

Bilag til Medicinrådets anbefaling vedrørende pembrolizumab i kombination med kemoradioterapi til behandling af lokalavanceret livmoderhalskræft

*Højrisiko-patienter, der er kandidater til kurativt
intenderet behandling*

Vers. 1.0



Bilagsoversigt

1. Ansøgers notat til Rådet vedr. pembrolizumab i kombination med kemoradioterapi
2. Forhandlingsnotat fra Amgros vedr. pembrolizumab i kombination med kemoradioterapi
3. Ansøgers endelige ansøgning vedr. pembrolizumab i kombination med kemoradioterapi

Den 19. december 2024



Simon Leth
simon. leth@merck.com
MSD Danmark ApS
Havneholmen 25, 1561 København V
msd.com

Til: Medicinrådet
Dampfærgevej 21-23, 3. sal
2100 København Ø

Notat til Medicinrådets udkast til vurdering af pembrolizumab i kombination med kemoradioterapi til lokalavanceret livmoderhalskræft

MSD Danmark vil hermed takke for, at Medicinrådet endnu engang har formået at optimere en proces, og for den kondenserede vurderingsrapport, der indeholder alle essentielle oplysninger.

Vi noterer os, at Medicinrådet er enige i, at patienter med lokalavanceret livmoderhalskræft og i høj risiko for tilbagefald lever længere og progredierer senere på behandling med pembrolizumab i kombinationen med kemoradioterapi uden at livskvaliteten påvirkes og uden introduktion af nye eller uventede bivirkninger.

Vi vil også endnu engang takke sekretariatet for det gode samarbejde om denne og mange andre sager i 2024, og ser frem til Rådets beslutning i januar 2025.

Venlig hilsen

Simon Leth
Chef for sundhedsøkonomi, MSD Danmark

Amgros I/S
Dampfærgevej 22
2100 København Ø
Danmark

T +45 88713000
F +45 88713008

Medicin@amgros.dk
www.amgros.dk

02.01.2025
CAF/DBS

Forhandlingsnotat

Dato for behandling i Medicinrådet	29.01.2025
Leverandør	MSD
Lægemiddel	Keytruda (pembrolizumab)
Ansøgt indikation	Keytruda (pembrolizumab) i kombination med kemoradioterapi til behandling af lokalavanceret livmoderhalskræft
Nyt lægemiddel / indikationsudvidelse	Indikationsudvidelse (fast-track proces)

Prisinformation

Amgros har følgende pris på Keytruda (pembrolizumab):

Tabel 1: Aftalepris

Lægemiddel	Styrke (pakningsstørrelse)	AIP (DKK)	SAIP	Rabatprocent ift. AIP
Keytruda	25 mg/ml (4 ml)	21.573,58	██████████	██████████

Aftaleforhold

Amgros har en aftale på Keytruda, hvor der er mulighed for prisregulering. Aftalen på Keytruda kører sammen med de øvrige immunterapier: Opdivo (nivolumab), Tecentriq (atezolizumab), Imfinzi (durvalumab), Libtayo (cemiplimab) og Bavencio (avelumab).

Konkurrencesituationen

Der er på nuværende tidspunkt ingen konkurrence indenfor denne indikation. Tabel 2 viser lægemiddeludgifter per år for Keytruda.

Tabel 2: Lægemiddeludgift Keytruda

Lægemiddel	Styrke (pakningsstørrelse)	Dosering	Pris pr. pakning (SAIP, DKK)	Lægemiddeludgift pr. år (SAIP, DKK)
Keytruda	25 mg/ml (4 ml)	2 mg/kg hver 3. uge eller 4 mg/kg hver 6. uge IV	██████████	██████████*

* ██████████

Status fra andre lande

Tabel 3: Status fra andre lande

Land	Status	Link
Norge	Afventer ansøgning	Link til vurdering

Opsummering

Der er først mulighed for en bedre pris på Keytruda ved en prisregulering, og denne er endnu ikke igangsat på området. I januar 2025 har Amgros inviteret til dialogmøder med alle relevante leverandører, for at indsamle informationerne om pipeline ift. immunterapier inkl. forventede indikationer og forventede ansøgningstidspunkter til Medicinrådet. Baseret på disse informationer planlægges den næste prisregulering for alle immunterapierne.



Ansøgning om vurdering af pembrolizumab i kombination med kemoradioterapi til behandling af lokalavanceret livmoderhalskræft med høj risiko for tilbagefald

Farveskema til tekstfremhævning	
Farve på fremhævet tekst	Definition af fremhævet tekst
	Fortrolige oplysninger



Kontaktoplysninger

Kontaktoplysninger

Virksomhed	MSD Danmark ApS
Navn	Tenna Bekker
Titel	Market Access Manager
Telefonnummer	+45 2892 1882
E-mail	tenna.bekker@merck.com



Indholdsfortegnelse

Kontaktoplysninger	2
Tabeller og figurer	6
Forkortelser	8
1. Oplysninger om lægemidlet	10
2. Oversigtstabel	11
3. Patientpopulation, intervention, valg af komparator(er) og relevante effektmål	12
3.1 Sygdommen	12
3.2 Patientpopulation	13
3.3 Nuværende behandlingstilbud	14
3.4 Intervention	15
3.4.1 Interventionen i forhold til dansk klinisk praksis	17
3.5 Valg af komparator(er)	17
3.6 Omkostningseffektivitet af komparator(er)	18
3.7 Relevante effektmål	19
3.7.1 Definition af effektmål inkluderet i ansøgningen	19
4. Sundhedsøkonomisk analyse	20
4.1 Modelstruktur	20
4.2 Modelkarakteristika	20
5. Oversigt over litteratur	20
5.1 Litteratur anvendt til den kliniske vurdering	20
5.2 Litteratur anvendt til vurdering af helbredsrelateret livskvalitet	22
5.3 Litteratur anvendt til input i den sundhedsøkonomiske model	22
6. Effekt	24
6.1 Effekt af pembrolizumab i kombination med kemoradioterapi sammenlignet med kemoradioterapi til patienter med lokalavanceret livmoderhalskræft	24
6.1.1 Relevante studier	24
6.1.2 Sammenlignelighed af studier	28
6.1.2.1 Sammenlignelighed af patienter på tværs af studier	28
6.1.3 Sammenlignelighed af studiepopulation(er) med danske patienter, der er egnede til behandling	30
6.1.4 Effekt – resultater fra KEYNOTE-A18	30
6.1.5 Effekt – resultater pr. [studienavn 2]	35



7.	Komparative analyser af effekt	35
7.1.1	Forskelle i definitioner af effektmål mellem studierne.....	35
7.1.2	Syntesemetode	35
7.1.3	Resultater fra den komparative analyse	35
7.1.4	Effekt – resultater pr. [effektmål]	36
8.	Modellering af effekt i den sundhedsøkonomiske analyse	36
8.1	Præsentation af effektdata fra den kliniske dokumentation, der anvendes i modellen	36
8.1.1	Ekstrapolering af effektdata	36
8.1.1.1	Ekstrapolering af [effektmål 1]	36
8.1.1.2	Ekstrapolering af [effektmål 2]	36
8.1.2	Beregning af transitionssandsynligheder	36
8.2	Præsentation af effektdata fra [yderligere dokumentation]	37
8.3	Modellerings effekter af efterfølgende behandlinger	37
8.4	Andre antagelser vedrørende effekt i modellen.....	37
8.5	Oversigt over den modellerede gennemsnitlige behandlingstid og -tid i modellens helbredsstadier	37
9.	Sikkerhed	38
9.1	Sikkerhedsdata fra den kliniske dokumentation.....	38
9.2	Sikkerhedsdata fra ekstern litteratur anvendt i den sundhedsøkonomiske model	41
10.	Dokumentation af helbredsrelateret livskvalitet	43
10.1	Helbredsrelateret livskvalitet.....	43
10.1.1	Studiedesign og måleinstrument	43
10.1.2	Dataindsamling	43
10.1.3	Resultater for helbredsrelateret livskvalitet	47
10.2	Nytteværdier anvendt i den sundhedsøkonomiske model.....	48
10.2.1	Beregning af nytteværdier	48
10.2.1.1	Mapping.....	49
10.2.2	Beregning af disutility-værdier	49
10.2.3	Resultater af nytteværdier.....	49
10.3	Nytteværdier målt i andre studier end dem, der danner grundlag for relativ effekt.....	49
10.3.1	Studiedesign.....	49
10.3.2	Dataindsamling	49
10.3.3	Resultater for helbredsrelateret livskvalitet	49
10.3.4	Resultater for nytteværdier	49
11.	Ressourceforbrug og tilknyttede omkostninger	50
11.1	Lægemediomkostninger - intervention og komparator	50
11.2	Lægemediomkostninger - co-administration.....	50
11.3	Administrationsomkostninger	50



11.4	Omkostninger til sygdomshåndtering	50
11.5	Omkostninger forbundet med håndtering af uønskede hændelser	51
11.6	Efterfølgende behandlingsomkostninger	51
11.7	Patientomkostninger	51
11.8	Andre omkostninger (f.eks. omkostninger til hjemmesygeplejersker, omkostninger til ambulans rehabilitering og palliativ pleje).....	51
12.	Resultater	52
12.1	Oversigt over base case	52
12.1.1	Base case-resultater	52
12.2	Følsomhedsanalyser	52
12.2.1	Deterministiske følsomhedsanalyser	52
12.2.2	Probabilistiske følsomhedsanalyser	53
13.	Budgetkonsekvensanalyse	53
14.	Liste over eksperter	54
15.	Referencer	55
Appendix A.	Studiekarakteristika	57
Appendix B.	Resultater vedr. effekt pr. studie.....	64
Appendix C.	Komparativ analyse af effekt.....	67
Appendix D.	Ekstrapolering.....	68
D.1	Ekstrapolering af [effekt mål 1]	68
D.1.1	Datainput	68
D.1.2	Model	68
D.1.3	Proportionale hazarder	68
D.1.4	Vurdering af statistisk fit (AIC og BIC)	68
D.1.5	Vurdering af visuel fit	68
D.1.6	Vurdering af hazard-funktioner	68
D.1.7	Validering og diskussion af ekstrapolerede kurver	68
D.1.8	Justering af baggrundsdelighed	68
D.1.9	Justering for behandlingsskift/overkrydsning	68
D.1.10	Aftagende effekt	68
D.1.11	Kureringspunkt.....	68
D.2	Ekstrapolering af [effekt mål 2]	68
Appendix E.	Alvorlige uønskede hændelser	69
Appendix F.	Helbredsrelateret livskvalitet	77
Appendix G.	Probabilistiske følsomhedsanalyser	78



Appendix H. Litteratursøgninger for den kliniske vurdering	79
H.1 Effekt og sikkerhed af intervention og komparator(er)	79
H.1.1 Søgestrategier	79
H.1.2 Systematisk valg af studier.....	79
H.1.3 Ekskluderede fuldttekstreferencer.....	80
H.1.4 Kvalitetsvurdering	80
H.1.5 Ikke-offentliggjorte data	80
Appendix I. Litteratursøgninger for helbredsrelateret livskvalitet	81
I.1 Helbredsrelateret livskvalitet.....	81
I.1.1 Søgestrategier	81
I.1.2 Kvalitetsvurdering og generaliserbarhed af estimater	81
I.1.3 Ikke-offentliggjorte data	81
Appendix J. Litteratursøgninger for input til den sundhedsøkonomiske model.....	82
J.1 Ekstern litteratur til input i den sundhedsøkonomiske model	82
J.1.1 Eks. systematisk søgning efter [...].....	82
J.1.2 Eks. målrettet litteratursøgning efter [estimater]	82
Appendix K. Øvrige indikationer godkendt af EMA og vurderet af Medicinrådet	83
Appendix L. Uønskede hændelser hos patienter behandlet med pembrolizumab + kemoterapi på tværs af studier	87

Tabeller og figurer

Tabeller

Tabel 1. Incidens og prævalens i de seneste 5 år på tværs af stadier	13
Tabel 2. Estimater for antallet af patienter, der er egnede til behandling	14
Tabel 3. Effektmål, der er relevante for ansøgningen.....	19
Tabel 4. Funktioner i den sundhedsøkonomiske model	20
Tabel 5. Relevant litteratur inkluderet i vurderingen af effekt og sikkerhed	21
Tabel 6. Relevant litteratur inkluderet for (dokumentation af) helbredsrelateret livskvalitet (se afsnit 10).....	22
Tabel 7. Relevant litteratur anvendt til input i den sundhedsøkonomiske model	23
Tabel 8. Oversigt over studiedesign for studier inkluderet i sammenligningen.....	26
Tabel 9. Patienternes baselinekarakteristika i inkluderede studier	28
Tabel 10. Karakteristika i den relevante danske population og i den sundhedsøkonomiske model (4)	30
Tabel 11. Resultater fra den komparative analyse.....	36
Tabel 12, Oversigt over antagelser vedr. ekstrapolering af [effektmål].....	36
Tabel 13. Transitioner i den sundhedsøkonomiske model	37
Tabel 14. Estimater i modellen	37



Tabel 15. Oversigt over modelleret gennemsnitlig behandlingslængde og -tid i modellens helbredsstadier, ikke-diskonteret og ikke justeret for halvcykluskorrektion (juster tabellen i henhold til modellen)	37
Tabel 16. Oversigt over sikkerhedshændelser opgjort ved IA2.....	39
Tabel 17. Alvorlige uønskede hændelser ved IA2	41
Tabel 18. Uønskede hændelser anvendt i den sundhedsøkonomiske model.....	41
Tabel 19. Uønskede hændelser, der forekommer hos mere end X % af patienter	42
Tabel 20. Oversigt over inkluderede instrumenter til helbredsrelateret livskvalitet	43
Tabel 21. Mønster med manglende data og fuldførelse	44
Tabel 22. Sammenfattet statistik om helbredsrelateret livskvalitet [instrument 1]	48
Tabel 23. Oversigt over nytteværdier (HSUV'er) [og disutility-værdier]	49
Tabel 24. Oversigt over nytteværdier (HSUV'er) [og disutility-værdier].....	49
Tabel 25. Oversigt over litteraturbaserede nytteværdier (HSUV'er)	50
Tabel 26. Lægemiddelomkostninger anvendt i modellen	50
Tabel 27. Administrationsomkostninger anvendt i modellen	50
Tabel 28. Omkostninger til sygdomshåndtering anvendt i modellen	51
Tabel 29. Omkostning forbundet med håndtering af uønskede hændelser	51
Tabel 30. Lægemiddelomkostninger ved efterfølgende behandlinger	51
Tabel 31. Patientomkostninger anvendt i modellen	51
Tabel 32. Oversigt over base case	52
Tabel 33. Base case-resultater, diskonterede estimater	52
Tabel 34. Resultater af one-way følsomhedsanalyser	52
Tabel 35. Antal nye patienter, der forventes behandlet i løbet af den næste femårsperiode, hvis lægemidlet indføres (justeret for markedsandel)	53
Tabel 36. Forventet budgetkonsekvens ved at anbefale lægemidlet til indikationen	53
Tabel 37. Vigtigste karakteristika for inkluderede studier	57
Tabel 38. Resultater af OS og PFS i KN-A18 ITT studiepopulation af patienter i FIGO2014 stadie III-IVA (12, 19)	64
Tabel 39. Komparativ analyse af studier, der sammenligner [intervention] med [komparator] for patienter med [indikation]	67
Tabel 40. Oversigt over parametre i PSA	78
Tabel 41. Bibliografiske databaser inkluderet i litteratursøgningen	79
Tabel 42. Andre kilder inkluderet i litteratursøgningen	79
Tabel 43. Konferencemateriale inkluderet i litteratursøgningen	79
Tabel 44. Søgestrategi for [navn på database].....	79
Tabel 45. Inklusions- og eksklusionskriterier anvendt til vurdering af studier.....	79
Tabel 46. Oversigt over studiedesign for studier inkluderet i analyserne	80
Tabel 47. Bibliografiske databaser inkluderet i litteratursøgningen	81
Tabel 48. Andre kilder inkluderet i litteratursøgningen	81
Tabel 49. Konferencemateriale inkluderet i litteratursøgningen	81
Tabel 50. Søgestrategi for [navn på database].....	81
Tabel 51. Kilder inkluderet i søgningen	82
Tabel 52. Kilder inkluderet i den målrettede litteratursøgning	82

Supplerende tabeller

Tabel I – Færdiggjorte interimanalyser	25
--	----



Tabel II – årsager til ikke-færdiggjort behandling	31
Tabel III – Samlet overlevelse FIGO2014 III-IVA	32
Tabel IV – Progressionsfri overlevelse FIGO2014 III-IVA	34
Tabel V Participants With Serious Adverse Events Up to 90 Days After Last Dose (19)	69
Tabel VI Adverse Event Summary for Adverse Events of Special Interest (AEOSI) (ITT) (19)	74
Tabel VII Adverse Event Summary for Adverse Events of Special Interest (AEOSI) (FIGO2014 III-IVA) (19)	75
Tabel VIII Definition of AEOSI	76

Figurer

Figur I Sammenhæng mellem FIGO2014 og FIGO2018	14
Figur II - Studiedesign	24
Figur III - Samlet overlevelse FIGO2014 III-IVA	32
Figur IV – Proportional Hazards Testing (OS)	33
Figur V – Progressionsfri overlevelse FIGO2014 III-IVA	34
Figur VI – Proportional Hazards Testing (PFS)	35
Figur VII - Gennemsnitlige ændringer i EORTC-QLQ-C30	48

Forkortelser

AE	<i>Adverse event</i>
ApaT	<i>All Participants as Treated</i>
BICR	<i>Blinded independent central review</i>
BT	<i>Brachytherapy</i>
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
CI	<i>Confidence interval</i>
CCI	<i>Charlson Comorbidity Index</i>
CPS	<i>Combined positive score</i>
CT	<i>Computer tomografi</i>
EBRT	<i>External Beam Radiation Therapy</i>
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EMA	<i>European Medicines Agency (Det Europæiske Lægemiddelagentur)</i>
EORTC QLQ-C30	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-C30</i>
EQ-5D	<i>EuroQoL-5 Dimension Questionnaire</i>
EQD2	<i>Equivalent dose in 2 Gy fractions</i>
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
FA	<i>Final analysis</i>
FIGO	<i>International Federation of Gynecology and Obstetrics</i>
HR	<i>Hazard Ratio</i>
HRQoL	<i>Health-Related Quality of Life</i>
HPV	<i>Human papillomavirus</i>
IA	<i>Interimanalyse</i>
IA1	<i>Interimanalyse 1</i>
IA2	<i>Interimanalyse 2</i>



ICH	<i>International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use</i>
IMRT	<i>Intensity-Modulated Radiation Therapy</i>
IQR	<i>Inter Quartile Range</i>
ITT	<i>Intention-to-treat</i>
IV	<i>Intravenøs</i>
KM	<i>Kaplan-Meier</i>
LS	<i>Least Squares</i>
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
MR	<i>Magnetisk resonans</i>
MSD	<i>Merck Sharp & Dohme</i>
NA	<i>Not Applicable</i>
OS	<i>Overall Survival</i>
PD-1	<i>Programmed cell death protein 1</i>
PD-L1	<i>Programmed cell death ligand 1</i>
PD-L2	<i>Programmed cell death ligand 2</i>
PFS	<i>Progression-free Survival</i>
PRO FAS	<i>Patient Reported Outcomes Final Analysis Set</i>
PS	<i>Performance status</i>
Q1W	<i>Hver uge</i>
Q3W	<i>Hver 3. uge</i>
Q6W	<i>Hver 6. uge</i>
QOL	<i>Quality of Life</i>
RECIST 1.1	<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1</i>
RMST	<i>Restricted Mean Survival Time analysis</i>
SAE	<i>Serious Adverse Event</i>
SD	<i>Standard Deviation</i>
SE	<i>Standard Error</i>
SOC	<i>Standard of Care</i>
VMAT	<i>Volumetric Modulated Arc Therapy</i>

Læsevejledning

Version 1.2 af Medicinrådets ansøgningsskema er anvendt til ansøgningen. For at følge de prædefinerede tabeller og deres nummerering, har vi nummereret ekstra tabeller med romertal, fx tabel XI. Ansøgningen er skrevet på dansk. Nogle begreber er bibeholdt på engelsk, disse er angivet med *kursiv*. Fortrolige oplysninger er markeret med gult.





1. Oplysninger om lægemidlet

Lægemedelinformationer	
Handelsnavn	KEYTRUDA®
Generisk navn	Pembrolizumab
Indikation som formuleret af Det Europæiske Lægemedelagentur (EMA)	KEYTRUDA, i kombination med kemostrålebehandling (udvendig strålebehandling efterfulgt af brachyterapi), er indiceret til behandling af FIGO 2014 stadie III - IVA lokal avanceret cervixcancer hos voksne, som ikke har modtaget forudgående definitiv behandling.
Indehaver af markedsføringstilladelse i Danmark	MSD Danmark ApS
ATC-kode	L01FF02
Kombinationsbehandling og/eller samtidig behandling	Nej
(Forventet) Dato for EU-godkendelse	CHMP positive opinion 17. september 2024
Har lægemidlet fået en betinget markedsføringstilladelse?	Nej
Har lægemidlet været i 'accelerated assessment' hos EMA?	Nej
Har lægemidlet 'orphan drug designation'? (medtag dato)	Nej
Andre indikationer godkendt af EMA	Se venligst Appendix K
Andre indikationer, der er blevet evalueret af Medicinrådet (ja/nej)	Se venligst Appendix K
Fælles nordisk vurdering (JNHB)	<p>Er den nuværende behandlingspraksis ens på tværs af de nordiske lande (DK, FI, IS, NO, SE)? Ja</p> <p>Er produktet egnet til en fælles nordisk vurdering? Nej</p> <p>Hvis ikke, hvorfor? MSD Danmark ønsker, at vurderingen er fokuseret på den kliniske relevans i det danske sundhedsvæsen og at danske klinikere er involveret i denne vurdering. Vi ønsker også, at den nye behandling bliver hurtigt tilgængelig for danske læger og patienter. Begge dele mener vi, at Medicinrådet er rigtig gode til. Samtidig har de hidtidige erfaringer med det nordiske</p>



Lægemiddelinformationer	
	samarbejde ikke været positive ift. sagsbehandlingstiden. Vi ønsker derfor ikke en vurdering i JNHB.
Udlevering	BEGR
Emballage – typer, størrelser/antal enheder og koncentrationer	4 ml konc.t.inf.væsk.opl a 25 mg/ml

2. Oversigtstabel

Oversigt	
Indikation, der er relevant for vurderingen	<i>KEYTRUDA in combination with chemoradiotherapy (CRT) for the treatment of FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) 2014 Stage III-IVA locally advanced cervical cancer in adults who have not received prior definitive therapy.</i>
Doseringsregime og administrationsform	Pembrolizumab 200 mg iv Q3W i 5 serier plus kemoradioterapi (udvendig strålebehandling + cisplatin 40 mg/m ² Q1W i 5 serier efterfulgt af indvendig strålebehandling) efterfulgt af pembrolizumab 400 mg Q6W i 15 serier
Valg af komparator	Kemoradioterapi (udvendig strålebehandling + cisplatin 40 mg/m ² Q1W i 5 serier efterfulgt af indvendig strålebehandling)
Prognose med aktuell behandling (komparator)	Danske opgørelser fra DGCG viser en 5-årsoverlevelse på 48% (95% CI 38; 56) for patienter i FIGO2018 stadie III og på 18% (95% CI 11; 26) for patienter i stadie IV.
Type af dokumentation til den kliniske evaluering	Ansøgningen er baseret på <i>head-to-head</i> studiet KEYNOTE-A18
Vigtigste effektmål (forskel/forbedring sammenlignet med komparator)	HR samlet overlevelse (OS) 0,57 (0,39; 0,83) HR progressionsfri overlevelse (PFS) 0,57 (0,43; 0,76) Forskel i andel patienter med ≥ 1 alvorlige uønskede hændelser 
Vigtigste alvorlige uønskede hændelser for interventionen og komparatoren	Forekomst af alvorlige uønskede hændelser med en frekvens >1% var som følger i pembrolizumab+SOC vs. placebo+SOC-gruppen: 



Oversigt	
Konsekvens for helbredsrelateret livskvalitet	Forskel i ændring i livskvalitet fra baseline til uge 36 målt ved EORTC-QLQ-C30 (LS means): [REDACTED]
Type af sundhedsøkonomisk analyse, der indsendes	Ansøgningen vurderes i Medicinrådets 14-ugers proces uden sundhedsøkonomisk analyse
Datakilder, der bruges til at modellere klinisk effekt	NA
Datakilder, der bruges til at modellere den helbredsrelaterede livskvalitet	NA
Vundne leveår	NA
Vundne QALY	NA
Inkrementelle omkostninger	NA
ICER (DKK/QALY)	NA
Usikkerhed forbundet med ICER-estimatet	NA
Antal egnede patienter i Danmark	Incidens: Ca. 32 patienter per år Prævalens: NA
Budgetkonsekvens (i år 5)	NA

3. Patientpopulation, intervention, valg af komparator(er) og relevante effektmål

3.1 Sygdommen

Livmoderhalskræft er kræft i den nederste del af livmoderen, cervix. Sygdommen rammer primært kvinder på 30-45 år og +70 år. Der er ofte ingen eller kun uspecifikke symptomer



i form af unormale blødninger/kontaktblødninger (1). Den primære årsag til livmoderhalskræft er infektion med human papillomavirus (HPV), som kan forårsage celleforandringer i livmoderhalsen, der potentielt kan udvikle sig til kræft.

Som andre kræftformer inddeles kræft i livmoderhalsen i stadier, afhængig af tumorstørrelse (< 2cm; 2-4 cm; ≥ 4 cm), lymfeknudeinvolvering (N0; N1), udbredelse (livmoderhalsen alene; livmoderen alene; nedre del af vagina og/eller bækkenvæggen og/eller resulterende i nyreproblemer; metastaser i nærtliggende organer; fjernmetastaser). *International Federation of Gynecology and Obstetrics* (FIGO) justerer jævnlige stadiekriterierne. Seneste opdatering fandt sted i 2018 og FIGO2018-inddelingen anvendes i dansk klinisk praksis (2).

Det kliniske studie, som ligger til grund for denne ansøgning er KEYNOTE-A18. Heri indgår patienter med 'lokalavanceret sygdom med høj risiko for tilbagefald', svarende til FIGO2014 stadie IB2-IIB med lymfeknudeinvolvering og FIGO2014 stadie III-IVA uanset lymfeknudeinvolvering. Hos denne gruppe er risikoen for fjernrecidiv henholdsvis 29% hos de lymfeknudepositive patienter i stadie IB2-IIB og 69% hos patienter i stadie III-IV (3).

Prognosen er stadieafhængig. Danske opgørelser fra DGCG viser en 5-årsoverlevelse på 94% (95% CI: 92; 95) for patienter i stadie I (FIGO2018), på 70% (95% CI 64; 74) for patienter i stadie II, faldende til 48% (95% CI 38; 56) for patienter i stadie III og 18% (95% CI 11; 26) for patienter i stadie IV (4).

3.2 Patientpopulation

Årligt diagnosticeres ca. 300 danske kvinder med livmoderhalskræft på tværs af stadier (4, 5). Kun omkring halvdelen af patienterne diagnosticeres i tidlige sygdomsstadier, hvorimod de resterende først opdages, når sygdommen er lokalavanceret eller metastatisk.

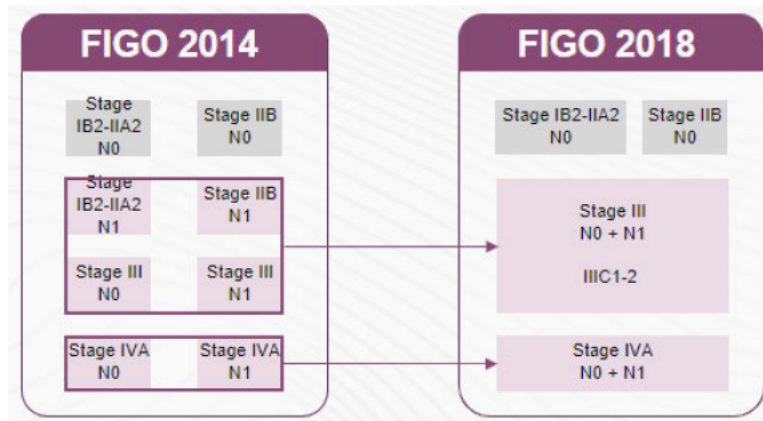
Tabel 1. Incidens og prævalens i de seneste 5 år på tværs af stadier

År	2018/2019	2019/2020	2020/2021	2021/2022	2022/2023
Incidens i Danmark (4)	274	313	270	280	NA
Prævalens i Danmark (6)	NA	9.000	NA	NA	NA
Global prævalens	NA	NA	NA	NA	NA

Som nævnt ovenfor er ansøgningen her baseret på studiet KEYNOTE-A18, der inkluderede patienter med lokalavanceret sygdom og med høj risiko for tilbagefald, defineret som FIGO2014 stadie IB2-IIB med lymfeknudeinvolvering og III-IVA uanset lymfeknudeinvolvering. CHMP's *positive opinion* gælder dog alene patienter med FIGO2014 stadie III-IVA.



I Danmark anvendes i dag FIGO2018. Forskellen mellem stadietinddelingen i FIGO2014 og FIGO2018 er primært, at patienter i stadiet IB2-IIB med lymfeknudeinvolvering jf. FIGO2014 nu klassificeres som stadiet IIIC i FIGO2018. Se Figur I Sammenhæng mellem FIGO2014 og FIGO2018 herunder.



Figur I Sammenhæng mellem FIGO2014 og FIGO2018

Der findes ikke publicerede data vedr. antal danske patienter baseret på FIGO2014. For alle praktiske formål er stadietinddelingen i FIGO2009 og FIGO2014 ens, hvorfor 2009-versionen giver et godt bud på antallet af kandidater til behandlingen. Tidligere DGCG-årsrapporter, baseret på FIGO2009, viser, at der i Danmark i årene 2016-2019 blev diagnosticeret 43, 37 og 31 patienter i stadiet III-IVA årligt (5). Af disse forventes 85 % at være i ECOG PS 0-1. Baseret på disse tal skønner vi, at ca. 32 patienter årligt vil kandidere til behandlingen.

Estimatet stemmer fint overens med den nuværende stadietinddeling: I DGCGs årsrapport for 2021/2022, der baserer sig på FIGO2018, kan man se, at der blev diagnosticeret 55 patienter i FIGO2018 stadiet IIIA-IVA i 2019/2020, 63 i 2020/2021 og 77 i 2021/2022 (4). Inkluderet i disse tal er dog også patienter med små tumorer med lymfeknudeinvolvering, svarende til FIGO2014 stadiet IB2-IIB, som ikke er en del af den godkendte indikation.

Tabel 2. Estimer for antallet af patienter, der er egnede til behandling

År	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Antal patienter i Danmark, som er egnede til behandling i de kommende år	32	32	32	32	32

3.3 Nuværende behandlingstilbud

Standardbehandlingen af lokalavanceret livmoderhalskræft er kurativt intenderet stråle- og kemoterapi bestående af udvendig (*external beam radiation therapy*, EBRT) samt



ugentlig konkomitant kemoterapi med cisplatin, med efterfølgende indvendig strålebehandling (*brachytherapy*, BT) (7).

De danske anbefalinger vedr. stråleterapi er baseret på EMBRACE II protokollen (8). Den kumulerede dosis af EBRT og BT bør være minimum 87 Gy EQD2 (*equivalent dose in 2 Gy fractions*) (9). EBRT planlægges med *Intensity-Modulated Radiation Therapy* (IMRT) eller *Volumetric Modulated Arc Therapy* (VMAT) teknik, hvor total dosis er 45-50 Gy fordelt på 25-30 fraktioner med 1,8-2,0 Gy per fraktion. BT appliceres i de fleste tilfælde ved brug af interstitiale nåle over 4 fraktioner. Den samlede tid fra den første EBRT-fraktion til den sidste BT eller EBRT-fraktion bør ikke overstige 50 dage.

På baggrund af resultaterne fra INTERLACE (10) har man diskuteret, om behandlingen bør suppleres af neoadjuverende kemoterapi. Idet regimet i studiet ikke stemmer overens med dansk klinisk praksis (11), vil man afvente en publiceret artikel, før der tages endeligt stilling.

3.4 Intervention

Interventionen er pembrolizumab i kombination med kemoradioterapi, efterfulgt af pembrolizumab alene. Kemoterapien består af cisplatin. De enkelte lægemiddelstoffer er beskrevet i tabellerne herunder.

Pembrolizumab er et antistof, der binder til Programmed cell Death-1 (PD-1) receptoren og blokerer interaktionen med liganderne PD-L1 and PD-L2. PD-1 receptoren er en negativ regulator af T-celle aktivitet og er vist at være involveret i kontrollen af T-celle medieret immunrespons. Pembrolizumab øger T-celleresponset, inklusiv anti-tumorresponset, ved at blokere PD-1's binding til PD-L1 and PD-L2. PD-L1 og PD-L2 er udtrykt på *antigen presenting cells* og kan udtrykkes af tumorceller eller andre celler i tumorens mikromiljø.

Oplysningerne i tabellerne stammer fra studieprotokollen (Appendix 2 i (12) og fra de respektive lægemidlers produktresuméer (13, 14).

Oversigt over interventionen	Pembrolizumab
Terapeutisk indikation, der er relevant for vurderingen	KEYTRUDA, i kombination med kemostrålebehandling (udvendig strålebehandling efterfulgt af brachyterapi), er indiceret til behandling af FIGO 2014 stadie III - IVA lokal avanceret cervixcancer hos voksne, som ikke har modtaget forudgående definitiv behandling.
Administrationsform	konc.t.inf.væsk.opl
Dosering	200 mg pembrolizumab Q3W i fem serier efterfulgt af 400 mg Q6W i op til 15 serier Pembrolizumab blev administreret som intravenøs infusion over 30 minutter.



Oversigt over interventionen	Pembrolizumab
Dosering i den sundhedsøkonomiske model (herunder relativ dosisintensitet)	NA
Skal lægemidlet administreres sammen med anden medicin?	Nej
Behandlingsvarighed/-kriterier for behandlingsophør	Alle behandlinger blev i studiet fortsat til det planlagte antal serier var administreret eller indtil radiografisk progression, sygdomstilbagefald, uacceptabel toxicitet, positiv graviditetstest, investigators beslutning eller patientens tilbagetrækning af samtykke.
Nødvendig monitorering, både under administration og i behandlingsperioden	I studiet blev der tjekket for uønskede hændelser og laboratorieanomalier jævnligt i behandlingsperioden og i 30 dage efter behandlingsophør (dog 90 dage for alvorlige uønskede hændelser, såfremt patienten ikke var i ny onkologisk behandling).
Behov for diagnostik eller andre test (f.eks. <i>companion diagnostic</i>). Hvordan er disse inkluderet i modellen?	Nej
Pakningsstørrelse(r)	4 ml konc.t.inf.væsk.opl a 25 mg/ml

Oversigt over interventionen	Cisplatin
Terapeutisk indikation, der er relevant for vurderingen	Cisplatin er indiceret til behandling cervikalt karcinom i kombination med andre kemoterapeutika eller strålebehandling.
Administrationsform	konc.t.inf.væsk.opl
Dosering	40 mg/m ² cisplatin Q1W Cisplatin blev givet som en intravenøs infusion.
Dosering i den sundhedsøkonomiske model (herunder relativ dosisintensitet)	NA
Skal lægemidlet administreres sammen med anden medicin?	Nej



Oversigt over interventionen	
	Cisplatin
Behandlingsvarighed/-kriterier for behandlingsophør	Kemoradioterapien blev givet i fem serier (med mulighed for en sjette serie efter investigators ønske) eller indtil radiografisk progression, sygdomstilbagefald, uacceptabel toxicitet, positiv graviditetstest, investigators beslutning eller patientens tilbagetrækning af samtykke.
Nødvendig monitorering, både under administration og i behandlingsperioden	I studiet blev der tjekket for uønskede hændelser og laboratorieanomalier jævnligt i behandlingsperioden og i 30 dage efter behandlingsophør (dog 90 dage for alvorlige uønskede hændelser, såfremt patienten ikke var i ny onkologisk behandling).
Behov for diagnostik eller andre test (f.eks. <i>companion diagnostic</i>). Hvordan er disse inkluderet i modellen?	Nej
Pakningsstørrelse(r)	50 ml og 100 ml konc.t.inf.væsk.opl a 1 mg/ml

3.4.1 Interventionen i forhold til dansk klinisk praksis

Såfremt pembrolizumab anbefales til denne indikation, vil behandlingen supplere den nuværende kemoradioterapi. En stor del af de patienter, som oplever recidiv, vil overgå til førstelinjebehandling for uhelbredelig sygdom. Her er nuværende standardbehandling kemoterapi med eller uden bevacizumab og tillæg af pembrolizumab til patienter med PD-L1 CPS ≥ 1 (15).

Der er begrænset evidens for genbehandling med immunterapi. Hvis man ser bort fra denne mulighed, vil flertallet af de patienter, som har fået behandling med pembrolizumab for lokalavanceret sygdom formentlig modtage kemoterapi med eller uden bevacizumab som førstelinjebehandling for uhelbredelig sygdom.

3.5 Valg af komparator(er)

Komparator er den nuværende danske standardbehandling, EBRT+cisplatin+BT, som også er regimet i kontrolarmen i KEYNOTE-A18.

Oversigt over komparator	
Generisk navn	Cisplatin
ATC-kode	L01XA01



Oversigt over komparator

Virkningsmekanisme	Cytostatikum med alkylende virkning. Alkylende stoffer danner kovalente bindinger med biologisk vigtige makromolekyler og skader deres funktion. Specielt sker der en binding til og evt. krydsbinding af DNA. Efterfølgende processering eller reparation af læsionerne kan forårsage enkelt- eller dobbeltbrud på DNA-strengen og celledød.
Administrationsform	konc.t.inf.væsk.opl
Dosering	40 mg/m ² cisplatin Q1W Cisplatin blev givet som en intravenøs infusion.
Dosering i den sundhedsøkonomiske model (herunder relativ dosisintensitet)	NA
Bør lægemidlet administreres sammen med anden medicin?	Nej
Behandlingsvarighed/-kriterier for behandlingsophør	Kemoradioterapien blev givet i fem serier (med mulighed for en sjette serie efter investigators ønske) eller indtil radiografisk progression, sygdomstilbagefald, uacceptabel toxicitet, positiv graviditetstest, investigators beslutning eller patientens tilbagetrækning af samtykke.
Behov for diagnostik eller andre test (f.eks. <i>companion diagnostic</i>)	Ingen
Pakningsstørrelse(r)	50 ml og 100 ml konc.t.inf.væsk.opl a 1 mg/ml

3.6 Omkostningseffektivitet af komparator(er)

Komparator er ikke vurderet af Medicinrådet. Vi finder det dog overvejende sandsynligt, at EBRT+cisplatin+BT er et omkostningseffektivt regime. I en metaanalyse fra 2001 fandt man, at tillæg af platin til radioterapi øger den samlede overlevelse (HR 0,70 (95% CI 0,61; 0,80) $p < 0,0001$) (16).

Cisplatin er gået af patent og lægemiddelomkostningerne for en patient på 70 kg og 165 cm (legemsoverflade = 1,77 m²) er i Apotekets Indkøbspris (AIP) mindre end 1.000 DKK for fem doser.



3.7 Relevante effektmål

3.7.1 Definition af effektmål inkluderet i ansøgningen

I ansøgningen anvender vi progressionsfri overlevelse (PFS), samlet overlevelse (OS) og livskvalitet som effektmål. Disse effektmål blev også anvendt i Medicinrådets vurdering af pembrolizumab i kombination med kemoterapi til behandling af uheldelig livmoderhalskræft (15).

Progressionsfri overlevelse er defineret som tiden fra randomisering til sygdomsprogression (per RECIST 1.1 og vurderet af investigator eller ved histopatologisk bekræftelse) eller død. Patienter i KEYNOTE-A18 blev vurderet hver 12 uge efter afslutning af kemoradioterapien og derefter hver 12. uge i år 1 og 2, hver 24. uge i år 3 år årligt derefter. Vi vil i afsnit 6.1.4 redegøre for hændelserne samlet og enkeltvist (12).

Samlet overlevelse er defineret som tiden fra randomisering til død af enhver årsag. Patienter i KEYNOTE-A18, der oplevede sygdomsprogression eller påbegyndte ny onkologisk behandling, blev fulgt op telefonisk hver 12. uge indtil død, tilbagekaldelse af samtykke eller afslutning af studiet, hvad end der kom først (12).

Livskvalitet blev i KEYNOTE-A18 vurderet ved EORTC QLQ-C30, som er et af de mest udbredte og validerede redskaber til måling af kræftpatienters livskvalitet. Data blev indsamlet elektronisk før administration af studiemedicin ved baseline, i uge 3, 6, 9, 12 og 18 og derefter hver 6. uge til og med uge 102, hver 12. uge til og med uge 210, hver 24. uge til og med uge 258 og derefter årligt frem til studiets afslutning (12).

Tablet 3. Effektmål, der er relevante for ansøgningen

Effektmål	Tidspunkt*	Definition	Hvordan blev effektmålet undersøgt (dataindsamlingsmetode)
Progressionsfri overlevelse (PFS)	Median opfølgningstid var ved IA2 29,9 mdr. [IQR 23,3; 34,3]. Median opfølgningstid var ved IA1 17,9 mdr. [IQR 11,3; 22,3].	Progressionsfri overlevelse er defineret som tiden fra randomisering til sygdomsprogression (per RECIST 1.1 og vurderet af investigator eller ved histopatologisk bekræftelse) eller død.	Vurderet af investigator eller histopatologisk og per RECIST1.1.
Samlet overlevelse (OS)	Som for PFS	OS defineres som tiden fra randomisering til dødsfald af enhver årsag.	Forsøgsdeltagerne blev kontaktede telefonisk hver 12. uge



Effekt mål	Tidspunkt*	Definition	Hvordan blev effektmålet undersøgt (dataindsamlingsmetode)
Livskvalitet (HRQoL)	Ved baseline, i uge 3, 6, 9, 12 og 18. Derefter hver 6. uge til og med uge 102, hver 12. uge til og med uge 210, hver 24. uge til og med uge 258 og derefter årligt frem til studiets afslutning.	EORTC-QLQ-C30 er en global score bestående af 30 spørgsmål	Patientrapporteret effektmål, vurderet ved EORTC-QLQ-C30 og indsamlet elektronisk før administration af studiemedicin.

* Tidspunkt for dataindsamling anvendt i analyse (opfølgningstid for *time-to-event* effektmål)

4. Sundhedsøkonomisk analyse

Idet ansøgningen vurderes i Medicinrådets 14-ugers proces, er afsnittet ikke udfyldt.

4.1 Modelstruktur

4.2 Modelkarakteristika

Tabel 4. Funktioner i den sundhedsøkonomiske model

Modelfunktioner	Beskrivelse	Begrundelse
NA		

5. Oversigt over litteratur

Idet ansøgningen alene baserer sig på *head-to-head* studiet KEYNOTE-A18 har vi ikke fundet det nødvendigt at foretage en systematisk litteratursøgning.

5.1 Litteratur anvendt til den kliniske vurdering

Ansøgningen baserer sig på studieprotokollen, to publicerede artikler, CHMPs Assessment Report og i enkelte tilfælde på fortrolige *data on file*.



Tabel 5. Relevant litteratur inkluderet i vurderingen af effekt og sikkerhed

Reference (Fuld citering inkl. referencenummer)*	Studienavn*	NCT-identifikator	Studiedatoer (Startdato og forventet slutdato, data cut-off og forventede data cut- offs)	Anvendt ved sammenligning af*
Lorusso D et al: Pembrolizumab or placebo with chemoradiotherapy followed by pembrolizumab or placebo for newly diagnosed, high-risk, locally advanced cervical cancer (ENGOT-cx11/GOG-3047/KEYNOTE-A18): a randomized, double-blind, phase 3 clinical trial (17).	KEYNOTE-A18	NCT04221945	Start: 12. maj 2020 Afslutning: 17. januar 2025 (forventet) Data cut-off: 8. januar 2024	Pembrolizumab + kemoradioterapi efterfulgt af pembrolizumab vs kemoradioterapi
Lorusso D et al: Pembrolizumab or placebo with chemoradiotherapy followed by pembrolizumab or placebo for newly diagnosed, high-risk, locally advanced cervical cancer (ENGOT-cx11/GOG-3047/KEYNOTE-A18): overall survival results from a randomized, double-blind, phase 3 clinical trial (12).	Som ovenfor	Som ovenfor	Som ovenfor	Som ovenfor
Studieprotokol (Appendix 2 i (12))	Som ovenfor	Som ovenfor	Som ovenfor	Som ovenfor
CHMP Assessment Report (18)	Som ovenfor	Som ovenfor	Som ovenfor	Som ovenfor



Reference (Fuld citering inkl. referencenummer)*	Studienavn*	NCT-identifikator	Studiedatoer (Startdato og forventet slutdato, data cut-off og forventede data cut- offs)	Anvendt ved sammenligning af*
<i>Data on file</i> , ikke-offentliggjorte data 2024. Clinical Study Report KEYNOTE- A18 (19)	Som ovenfor	Som ovenfor	Som ovenfor	Som ovenfor

5.2 Litteratur anvendt til vurdering af helbredsrelateret livskvalitet

NA

Tabel 6. Relevant litteratur inkluderet for (dokumentation af) helbredsrelateret livskvalitet (se afsnit 10)

Reference (Fuld citation inkl. referencenummer)	Helbredsstadie/fald i nytteværdi (disutility)	Henvisning til sted i ansøgning, hvor dataene er beskrevet/anvendt
NA		

5.3 Litteratur anvendt til input i den sundhedsøkonomiske model

NA



Tabel 7. Relevant litteratur anvendt til input i den sundhedsøkonomiske model

Reference (Fuld citering inkl. referencenummer)	Input/estimat	Identifikationsmetode	Reference til sted i ansøgning, hvor dataene er beskrevet/anvendt
NA			

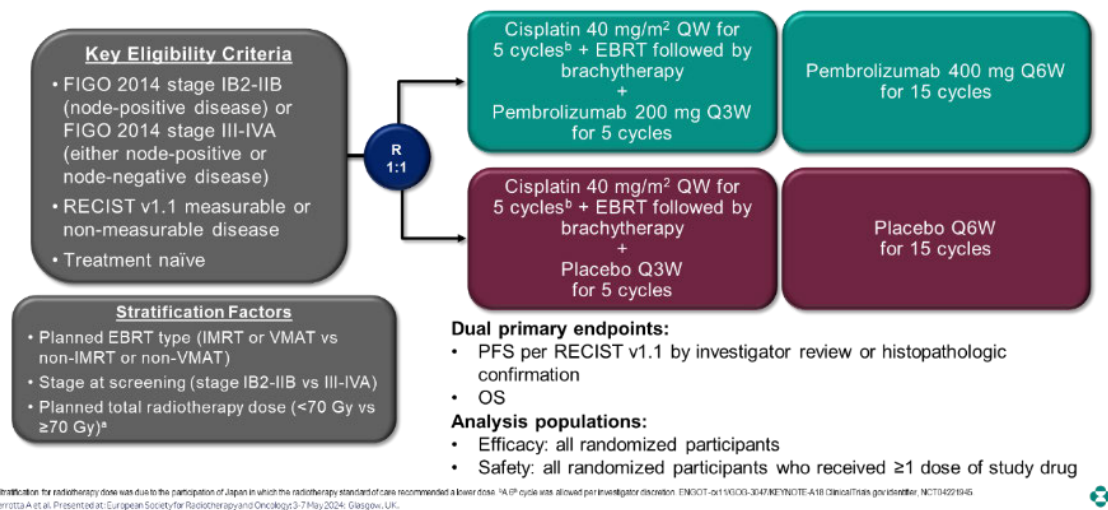


6. Effekt

6.1 Effekt af pembrolizumab i kombination med kemoradioterapi sammenlignet med kemoradioterapi til patienter med lokalavanceret livmoderhalskræft

6.1.1 Relevante studier

KEYNOTE-A18 er et internationalt, multicenter, randomiseret, dobbeltblindet, placebo-kontrolleret, fase 3-studie af pembrolizumab i kombination med kemoradioterapi sammenlignet med kemoradioterapi alene til 1. linjebehandling af lokalavanceret livmoderhalskræft. Se Figur II for en oversigt over studiedesignet.



Figur II - Studiedesign

Deltagerne var kvinder ≥ 18 år med nydiagnosticeret, lokalavanceret, histologisk bekræftet plancellulært karcinom, adenokarcinom eller adenoskvamøst karcinom i livmoderhalsen og i FIGO2014 stadie IB2-IIB med positive lymfeknuder eller III-IVA uanset lymfeknudestatus. Deltagerne havde desuden en *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status* (ECOG PS) score på 0 eller 1. Tidligere systemisk behandling, immunterapi, definitiv kirurgi eller strålebehandling var eksklusionskriterier.

Deltagerne blev randomiseret 1:1 til at modtage pembrolizumab + cisplatin og ud- og indvendig strålebehandling efterfulgt af pembrolizumab alene eller placebo + cisplatin og ud- og indvendig strålebehandling efterfulgt af placebo alene.

Randomisering skete centralt ved brug af et interaktivt *voice/web response* system. Tildeling af henholdsvis pembrolizumab eller placebo skete dobbelt-maskeret. Patienterne blev stratificeret efter planlagt udvendig strålebehandling (*external beam radiation therapy, EBRT*) (*intensity modulated radiotherapy, IMRT* eller *volumetric-modulated arc therapy, VMAT* versus non-IMRT eller non-VMAT), efter FIGO2014 stadie (IB2-IIB lymfeknudepositiv versus III-IVA) samt planlagt dosis indvendig strålebehandling (*brachytherapy, BT*) (<70 Gy versus ≥ 70 Gy).



Studiebehandlingen ophørte ved bekræftet sygdomsprogression, ved tilbagefald eller uacceptabel toxicitet, ved investigators eller patientens beslutning om at stoppe deltagelse i studiet, hvis patienten blev gravid eller efter færdiggørelse af 20 serier af aktiv behandling.

De primære effektmål i studiet var samlet overlevelse (OS) og progressionsfri overlevelse (PFS) per RECIST1.1 og vurderet af investigator.

Studiet blev påbegyndt i maj 2020 og er estimeret til at slutte i januar 2025. De to præspecificerede interimanalyser (IA) er begge færdiggjorte (se Tabel I).

Tabel I – Færdiggjorte interimanalyser

Interim analyse	Endepunkter	Kriterier for at foretage analysen	Analysens primære formål	Faktiske data cut-off	Median opfølgningstid [IQR]
IA1	PFS + OS	Ca. 28 mdr. efter første patient blev randomiseret og efter mindst 273 PFS-hændelser.	Interimanalyse af PFS og OS	9. januar 2023	17,9 mdr. [11,3-22,3].
IA2	PFS + OS	Ca. 34 mdr. efter første patient blev randomiseret og efter mindst 304 PFS-hændelser.	Endelig analyse af PFS og interim-analyse af OS	8. januar 2024	29,9 mdr. [23,3-34,4].

Intern og ekstern validitet

Den interne validitet er styrket af studiets randomiserede og dobbeltblindede design; den dobbeltmaskerede tildeling af studiebehandling; de nøje definerede in- og eksklusionskriterier samt behandlingsregimer. Endepunkterne er alle veldefinerede og anerkendte. Der er foretaget beregning af de relevante populationsstørrelser mhp. at sikre tilstrækkelig statistisk *power*, og analyserne er foretaget i de relevante populationer. CHMP anerkender, at effektanalyserne i subpopulationerne baseret på FIGO2014 stadie ikke har *power* til dette formål, men vurderer at stadiendelingen som stratifikationsfaktor og den ligelige fordeling af patienter mellem de to subgrupper gør beslutningen om en indsnævring af populationen forsvarlig (18). Endelig er der redegjort for alle protokolændringer og for patienter, der ikke fulgte protokollen.

Hvor RCT'er typisk har en høj grad af intern validitet, er den eksterne validitet ofte lavere. Den eksterne validitet af KEYNOTE-A18 er dog styrket af den høje deltagelse af vestlige centre og patienter, der ligner danske centre og patienter; af komparators overensstemmelse med dansk klinisk praksis; af muligheden for at implementere interventionen i dansk klinisk praksis og af de klinisk relevante endepunkter.

Inkluderet i ansøgningen

For effektdata rapporterer vi resultater fra subpopulationen i FIGO2014 stadie III-IVA (svarende til den godkendte indikation), for sikkerhedsdata fra *all patients as treated* (APaT) populationen og for livskvalitetsdata fra *patient reported outcomes final analysis set* (PRO FAS) populationen.



Tabel 8. Oversigt over studiedesign for studier inkluderet i sammenligningen

Studienavn, NCT-nummer (reference)	Studiedesign	Studiets varighed	Patientpopulation	Intervention	Komparator	Effekt mål og opfølgingsperiode
<p>Pembrolizumab or placebo with chemotherapy followed by pembrolizumab or placebo for newly diagnosed high-risk, locally advanced cervical cancer (ENGOT-cx11/GOG-3047/KEYNOTE - A18). NCT04221945</p> <p>(20)</p>	<p>Internationalt, multicenter, randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret, fase 3-studie</p>	<p>Startdato: 12. maj 2020</p> <p>Forventet slutdato: 17. januar 2025</p>	<p>Kvinder \geq 18 år med nydiagnosticeret, lokalavanceret, histologisk bekræftet plancellulært karcinom, adenokarcinom eller adenoskvamøst karcinom i livmoderhalsen og i FIGO2014 stadie IB2-IIIB med positive lymfeknuder eller III-IVA uanset lymfeknudestatus og ECOG PS 0-1. Ingen tidligere systemisk behandling, immunterapi, definitiv kirurgi eller strålebehandling.</p>	<p>Pembrolizumab 200 mg iv Q3W i 5 serier</p> <p>plus</p> <p>kemoradioterapi (udvendig strålebehandling + cisplatin 40 mg/m² Q1W i 5 serier efterfulgt af indvendig strålebehandling)</p> <p>efterfulgt af</p> <p>pembrolizumab 400 mg Q6W i 15 serier</p>	<p>Kemoradioterapi (udvendig strålebehandling + cisplatin 40 mg/m² Q1W i 5 serier efterfulgt af indvendig strålebehandling)</p>	<p>Primære effekt mål</p> <p>Progressionsfri overlevelse (PFS) – per RECIST 1.1 og vurderet af investigator. PFS-data er fra IA1, hvor den mediane opfølgningstid var 17,9 mdr. [IQR 11,3-22,3].</p> <p>Samlet overlevelse (OS). OS-data er fra IA2, hvor den mediane opfølgningstid var 29,9 mdr. [IQR 23,3-34,3].</p> <p>Sekundære effekt mål</p> <p>Progressionsfri overlevelse (PFS) ved år 2 – per RECIST1.1 og vurderet af BICR. Resultaterne er ikke medtaget i ansøgningen.</p> <p>Progressionsfri overlevelse (PFS) - andelen ved 24 måneder per RECIST1.1 vurderet af investigator.</p> <p>Progressionsfri overlevelse (PFS) - andelen ved 24 måneder per RECIST1.1 vurderet af BICR. Resultaterne er ikke medtaget i ansøgningen,</p> <p>Samlet overlevelse (OS) ved år 3. OS-data er fra IA2, hvor den mediane opfølgningstid var 29,9 mdr. [IQR 23,3-34,3].</p> <p>Komplet responsrate (CR) – andelen ved uge 12 efter kemoradioterapi per RECIST1.1 og vurderet af BICR. Resultaterne er ikke medtaget i ansøgningen.</p> <p>Objektiv responsrate (ORR) – per RECIST1.1 ved BICR. Resultaterne er ikke medtaget i ansøgningen.</p>



Studienavn, NCT-nummer (reference)	Studiedesign	Studiets varighed	Patientpopulation	Intervention	Komparator	Effekt mål og opfølgingsperiode
						<p>Progressionsfri overlevelse (PFS) – i den PD-L1-positive subpopulation, per RECIST1.1 og vurderet af investigator hhv. BICR. Resultaterne er ikke medtaget i ansøgningen.</p> <p>Samlet overlevelse (OS) – i den PD-L1-positive subpopulation. Resultaterne er ikke medtaget i ansøgningen.</p> <p>Progressionsfri overlevelse efter 2. linje (PFS2) per RECIST1.1 og vurderet af investigator. Resultaterne er ikke medtaget i ansøgningen.</p> <p>Uønskede hændelser (AE)</p> <p>Afbrydelse af studiedeltagelse som følge af uønskede hændelser (AE)</p> <p>Sikkerhedsdata er fra IA2 med en median opfølgningstid på 29,9 mdr. [IQR 23,3-34,3].</p> <p>EORTC-QLQ C30 – ændring fra baseline i den globale score. EORTC-QLQ-C30-data er fra IA1 med en median opfølgningstid på 17,9 mdr. [IQR 11,3-22,3].</p> <p>EORTC QLQ-CX24. Resultaterne er ikke medtaget i ansøgningen.</p>



6.1.2 Sammenlignelighed af studier

Idet ansøgningen er baseret på et *head-to-head* studie er afsnittet ikke relevant.

6.1.2.1 Sammenlignelighed af patienter på tværs af studier

Idet ansøgningen er baseret på et *head-to-head* studie er afsnittet ikke relevant. Tabel 9 er dog udfyldt for *intention-to-treat* (ITT) populationen (12) og for FIGO2014 stadie III-IVA subpopulationen fra KEYNOTE-A18 (19).

Tabel 9. Patienternes baselinedata i inkluderede studier

	KEYNOTE-A18			
	Pembro+SOC (ITT)	SOC (ITT)	Pembro+SOC (III-IVA)	SOC (III-IVA)
	N = 529	N=531	N = 296	N=305
Alder				
Median (<i>range</i>)	49 (IQR 40-57)	50 (IQR 41-59)		
Antal ≥ 65 år (%)	56 (11%)	77 (15%)		
Race				
White	254 (48%)	164 (50 %)		
Asian	155 (29 %)	148 (28%)		
Multiple	78 (15%)	86 (16%)		
American Indian or Alaska Native	24 (5%)	22 (4%)		
Black or African American	14 (3%)	8 (2%)		
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	2 (<1%)	1 (<1%)		
Missing	1 (<1%)	2 (<1%)		
ECOG PS Score				
0	380 (72%)	398 (75%)		
1	149 (28%)	133 (25%)		
FIGO2014				
IB2 – IIB	233 (44%)	226 (43%)	0 (0%)	0 (0%)
III – IVA	296 (56%)	305 (57%)	296 (100%)	305 (100%)



KEYNOTE-A18				
	Pembro+SOC (ITT)	SOC (ITT)	Pembro+SOC (III-IVA)	SOC (III-IVA)
	N = 529	N=531	N = 296	N=305
Lymfeknudeinvolvering				
Pelvine lymfeknuder alene	326 (62%)	324 (61%)		
Paraaortale lymfeknuder alene	14 (3%)	10 (2%)		
Pelvine og paraaortale	105 (20%)	104 (20%)		
Pelvine og/eller paraaortale				
Hverken pelvine eller paraaortale	84 (16%)	93 (18%)		
Histologi				
Planocellulær	433 (82%)	451 (85%)		
Ikke-planocellulær (inkl.adenokarcinomer og adenoskvamøse karcinomer)	96 (18%)	80 (15%)		
Planlagt type EBRT				
IMRT eller VMAT	469 (89%)	470 (89%)		
Hverken IMRT eller VMAT	60 (11%)	61 (11%)		
Planlagt total stråledosis				
< 70 Gy	47 (9%)	46 (9%)		
≥ 70 Gy	482 (91%)	485 (91%)		
PD-L1 CPS				
< 1	22 (4%)	28 (5%)		
≥ 1	502 (95%)	498 (94%)		
Ukendt	5 (<1%)	5 (<1%)		



6.1.3 Sammenlignelighed af studiepopulation(er) med danske patienter, der er egnede til behandling

Der findes ikke opgørelser over danske patienter med FIGO2014 stadie III-IVA. Karakteristika i Tabel 10 er derfor baseret på overordnede opgørelser af den danske population af kvinder med livmoderhalskræft (4, 21, 22).

Som det ses af Tabel 10 er den danske patientpopulation meget lig studiepopulationen for så vidt angår alder og histologi.

Af betydning for studieresultaternes overførbarehed til dansk klinisk praksis er også strålebehandlingen. Ved IA2 var median *Equivalent dose in 2 Gy fractions* (EQD2) dosis 87 Gy (83-92) (12). Median EQD2 dosis af EBRT til cervix var [redacted]. De fleste deltagere [redacted] modtog IMRT eller VMAT. BT var leveret i 4 fraktioner med median HDR EQD2 dosis på [redacted] (19). [redacted] af deltagerne modtog dog BT ved brug af interstitiale nåle. Median behandlingstid var [redacted] dage for EBRT og [redacted] dage for BT (19). Dermed er median samlet behandlingstid for stråleterapi i KN-A18 studie 52 dage for begge gruppe (12). Dette svarer i overvejende grad til de danske anbefalinger (se 3.3), og vi vurderer, at også strålebehandlingen i studiepopulationen og dansk klinisk praksis stemmer godt overens.

Tabel 10. Karakteristika i den relevante danske population og i den sundhedsøkonomiske model (4)

	Værdi i dansk population (reference)	Værdi anvendt i sundhedsøkonomisk model (reference)
Alder median (år)	50,19	NA
Ikke-planocellulær histologi	24,3 %	NA
Planocellulær histologi	67,9 %	NA

6.1.4 Effekt – resultater fra KEYNOTE-A18

En gennemgang af årsagerne til ikke-færdiggjort behandling for ITT-populationen samt resultaterne for de vigtigste effektmål i ITT-populationen i FIGO2014 stadie III-IVA kan findes herunder. Se Appendix B for flere resultater.

Årsager til ikke-færdiggjort behandling

Der var én patient i hver af de to arme, der ikke var i stand til at starte behandling efter randomiseringen. Der var henholdsvis 42,2% af patienterne i pembrolizumab+SOC-gruppen og 44,5% i placebo+SOC-gruppen, der stoppede behandlingen før tid. I begge grupper var den hyppigste årsag radiografisk sygdomsprogression, og det ses samtidig, at det var en hyppigere årsag i placebo+SOC-gruppen end i pembrolizumab+SOC-gruppen (29,8% vs. 20,5%) (12). Ved data cut-off for IA2, var [redacted] af patienter fortsat i behandling i pembrolizumab+SOC-gruppen og [redacted] i placebo+SOC-gruppen (19). Se Tabel II.



Tabel II – årsager til ikke-færdiggjort behandling

	Pembrolizumab+SOC n (%)	Placebo+SOC n (%)
Patienter i populationen	529	531
Status for behandling ved IA2		
Påbegyndt behandling	528	530
Færdiggjort behandling	219 (41,5%)	209 (39,4%)
Afbrudt behandling	223 (42,2%)	236 (44,5%)
Bivirkninger	64 (12,1%)	24 (4,5%)
Klinisk progression	4 (0,8%)	9 (1,7%)
Kræftbehandling – ikke tilladt i studiet		
<i>Non-compliance with study drug</i>		
Behandling ikke tilladt i studiet		
Lægens beslutning	8 (1,5%)	7 (1,3%)
Progressiv sygdom	2 (0,4%)	8 (1,5%)
Radiografisk sygdomsprogression	108 (20,5%)	158 (29,8%)
<i>Lost to follow-up</i>	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Protokolafvigelse		
Tilbagekaldelse af patientens samtykke	30 (5,7%)	28 (5,3%)
I fortsat behandling	86 (16,3%)	85 (16%)

Samlet overlevelse (OS)

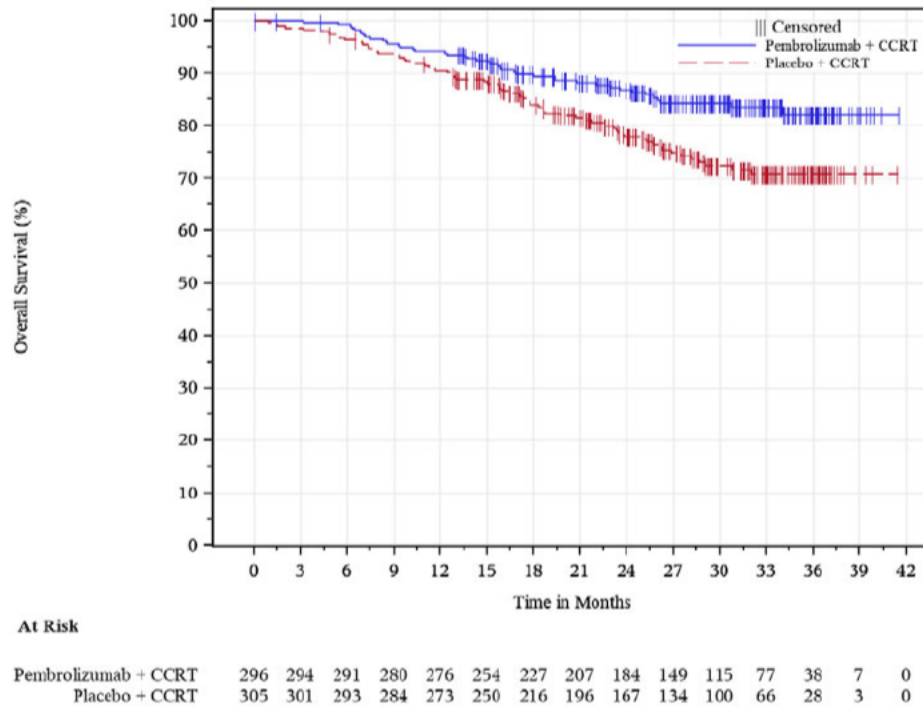
IA2 var planlagt til at finde sted 34 måneder efter randomisering af den første patient, med forventet antal af 182 dødsfald. Ved IA2 var median tid fra randomisering til data cut-off 29,9 måneder (IQR 23,3-34,3), og 184 patienter (76,7% *information fraction*) var døde (75 i pembrolizumab+SoC og 109 i placebo+SoC gruppen) (12). Derfor vurderes OS data som relativt modent.

Nedenstående effektresultater er for subgruppen af patienter i FIGO2014 stadie III-IVA.

Ved IA2 resulterede behandling med pembrolizumab+SOC i en klinisk relevant og statistisk signifikant forbedring af overlevelsen sammenlignet med placebo+SOC med en Hazard Ratio (HR) på 0,57 (95% CI: 0,39; 0,83), $p=0,0016$ (se Tabel III **Error! Reference source not found.**). Det vil sige, at der opnås en reduktion i risikoen for dødsfald på 43% ved at tillægge pembrolizumab til nuværende standardbehandling. Median OS var ikke nået i nogen af de to studiearme (12). Den KM-estimerede OS-rate ved 24 måneder var højere i pembrolizumab+SOC-gruppen sammenlignet med placebo+SOC-gruppen: 86,8% (95% CI: 82,2; 90,4) vs 78,0% (95% CI: 72,5; 82,5) (18). Dermed var der en absolut forskel i OS-raterne på 8,8%-point. Kurverne er adskilt til fordel for pembrolizumab allerede ved 3 måneder. Kurvene fortsætter med at være adskilt og ved 36 måneder ligger de KM-



estimerede OS-rater for pembrolizumab+SOC gruppen på 82,2% (95% CI: 76,2; 86,8) vs. 70,7% (95% CI: 64,3; 76,3) i placebo+SOC gruppen (se Figur III) (12, 19).



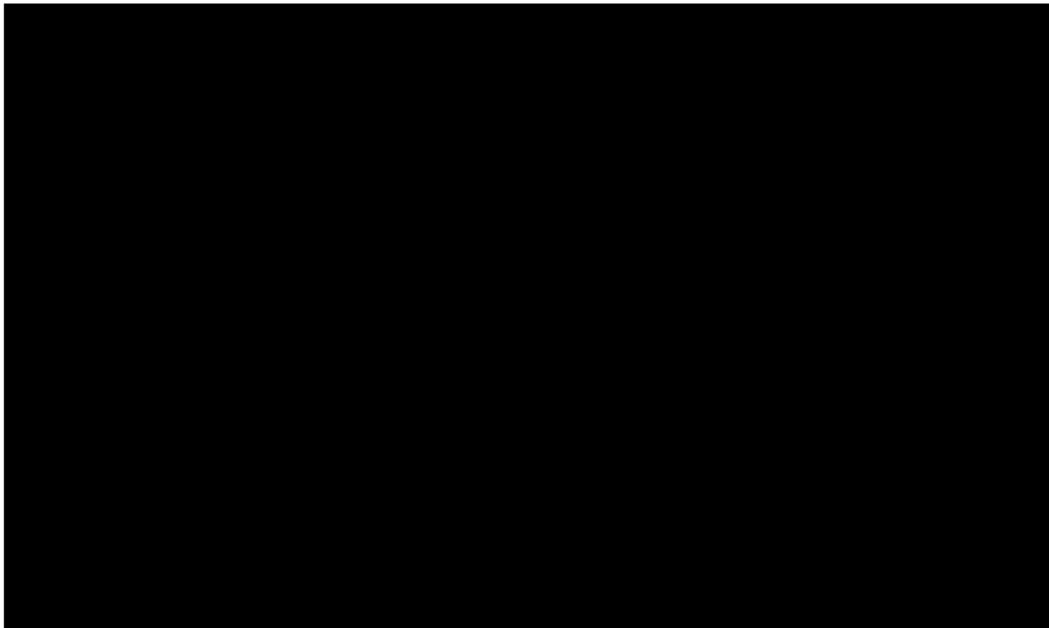
Figur III - Samlet overlevelse FIGO2014 III-IVA

Tabel III – Samlet overlevelse FIGO2014 III-IVA

	Pembrolizumab+SOC (n = 296)	Placebo+SOC (n = 305)
Antal dødsfald (%)	43 (14,5)	73 (23,9)
Median OS (95% CI) (Q1, Q3)	NR (NR, NR) (NR; NR)	NR (NR, NR) (26,9; NR)
HR for OS (95% CI) p-værdi	0,57 (95% CI: 0,39; 0,83) 0,0016	

Proportional hazards

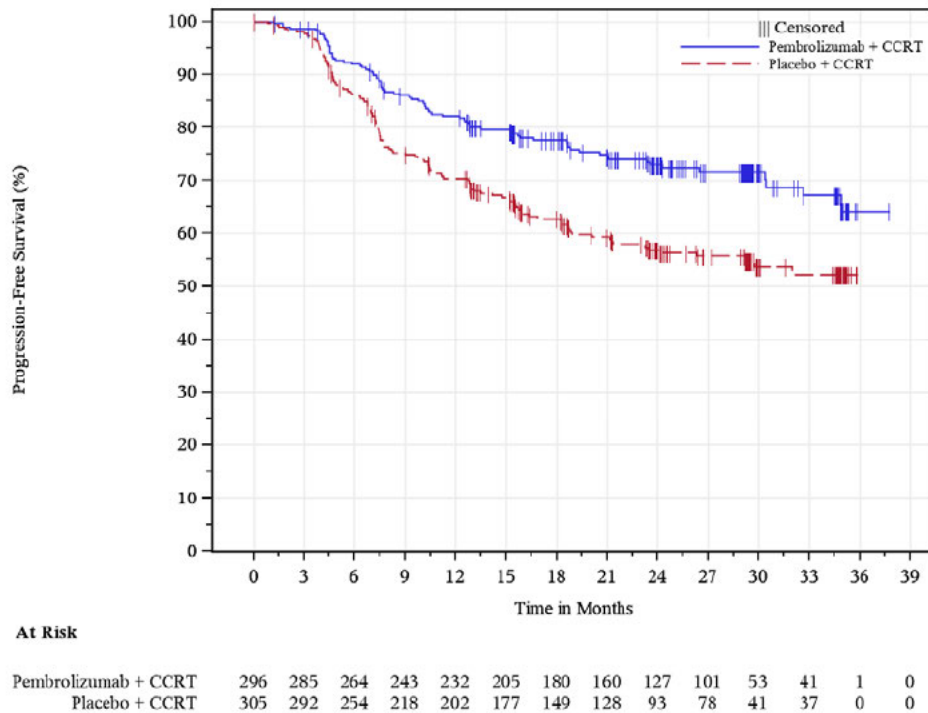
Antagelsen om proportional hazards vedr. OS er testet ved brug af Schoenfelds residual test. Se **Error! Reference source not found.** Figur IV herunder. Plottet afviger ikke signifikant fra 0, [redacted] og antagelsen om proportional hazards kan på den baggrund ikke afvises (19).



Figur IV – Proportional Hazards Testing (OS)

Progressionsfri overlevelse (PFS)

I gruppen af patienter med FIGO2014 stadie III-IVA ved IA2 resulterede behandling med pembrolizumab+SOC i en klinisk relevant forbedring af PFS per RECIST1.1 vurderet ved investigator sammenlignet med SOC med en HR på 0,57 (95% CI: 0,43; 0,76), $p < 0,0001$. Dette betyder en 43% reduktion i risikoen for sygdomsprogression eller død ved at tillægge pembrolizumab til nuværende standardbehandling. Medianen var ikke nået i nogen af grupperne. På Kaplan-Meier kurven for PFS (Figur V) ses, at efter ca. 3 mdr. adskilles kurverne med færre events i pembrolizumab+SOC-gruppen end i SOC-gruppen, og de forbliver adskilte frem til 36 måneder. Ved 24 måneder var de estimerede PFS-rater fra KM-kurven henholdsvis [redacted] i pembrolizumab+SOC-gruppen og [redacted] i SOC-gruppen, og ved 36 måneder var de [redacted] i pembrolizumab+SOC-gruppen og [redacted] i SOC-gruppen, resulterende i forskel på [redacted]-point ved 24 måneder (19).



Figur V – Progressionsfri overlevelse FIGO2014 III-IVA

Ved IA2 var der i gruppen af patienter i FIGO2014 stadie III-IVA i pembrolizumab+SOC-gruppen forekommet 79 hændelser (26,7% af patienterne), hvoraf 9 var dødsfald og 70 var progression. For placebo+SOC-gruppen var antallet af hændelser 125 (41,0% af patienterne) fordelt på 14 dødsfald og 111 tilfælde af sygdomsprogression (18, 19).

Tabel IV – Progressionsfri overlevelse FIGO2014 III-IVA

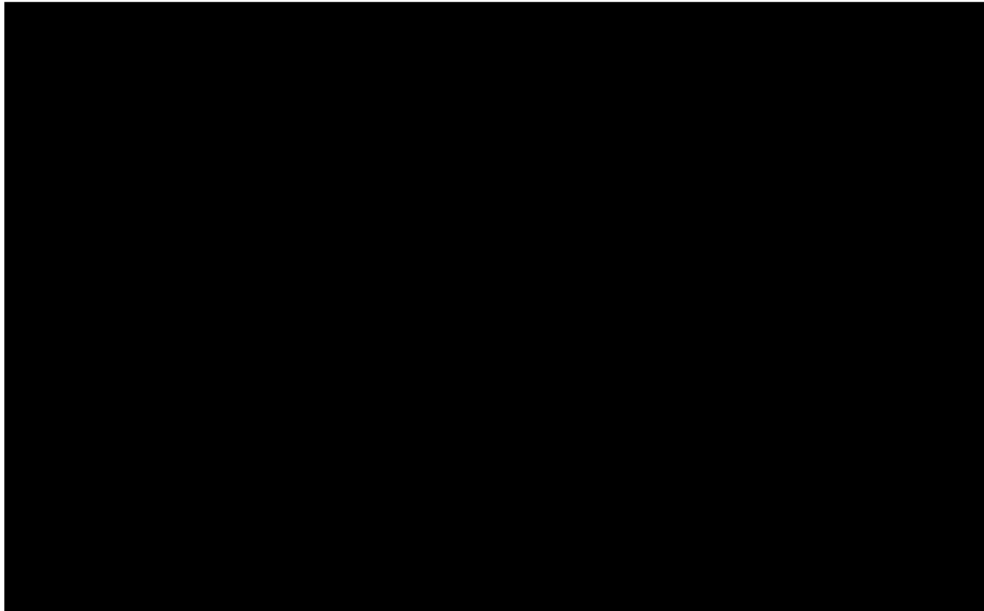
	Pembrolizumab+SOC (n = 296)	Placebo+SOC (n = 305)
Antal events (%)	79 (26,7%)	125 (41,0%)
Antal dødsfald (%)	9 (3,0%)	14 (4,6%)
Antal med progression (%)	70 (23,6%)	111 (36,4%)
Median PFS	NR (NR, NR)	NR (26,3, NR)
(95% CI)	(20,6; NR)	(9,0; NR)
HR for PFS (95% CI)	0,57 (95% CI: 0,43; 0,76)	
p-værdi	<0,0001	

Proportional hazards

Antagelsen om proportional hazards vedr. PFS vurderet af investigator er tilsvarende testet ved brug af Schoenfelds residual test. Se Figur VI herunder. Plottet her afviger heller



ikke signifikant fra 0, [redacted] og antagelsen om proportional hazards kan på den baggrund ikke afvises (19).



Figur VI – Proportional Hazards Testing (PFS)

6.1.5 Effekt – resultater pr. [studienavn 2]

NA

7. Komparative analyser af effekt

I det vi anvender en direkte sammenligning af pembrolizumab+SOC vs. SOC, er følgende afsnit ikke relevant.

7.1.1 Forskelle i definitioner af effektmål mellem studierne

NA

7.1.2 Syntesemetode

NA

7.1.3 Resultater fra den komparative analyse

NA



Tabel 11. Resultater fra den komparative analyse

Effektmål	[Intervention] (N=x)	[Komparator] (N=x)	Resultat
NA			

7.1.4 Effekt – resultater pr. [effektmål]

[Udfyld et afsnit for hvert effektmål.]

8. Modelling af effekt i den sundhedsøkonomiske analyse

Idet ansøgningen vurderes i Medicinrådets 14-ugers proces, er afsnittet ikke relevant.

8.1 Præsentation af effektdata fra den kliniske dokumentation, der anvendes i modellen

NA

8.1.1 Ekstrapolering af effektdata

NA

8.1.1.1 Ekstrapolering af [effektmål 1]

NA

Tabel 12, Oversigt over antagelser vedr. ekstrapolering af [effektmål]

Metode/tilgang	Beskrivelse/antagelse
NA	

8.1.1.2 Ekstrapolering af [effektmål 2]

NA

8.1.2 Beregning af transitionssandsynligheder

NA



Tabel 13. Transitioner i den sundhedsøkonomiske model

Helbredsstadie(fra)	Helbredsstadie (til)	Beskrivelse af metode	Reference
NA			

8.2 Præsentation af effektdata fra [yderligere dokumentation]

NA

8.3 Modellerings effekter af efterfølgende behandlinger

NA

8.4 Andre antagelser vedrørende effekt i modellen

NA

8.5 Oversigt over den modellerede gennemsnitlige behandlingens længde og -tid i modellens helbredsstadier

NA

Tabel 14. Estimer i modellen

Modelleret gennemsnit [effekt mål] (reference i Excel)	Modelleret median [effekt mål] (reference i Excel)	Observeret median fra relevant studie
NA		

Tabel 15. Oversigt over modelleret gennemsnitlig behandlingens længde og -tid i modellens helbredsstadier, ikke-diskonteret og ikke justeret for halvcykluskorrektion (juster tabellen i henhold til modellen)

Behandling	Behandlingslængde [måneder]	Helbredsstadie 1 [måneder]	Helbredsstadie 2 [måneder]
NA			



9. Sikkerhed

9.1 Sikkerhedsdata fra den kliniske dokumentation

Sikkerhedsdata i afsnittet her er baseret på All-Participants-as-Treated (APaT) populationen. APaT populationen består af alle randomiserede patienter, som modtog mindst 1 dosis studiemedicin. Patienterne indgår i den gruppe, der svarer til den studiemedicin, de faktisk modtog.

Data er fra IA2 efter en median opfølgningstid 29,9 måneder [IQR 23,3; 34,3]. Den mediane behandlingsvarighed (estimated Time-on-Treatment) ved IA2 var sammenlignelig mellem de to grupper, dvs. [redacted] for pembrolizumab+SOC-gruppen og [redacted] for placebo+SOC-gruppen (19).

Uønskede hændelser (adverse events) er i studieprotokollen defineret som *'any untoward medical occurrence in a clinical study participant, temporally associated with the use of study intervention, whether or not considered related to the study intervention'* (17). Progression af sygdommen er ikke en uønsket hændelse. Bivirkninger (drug-related adverse events) er uønskede hændelser, som blev vurderet at være relateret til studiebehandlingen.

Der blev monitoreret for uønskede hændelser gennem hele studiet og i 30 dage efter endt behandling, og 90 dage for alvorlige uønskede hændelser og uønskede hændelser af særlig interesse. Analysen inkluderede frekvens, årsag og udfald af den uønskede hændelse samt ændringer i vitalparametre og laboratorieværdier.

I Appendix E listes alle alvorlige uønskede hændelser registreret i APaT populationen i KEYNOTE-A18 samt antal patienter med ≥ 1 af disse. Desuden findes en liste over immunmedierede uønskede hændelser samt infusions-relaterede reaktioner, som kaldes "adverse events of special interest" (AEOSI) i APaT population og i APaT population af patienter med FIGO stadie III-IVA. Det er pre-defineret i studieprotokollen, hvilke immunmedierede uønskede hændelser samt infusions-relaterede reaktioner, der indgår under AEOSI definitionen og listen findes også i Appendix E. Listen over AEOSI er konsistent med den kendte risiko i forbindelse med behandling med pembrolizumab. Som forventet er der generelt en højere incidens af AEOSI i pembrolizumab+SOC-gruppen sammenlignet med placebo+SOC-gruppen, men generelt er incidensen sammenlignelig med den kendte bivirkningsprofil for pembrolizumab i kombination med kemoradioterapi. Der var [redacted] af patienterne i pembrolizumab+SOC-gruppen, der oplevede en AEOSI sammenlignet med [redacted] af patienterne i placebo+SOC-gruppen (19). For APaT population af patienter med FIGO stadie III-IVA, var AEOSI observeret henholdsvis i [redacted] af patienter i pembrolizumab+SOC-gruppen og i [redacted] af patienter i placebo+SOC-gruppen. Dette var primært drevet af lav-grad hændelser inden for AEOSI kategorierne hypothyroidisme og hyperthyroidisme. Der er således ikke noget der tyder på, at sikkerheden påvirkes af stadietildelingen.



I Appendix L vises poolede sikkerhedsdata fra patienter inkluderet i KEYNOTE-A18 og andre studier med pembrolizumab i kombination med kemoterapi alene (n=6093) og kan bruges som et referencedatasæt (18). Det skal nævnes, at studierne inkluderet i dette referencesæt er udført i en lang række forskellige tumortyper (ikke-småcellet lungekræft, hoved-hals kræft, triple-negativ brystkræft, småcellet lungekræft, spiserørskræft og livmoderhalskræft) inkluderende patienter med forskellige baggrundskarakteristika, og at kemoterapiregimerne udgøres af både mono- og kombinationsregimer, der yderligere varierer i behandlingsvarighed.

I Tabel 16 ses sikkerhedshændelser opgjort ved IA2 (12, 19). Vedr. dosisreduktion skal det bemærkes, at protokollen alene muliggjorde dosisreduktion af cisplatin og strålebehandling. Pembrolizumab kunne pauseres ved behov. De angivne antal og andele er for patienter, der måtte dosisreduceres eller pauseres pga. uønskede hændelser, og ikke pga. bivirkninger.

Tabel 16. Oversigt over sikkerhedshændelser opgjort ved IA2

	Pembrolizumab+SOC	Placebo+SOC	Forskel, % (95 % CI)
Antal uønskede hændelser, n	██████████	██████████	N/A
Antal og andel af patienter med ≥ 1 uønskede hændelser, n (%)	528 (100)	526 (99)	██████████
Antal alvorlige uønskede hændelser*, n	██████████	██████████	N/A
Antal og andel af patienter med ≥ 1 alvorlige uønskede hændelser*, n (%)	██████████	██████████	██████████
Antal CTCAE-grad ≥ 3 hændelser, n	██████████	██████████	N/A
Antal og andel af patienter med ≥ 1 CTCAE-grad ≥ 3 hændelser [§] , n (%)	413 (78)	371 (70)	██████████
Antal bivirkninger, n	██████████	██████████	N/A
Antal og andel af patienter med ≥ 1 bivirkninger, n (%)	512 (97)	513 (97)	██████████
Antal og andel af patienter med pausering	██████████	██████████	



sikkerhedsprofil for pembrolizumab monoterapi og et cisplatinbaseret kemoradioterapi-regime. Ingen nye sikkerhedssignaler blev observeret.

Tabel 17. Alvorlige uønskede hændelser ved IA2

Uønskede hændelser	Pembrolizumab+SOC (N=528)		Placebo+SOC (N=530)	
	Antal patienter med uønskede hændelser	Antal uønskede hændelser	Antal patienter med uønskede hændelser	Antal uønskede hændelser
Uønsket hændelse, n (%)	NA	NA	NA	NA

* En alvorlig uønsket hændelse er en hændelse eller en bivirkning, som uanset dosis resulterer i død, er livstruende, medfører hospitalsindlæggelse eller forlængelse af hospitalsophold, resulterer i betydelig eller vedvarende invaliditet eller uarbejdsdygtighed eller fører til en medfødt anomali eller misdannelse (der henvises til [ICH's komplette definition](#)).

Idet ansøgningen vurderes i Medicinrådets 14-ugers proces, er tabel 18 og 19 ikke udfyldt.

Tabel 18. Uønskede hændelser anvendt i den sundhedsøkonomiske model

Uønskede hændelser	Intervention	Komparator	Kilde	Begrundelse
	Frekvens anvendt i den sundhedsøkonomiske model for intervention	Frekvens anvendt i den sundhedsøkonomiske model for komparator		
NA				

9.2 Sikkerhedsdata fra ekstern litteratur anvendt i den sundhedsøkonomiske model

Idet ansøgningen vurderes i Medicinrådets 14-ugers proces, er afsnittet ikke udfyldt.



Tabel 19. Uønskede hændelser, der forekommer hos mere end X % af patienter

Uønskede hændelser	Intervention (N=x)			Komparator (N=x)			Forskel, % (95 % CI)	
	Antal patienter med uønskede hændelser	Antal uønskede hændelser	Frekvens anvendt i den sundhedsøkonomiske model for intervention	Antal patienter med uønskede hændelser	Antal uønskede hændelser	Frekvens anvendt i den sundhedsøkonomiske model for komparator	Antal patienter med uønskede hændelser	Antal uønskede hændelser
NA								



10. Dokumentation af helbredsrelateret livskvalitet

Idet ansøgningen vurderes i Medicinrådets 14-ugers proces, er dele af dette afsnit ikke udfyldt.

I KEYNOTE-A18 blev livskvalitet vurderet som gennemsnitlig ændring fra baseline og til uge 36 ved *global health status* på European Organization For Research And Treatment of Cancer (EORTC) QLQ-C30 spørgeskemaet. Dette var et sekundært endepunkt.

Table 20. Oversigt over inkluderede instrumenter til helbredsrelateret livskvalitet

Måleinstrument	Kilde	Udnyttelse
EORTC-QLQ-C30	KEYNOTE-A18	Klinisk effekt

10.1 Helbredsrelateret livskvalitet

10.1.1 Studiedesign og måleinstrument

EORTC QLQ-C30 blev anvendt som mål for den overordnede livskvalitet. EORTC QLQ-C30 er et af de mest udbredte og validerede redskaber til måling af kræftpatienters livskvalitet. Spørgeskemaet indeholder 30 spørgsmål, som alle besvares på en 4-punkts skala fra 1 (slet ikke) over 2 (lidt) og 3 (en del) og til 4 (meget), med undtagelse af spørgsmålene om overordnet helbred og overordnet livskvalitet, som begge besvares på en 7-punkts skala fra 1 (meget dårlig) til 7 (særdeles godt). Svarene konverteres til en 100-point skala, hvor 0 er dårligst tænkelige yderpunkt og 100 er bedst tænkelige yderpunkt. Spørgeskemaet blev i studiet anvendt på den tiltænkte måde, og hverken studiedesign eller det valgte instrument vurderes at være kilde til fejl eller bias.

10.1.2 Dataindsamling

Data blev indsamlet elektronisk før administration af studiemedicin ved baseline, i uge 3, 6, 9, 12 og 18 og derefter hver 6. uge til og med uge 102, hver 12. uge til og med uge 210, hver 24. uge til og med uge 258 og derefter årligt frem til studiets afslutning.

I Tabel 21 ses antal patienter, for hvem der mangler data, fordi de er udgået af studiet (*'missing by design'*) eller af andre årsager (*'non-completers'*).



Tabel 21. Mønster med manglende data og fuldførelse



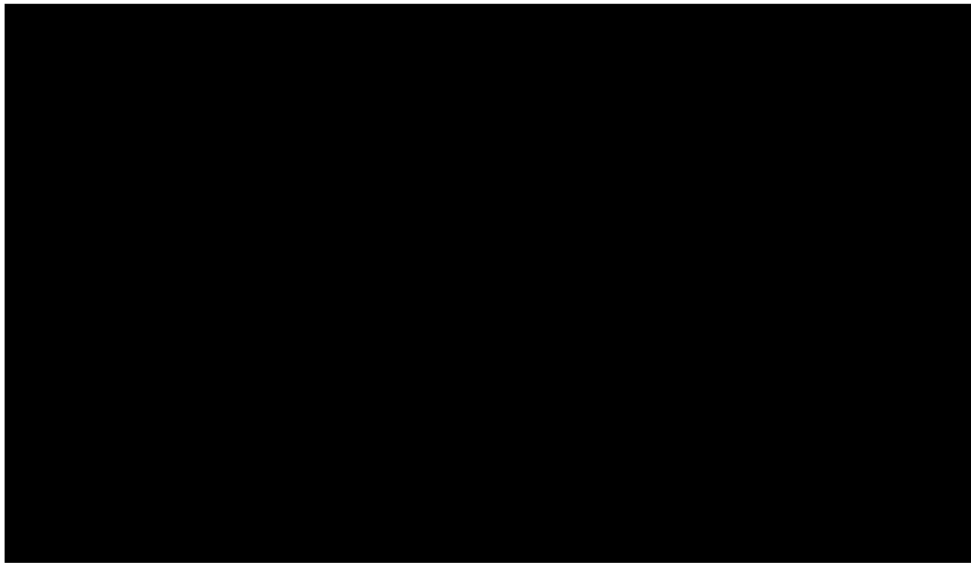
Tidspunkt	Population for helbredsrelateret livskvalitet N	Manglende værdier ('missing by design' + 'non-completers') N (%)	Forventes at fuldføre N	Fuldførelse N (%)
	Antal patienter ved randomisering	Antal patienter, for hvem der mangler data (% af patienter ved randomisering)	Antal patienter "i risiko" på tidspunkt X	Antal patienter, der fuldførte (% af patienter der forventes at fuldføre)
Baseline	██████████ ██████████	██████████ ██████████	██████████ ██████████	██████████ ██████████
Uge 3	██████████ ██████████	██████████ ██████████	██████████ ██████████	██████████ ██████████
Uge 6	██████████ ██████████	██████████ ██████████	██████████ ██████████	██████████ ██████████
Uge 9	██████████ ██████████	██████████ ██████████	██████████ ██████████	██████████ ██████████
Uge 12	██████████ ██████████	██████████ ██████████	██████████ ██████████	██████████ ██████████
Uge 18	██████████ ██████████	██████████ ██████████	██████████ ██████████	██████████ ██████████
Uge 24	██████████ ██████████	██████████ ██████████	██████████ ██████████	██████████ ██████████
Uge 30	██████████ ██████████	██████████ ██████████	██████████ ██████████	██████████ ██████████
	██████████ ██████████	██████████ ██████████	██████████ ██████████	██████████ ██████████



Tidspunkt	Population for helbredsrelateret livskvalitet N	Manglende værdier (<i>'missing by design'</i> + <i>'non- completers'</i>) N (%)	Forventes at fuldføre N	Fuldførelse N (%)
Uge 96				
Uge 102				
Uge 114				
Uge 126				

10.1.3 Resultater for helbredsrelateret livskvalitet

Data er opgjort for PRO FAS-populationen (patienter i alle inkluderede stadier med mindst én livskvalitetsmåling og som havde modtaget mindst én dosis af studiebehandlingen). I Figur VII herunder ses de gennemsnitlige ændringer i EORTC-QLQ-C30 *global health status* (med 95 % konfidensintervaller) fra baseline og ved de forskellige opfølgningstidspunkter for både interventionen og komparatoren (23). Analyserne er baseret på en *constrained longitudinal data analysis* (cLDA) model med PRO-scoren som respons-variabel samt med covariater for *treatment by study visit* interaktion og stratificeret efter stratifikationsparametrene. Resultaterne er fra IA1 (23).



Figur VII - Gennemsnitlige ændringer i EORTC-QLQ-C30

I Tabel 22 ses gennemsnitsværdierne for EORTC-QLQ-C30 målt ved baseline og ved uge 36. Desuden fremgår forskellen i ændringer vs. baseline (23). Resultaterne er fra IA1.

Baseret på figuren og tabellen er der ikke noget der tyder på, at tillæg af pembrolizumab påvirker den patientoplevede livskvalitet.

Tabel 22. Sammenfattet statistik om helbredsrelateret livskvalitet [instrument 1]

	Intervention		Komparator		Intervention vs. Komparator
	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	Ændring fra baseline Forskel i LS Means (95 % CI) p-værdi
Baseline	■	■	■	■	
Uge 36	■	■	■	■	■

10.2 Nytteværdier anvendt i den sundhedsøkonomiske model

Idet ansøgningen vurderes i Medicinrådets 14-ugers proces, er afsnittet ikke relevant.

10.2.1 Beregning af nytteværdier

NA



10.2.1.1 Mapping

NA

10.2.2 Beregning af disutility-værdier

NA

10.2.3 Resultater af nytteværdier

NA

Tabel 23. Oversigt over nytteværdier (HSUV'er) [og disutility-værdier]

Resultater [95 % CI]	Instrument	Anvendt takst (værdi angivet)	Kommentarer
-------------------------	------------	--	-------------

NA

10.3 Nyttværdier målt i andre studier end dem, der danner grundlag for relativ effekt

NA

10.3.1 Studiedesign

NA

10.3.2 Dataindsamling

NA

10.3.3 Resultater for helbredsrelateret livskvalitet

NA

10.3.4 Resultater for nytteværdier

NA

Tabel 24. Oversigt over nytteværdier (HSUV'er) [og disutility-værdier]

Resultater [95 % CI]	Instrument	Anvendt takst (værdi angivet)	Kommentarer
-------------------------	------------	--	-------------

NA



Table 25. Overview of literature-based utility values (HSUV's)

Resultater [95 % CI]	Instrument	Anvendt takst (værdi angivet)	Kommentarer
-------------------------	------------	--	-------------

NA

11. Resourceforbrug og tilknyttede omkostninger

Idet ansøgningen vurderes i Medicinrådets 14-ugers proces, er afsnittet ikke relevant.

11.1 Lægemiddelomkostninger - intervention og komparator

NA

Table 26. Drug costs used in the model

Lægemiddel	Dosis	Relativ dosisintensitet	Frekvens	Hætteglasdeling
------------	-------	----------------------------	----------	-----------------

NA

11.2 Lægemiddelomkostninger - co-administration

NA

11.3 Administration costs

NA

Table 27. Administration costs used in the model

Administrationstype	Frekvens	Enhedsomkostning [DKK]	DRG-kode	Reference
---------------------	----------	---------------------------	----------	-----------

NA

11.4 Costs of disease management

NA



Table 28. Omkostninger til sygdomshåndtering anvendt i modellen

Aktivitet	Frekvens	Enhedsomkostning [DKK]	DRG-kode	Reference
-----------	----------	------------------------	----------	-----------

NA

11.5 Omkostninger forbundet med håndtering af uønskede hændelser

NA

Table 29. Omkostning forbundet med håndtering af uønskede hændelser

DRG-kode	Enhedsomkostning/DRG-takst
----------	----------------------------

NA

11.6 Efterfølgende behandlingsomkostninger

NA

Table 30. Lægemiddelomkostninger ved efterfølgende behandlinger

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	Apotekernes indkøbspris [DKK]	Relativ dosisintensitet	Gennemsnitlig behandlingsvarighed
------------	--------	-------------------	-------------------------------	-------------------------	-----------------------------------

NA

11.7 Patientomkostninger

NA

Table 31. Patientomkostninger anvendt i modellen

Aktivitet	Tidsforbrug [minutter, timer, dage]
-----------	-------------------------------------

NA

11.8 Andre omkostninger (f.eks. omkostninger til hjemmesygeplejersker, omkostninger til ambulante rehabilitering og palliativ pleje)

NA



12. Resultater

12.1 Oversigt over base case

Idet ansøgningen vurderes i Medicinrådets 14-ugers proces, er afsnittet ikke relevant.

Tabel 32. Oversigt over base case

Funktion	Beskrivelse
NA	

12.1.1 Base case-resultater

NA

Tabel 33. Base case-resultater, diskonterede estimater

	[Intervention]	[Komparator]	Forskel
NA			
Inkrementelle omkostninger pr. vundet leveår			
Inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY (ICER)			

12.2 Følsomhedsanalyser

NA

12.2.1 Deterministiske følsomhedsanalyser

NA

Tabel 34 Resultater af one-way følsomhedsanalyser

Ændring	Årsag/ baggrund/ kilde	Inkremen- telle omkostnin- ger (DKK)	Inkrementel effekt (QALY)	ICER (DKK/QALY)
NA				

NA



12.2.2 Probabilistiske følsomhedsanalyser

NA

13. Budgetkonsekvensanalyse

Idet ansøgningen vurderes i Medicinrådets 14-ugers proces, er afsnittet ikke relevant.

Antal patienter (herunder antagelser om markedsandel)

Tabel 35. Antal nye patienter, der forventes behandlet i løbet af den næste femårsperiode, hvis lægemidlet indføres (justeret for markedsandel)

År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
------	------	------	------	------

NA

Budgetkonsekvens

Tabel 36. Forventet budgetkonsekvens ved at anbefale lægemidlet til indikationen

År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
------	------	------	------	------

NA



14. Liste over eksperter

N/A



15. Referencer

1. Patienthåndbogen: Livmoderhalskræft 2022 [updated 03-Nov-2022. Available from: <https://www.sundhed.dk/borger/patienthaandbogen/kvindesygdomme/sygdomme/svulster-og-cyster/livmoderhalskraeft/>.
2. Bhatla N, Denny L. FIGO Cancer Report 2018. Int J Gynaecol Obstet. 2018;143 Suppl 2:2-3.
3. Romero-Mendoza A, Cano-Flores C, Mendoza-Santiago M, Niño-Herrera A, Gallardo-Alvarado L, Leon DC-d. 447 Recurrence patterns according to time in locally advanced cervical cancer. International Journal of Gynecologic Cancer. 2020;30(Suppl 4):A19-A.
4. Landsdækkende klinisk database for gynækologisk kræft: National Årsrapport 2021/2022 2022 [Available from: <http://dgcg.dk/images/DGCD%20rsrapport%202021-20225724.pdf>.
5. Landsdækkende klinisk database for gynækologisk kræft: National Årsrapport 2017/2018 og 2018/2019: DGCG; 2019 [Available from: http://dgcg.dk/images/rsrapport_DGCD_2017-19.pdf.
6. NORDCAN. Cancer stat fact sheets Denmark - Cervix uteri 2024 [Available from: <https://www-dep.iarc.fr/en>.
7. Retningslinjer for visitation, diagnostik, behandling og kontrol af cervixcancer: Behandling af lokal avanceret cervixcancer. 2019.
8. Image guided intensity modulated External beam radiochemotherapy and MRI based adaptive BRACHYtherapy in locally advanced Cervical cancer: EMBRACE-II 2015 [Available from: https://www.embracestudy.dk/UserUpload/PublicDocuments/Docs/EMBRACE_II_title_page_and_total_protocol_v15_151015.pdf.
9. Tanderup K, Fokdal LU, Sturdza A, Haie-Meder C, Mazon R, van Limbergen E, et al. Effect of tumor dose, volume and overall treatment time on local control after radiochemotherapy including MRI guided brachytherapy of locally advanced cervical cancer. Radiother Oncol. 2016;120(3):441-6.
10. McCormack M, Gallardo Rincón D, Eminowicz G, Diez P, Farrelly L, Kent C, et al. LBA8 A randomised phase III trial of induction chemotherapy followed by chemoradiation compared with chemoradiation alone in locally advanced cervical cancer: The GCIG INTERLACE trial. Annals of Oncology. 2023;34:S1276.
11. Lindegaard JC, Petric P, Tan LT, Hoskin P, Schmid MP, Jurgenliemk-Schulz I, et al. Are we making progress in curing advanced cervical cancer-again? Int J Gynecol Cancer. 2024.
12. Lorusso D, Xiang Y, Hasegawa K, Scambia G, Leiva M, Ramos-Elias P, et al. Pembrolizumab or placebo with chemoradiotherapy followed by pembrolizumab or placebo for newly diagnosed, high-risk, locally advanced cervical cancer (ENGOT-cx11/GOG-3047/KEYNOTE-A18): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2024.
13. Produktresumé: Cisplatin "Accord", koncentrat til infusionsvæske, opløsning. Lægemiddelstyrelsen; 2023 10-Aug-2023.
14. Produktresumé for KEYTRUDA 25 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning. 2024.
15. Medicinraadet: Pembrolizumab (Keytruda) i kombination med kemoterapi 2023 [Available from: <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/p/pembrolizumab-keytruda-i-kombination-med-kemoterapi-livmoderhalskraeft>.



16. Green JA, Kirwan JM, Tierney JF, Symonds P, Fresco L, Collingwood M, Williams CJ. Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2001;358(9284):781-6.
17. Lorusso D, Xiang Y, Hasegawa K, Scambia G, Leiva M, Ramos-Elias P, et al. Pembrolizumab or placebo with chemoradiotherapy followed by pembrolizumab or placebo for newly diagnosed, high-risk, locally advanced cervical cancer (ENGOT-cx11/GOG-3047/KEYNOTE-A18): a randomised, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet*. 2024;403(10434):1341-50.
18. CHMP extension of indication variation assessment report EMA/89258/2024. European Medicines Agency; 2024.
19. Clinical study report IA2: A Randomized, Phase 3, Double-Blind Study of Chemoradiotherapy With or Without Pembrolizumab for the Treatment of High-risk, Locally Advanced Cervical Cancer KEYNOTE-A18/ENGOT-cx11/GOG-3047). MSD; 2024 24-Jun-2024. Report No.: PA18V02MK3475.
20. Study of Chemoradiotherapy With or Without Pembrolizumab (MK-3475) For The Treatment of Locally Advanced Cervical Cancer (MK-3475-A18/KEYNOTE-A18/ENGOT-cx11/GOG-3047) 2020 [updated 30-Jul-2024. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04221945>.
21. Bonlokke S, Blaakaer J, Steiniche T, Iachina M. Social factors and age play a significant role in cervical cancer and advanced-stage disease among Danish women. *BMC Cancer*. 2024;24(1):259.
22. Holm J, Gerke O, Vilstrup MH, Spasojevic D, Sponholtz SE, Jochumsen KM, et al. Improved stratification of stage-specific survival for cervical uterine cancer by integrating FDG-PET/CT and MRI for lymph node staging in 2018 FIGO classification. *Gynecol Oncol*. 2022;167(2):152-8.
23. Clinical study report IA1: A Randomized, Phase 3, Double-Blind Study of Chemoradiotherapy With or Without Pembrolizumab for the Treatment of High-risk, Locally Advanced Cervical Cancer KEYNOTE-A18/ENGOT-cx11/GOG-3047). MSD; 2023 13-Jun-2023. Report No.: PA18V01MK3475.



Appendix A. Studiekarakteristika

[Udfyld Tabel 37 for hvert inkluderet studie i henhold til afsnit 3 i [metodevejledningen](#).]

Tabel 37. Vigtigste karakteristika for inkluderede studier

Studienavn: KEYNOTE-A18/ENGOT-cx11/GOG-3047		NCT-nummer:
		NCT04221945
Formål	Formålet med studiet var at sammenligne effekt og sikkerhed af pembrolizumab i kombination med kemoradioterapi med kemoradioterapi til 1. linjebehandling af høj-risiko patienter med lokalavanceret livmoderhalskræft.	
Publikationer – titel, forfatter, tidsskrift, år	<p>Pembrolizumab or placebo with chemoradiotherapy followed by pembrolizumab or placebo for newly diagnosed, high-risk, locally advanced cervical cancer (ENGOT-cx11/GOG-3047/KEYNOTE-A18): overall survival results from a randomised, double-blind, phase 3 clinical trial. Domenica Lorusso, Yang Xiang, Kosei Hasegawa, Giovanni Scambia, Manuel Leiva, Pier Ramos-Elias, Alejandro Acevedo, Vladyslav Sukhin, Noelle Cloven, Andrea J Pereira de Santana Gomes, Fernando Contreras Mejía, Ari Reiss, Ali Ayhan, Jung-Yun Lee, Valeriya Saevets, Flora Zagouri, Lucy Gilbert, Jalid Sehouli, Ekkasit Tharavichitkul, Kristina Lindemann, Roberta Lazzari, Chih-Long Chang, Rudolf Lampé, Hong Zhu, Ana Oaknin, Melissa Christiaens, Stephan Polterauer, Tomoka Usami, Kan Li, Karin Yamada, Sarper Toker, Stephen M Keefe, Sandro Pignata, Linda R Duska. The Lancet, 2024.</p> <p>Pembrolizumab or placebo with chemoradiotherapy followed by pembrolizumab or placebo for newly diagnosed, high-risk, locally advanced cervical cancer (ENGOT-cx11/GOG-3047/KEYNOTE-A18): a randomised, double-blind, phase 3 clinical trial. Domenica Lorusso, Yang Xiang, Kosei Hasegawa, Giovanni Scambia, Manuel Leiva, Pier Ramos-Elias, Alejandro Acevedo, Vladyslav Sukhin, Noelle Cloven, Andrea J Pereira de Santana Gomes, Fernando Contreras Mejía, Ari Reiss, Ali Ayhan, Jung-Yun Lee, Valeriya Saevets, Flora Zagouri, Lucy Gilbert, Jalid Sehouli, Ekkasit Tharavichitkul, Kristina Lindemann, Roberta Lazzari, Chih-Long Chang, Rudolf Lampé, Hong Zhu, Ana Oaknin, Melissa Christiaens, Stephan Polterauer, Tomoka Usami, Kan Li, Karin Yamada, Sarper Toker, Stephen M Keefe, Sandro Pignata, Linda R Duska. The Lancet, 2024.</p> <p>Derudover er følgende publiceret på baggrund af studiet:</p> <p>Lorusso D, Colombo N, Coleman RL, Randall LM, Duska LR, Xiang Y, et al. ENGOTcx11/KEYNOTE-A18: a phase III, randomized, double-blind study of pembrolizumab with chemoradiotherapy in patients with high-risk locally advanced cervical cancer [abstract]. Poster session presented at: 2020 American Society of Clinical Oncology (ASCO) 56th Annual Meeting Virtual Scientific Program; 2020 May 29-31; [online meeting]. J Clin Oncol. 2020;38(15 suppl).</p> <p>Lorusso D, Colombo N, Coleman R, Randall L, Duska L, Xiang Y, et al. ENGOTCX11/GOG 3047/KEYNOTE-A18: a phase 3, randomized, double-</p>	



Studienavn: KEYNOTE-A18/ENGOT-cx11/GOG-3047

NCT-nummer:

NCT04221945

blind study of pembrolizumab with chemoradiotherapy in patients with high-risk locally advanced cervical cancer [abstract]. Poster session presented at: International Gynecologic Cancer Society (IGCS) Annual Global meeting; 2020 Sep 10-13; [online meeting]. *Int J Gynecol Cancer*. 2020;30(Suppl 3): A71.

Xiang Y, Lorusso D, Colombo N, Coleman R, Randall L, Duska L, et al. ENGOTcx11/KEYNOTE-A18: a phase 3, randomized, double-blind study of pembrolizumab with chemoradiotherapy in patients with high-risk locally advanced cervical cancer [abstract]. Presented at: 23rd Annual Meeting of the Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO); 2020 Sep 16-20; Xiamen, China.

Lorusso D, Xiang Y, Colombo N, Coleman R, Randall L, Duska L, et al. ENGOTcx11/KEYNOTE-A18: a phase 3, randomized, double-blind study of pembrolizumab with chemoradiotherapy in patients with high-risk locally advanced cervical cancer [abstract]. Presented at: European Society for Medical Oncology (ESMO) Asia Virtual Congress; 2020 Nov 20-22; [online meeting].

Lorusso D, Xiang Y, Colombo N, Coleman RL, Randall LM, Duska L, et al. European Network for Gynaecological Oncological Trial (ENGOT)-cx11/Gynecologic Oncology Group (GOG) 3047/KEYNOTE-A18: phase 3, randomized, double-blind study of pembrolizumab + chemoradiotherapy in patients with high-risk locally advanced cervical cancer [abstract]. Presented at: Society of Gynecologic Oncology (SGO) 2021 Annual Meeting on Women's Cancer; 2021 Mar 20-23; [online meeting].

Xiang Y, Lorusso D, Colombo N, Coleman RL, Randall LM, Duska LR, et al. ENGOTcx11/GOG 3047/KEYNOTE-A18: phase 3 randomized study of pembrolizumab plus chemoradiotherapy for high-risk locally advanced cervical cancer [abstract]. Presented at: 24th Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) Annual Meeting; 2021 Sep 15-19; Xiamen, China.

Lorusso D, Xiang Y, Colombo N, Coleman RL, Randall LM, Duska LR, et al. ENGOTcx11/GOG 3047/KEYNOTE-A18: phase 3 randomized study of pembrolizumab + chemoradiotherapy for high-risk locally advanced cervical cancer [abstract]. Poster session presented at: European Society of Gynecological Oncology (ESGO) 2021 Congress; 2021 Oct 23-25; Prague, Czech Republic.

Lorusso D, Colombo N, Coleman R, Randall L, Duska L, Xiang Y, et al. ENGOTcx11/KEYNOTE-A18: a phase 3, randomized, double-blind study of pembrolizumab with concurrent chemoradiotherapy in patients with high-risk, locally advanced cervical cancer [abstract]. Presented at: International Gynecologic Cancer Society (IGCS) 2022 2nd Annual Global Meeting; 2022 Sep 29-Oct 1; [online meeting].

Studietype og -design KEYNOTE-A18 er et internationalt, multicenter, randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret, fase 3-studie. Inkluderede patienter blev randomiseret 1:1 vha. et centralt, interaktivt voice/web response system. Tildeling af behandling skete dobbelt-maskeret.



Studienavn: KEYNOTE-A18/ENGOT-cx11/GOG-3047

NCT-nummer:

NCT04221945

Overkrydsning var tilladt. Patienterne blev stratificeret efter planlagt radioterapi metode, sygdomsstadie og planlagt total radioterapi dose.

På baggrund af subgruppeanalyserne har EMA godkendt pembrolizumab til patienter i stadie III-IVA.

Studiet er fortsat igangværende. Denne ansøgning baserer sig på resultater fra interimanalyse 1 og 2 (IA1 og IA2).

Antal forsøgsdeltagere (N)

n=1562 (screenet)

n= 1060 (randomiseret)

Primære inklusionskriterier

Has high-risk LACC, i.e. FIGO 2014 Stage IB2-IIB with node-positive disease defined by positive pelvic lymph node OR para-aortic lymph node involvement, or FIGO 2014 Stages III-IVA (either node-positive or node-negative disease).

Has histologically-confirmed squamous cell carcinoma, adenocarcinoma, or adenosquamous carcinoma of the cervix.

Has not previously received any definitive surgical, radiation, or systemic therapy for cervical cancer and is immunotherapy-naïve.

Has an ECOG performance status of 0 or 1 within 7 days prior to the first dose of study intervention.

Is female, at least 18 years of age at the time of signing the informed consent.

A female participant is eligible to participate if she is not pregnant or breastfeeding, and at least one of the following conditions applies; 1) Is not a WOCBP, or 2) Is a WOCBP and using a contraceptive method.

The participant (or legally acceptable representative if applicable) provides written informed consent for the study.

Has radiographically evaluable disease, either measurable or nonmeasurable per RECIST 1.1, as assessed by the local site investigator/radiology.

Has adequate organ function.

Primære eksklusionskriterier

Has histological subtypes other than those allowed per inclusion.

Has FIGO 2014 Stage IVB disease.

Has undergone a previous hysterectomy defined as removal of the entire uterus or will have a hysterectomy as part of their initial cervical cancer therapy.

Has bilateral hydronephrosis, unless at least one side has been stented or resolved by positioning of nephrostomy.



Studienavn: KEYNOTE-A18/ENGOT-cx11/GOG-3047

NCT-nummer:

NCT04221945

Has anatomy or tumor geometry or any other reason or contraindication that cannot be treated with intracavitary brachytherapy or a combination of intracavitary and interstitial brachytherapy.

Has received a live vaccine within 30 days prior to the first dose of study intervention.

Has received treatment with systemic immunostimulatory within 6 weeks or 5 half-lives of the drug, whichever is shorter, prior to Cycle 1, Day 1.

Has received prior therapy with an anti-PD-1, anti-PD-L1, or anti-PD-L2 agent or with an agent directed to another stimulatory or co-inhibitory T-cell receptor (eg, CTLA-4, OX-40, CD137).

Has received prior systemic anticancer therapy including investigational agents within 4 weeks prior to randomization.

Is currently participating in or has participated in a study of an investigational agent or has used an investigational device within 4 weeks prior to randomization.

Has any contraindication to the use of cisplatin.

Has a diagnosis of immunodeficiency or is receiving chronic systemic steroid therapy.

Has a known additional malignancy that is progressing or has required active treatment within the past 3 years.

Has severe hypersensitivity (\geq Grade 3) to pembrolizumab and/or any of its excipients.

Has an active autoimmune disease that has required systemic treatment in past 2 years.

Has a history of (non-infectious) pneumonitis that required steroids or has current pneumonitis.

Has an active infection requiring systemic therapy.

Has a known history of HIV infection.

Has a known history of Hepatitis B (defined as HBsAg reactive) or known active Hepatitis C virus infection.

Has a known history of active tuberculosis (TB; Bacillus tuberculosis).

Has a history or current evidence of any condition, therapy, lab abnormality, or other circumstance that may increase the risk associated with study participation or study intervention administration or may interfere with the interpretation of study results, and in the judgment of the investigator or Sponsor, would make the participant inappropriate for entry into this study.

Has a known psychiatric or substance abuse disorder that would interfere with the participant's ability to cooperate with the requirements of the study.



Studienavn: KEYNOTE-A18/ENGOT-cx11/GOG-3047

NCT-nummer:

NCT04221945

Is pregnant or breastfeeding or expecting to conceive children within the projected duration of the study, starting with the screening visit through 120 days after the last dose of pembrolizumab or placebo and 180 days following the end of chemoradiotherapy.

Has had an allogenic tissue/solid organ transplant.

Intervention

Pembrolizumab 200 mg administreret i.v. på dag 1 af hver 3-ugers cyklus i løbet af fem serier efterfulgt af 15 serier af pembrolizumab 400 mg administreret i 6-uges cyklus

i kombination med

Cisplatin 40 mg/m² administreret i.v. på dag 1 ugentligt i 5 serier

plus

ekstern strålebehandling (external beam radiotherapy, EBRT) (23-28 fractions, 45-50 Gy ± boost dose i 40 dage) og efterfølgende brachyterapi (4-6 fraction, 25-30 Gy), med den samlede behandlingsvarighed på max. 56 dage

n = 528

Komparator(er)

Cisplatin 40 mg/m² administreret i.v. på dag 1 ugentligt i 5 serier

plus

ekstern strålebehandling (external beam radiotherapy, EBRT) (23-28 fractions, 45-50 Gy ± boost dose i 40 dage) og efterfølgende brachyterapi (4-6 fraction, 25-30 Gy), med den samlede behandlingsvarighed på max. 56 dage

n = 530

Opfølgningstid

Denne ansøgning baserer sig på resultater fra interim analyse 2 (IA2), med en median opfølgningstid på 27,8 måneder (range: 3,2 – 43,0 måneder) i pembrolizumab+SOC-gruppen og 26,9 måneder (range: 0,9 – 41,5 måneder) i placebo+SOC-gruppen.

Bruges studiet i den sundhedsøkonomiske model?

NA

Primære, sekundære og eksploratoriske endepunkter

Endepunkter inkluderet i denne ansøgning:

Progressionsfri overlevelse (PFS) per RECIST 1.1, vurderet af investigator og samlet overlevelse (OS) udgjorde de primære effektmål i studiet og er inkluderet i ansøgningen. Andelen uden progression ved år 2 og andelen i live ved år 3 var sekundære endepunkter og er inkluderet i ansøgningen tillige med rater på tidligere tidspunkter.

Sikkerhed i form af uønskede hændelser (AEs) var et sekundært effektmål og er inkluderet i ansøgningen.



Studienavn: KEYNOTE-A18/ENGOT-cx11/GOG-3047

NCT-nummer:

NCT04221945

Helbredsrelateret livskvalitet målt ved EORTC-QLQ-C30 *Global Score* var et sekundært effektmål og er inkluderet i ansøgningen.

Andre endepunkter:

Progressionsfri overlevelse (PFS) per RECIST 1.1, vurderet af BICR, komplet responsrate (CR), objektiv responsrate (OR) per RECIST 1.1 og vurderet ved BICR, PFS2, *treatment discontinuation due to AEs*, EORTC-QLQ-C30 *Physical Function subscale*, EORTC QoL *questionnaire (Symptom Score for Cervical Cancer)* og EORTC-QLQ-CX24 *symptom specific scale* var sekundære effektmål.

Duration of response (DOR) i diverse subgrupper samt EQ-5D-5L var eksplorative endepunkter.

Analysemetode

De primære hypoteser er evalueret ved at sammenligne resultater vedr. PFS og OS mellem grupperne ved brug af en stratificeret log-rank test. Hazard ratioer er estimeret ved brug af en stratificeret Cox regressions model. Hændelsesrater er estimeret ved brug af Kaplan-Meier metoden. Antagelsen om proportional hazards er testet ved Schoenfelds residuals.

The overall Type I error rate over the multiple endpoints will be strongly controlled at 2.5% (one-sided) with initially 1.25% allocated to test PFS superiority and 1.25% allocated to test OS superiority. The graphical approach of Maurer and Bretz [Maurer, W. 2013] will be applied to re-allocate alpha among the hypotheses of PFS and OS. Lan-DeMets O' Brien-Fleming group sequential methods will be used to allocate alpha among the interim and final analyses for the PFS and OS endpoints. The study will be considered positive if it is positive for either PFS or OS hypothesis.

Den planlagte *sample size* er ca. 980 deltagere, med 490 deltagere i hver arm. Studiet er event-drevet.

PFS hypotese-testen er designet med *one-sided* $\alpha = 0.0125$ and 91% *power* til at detektere en HR på 0.660 med ca. 237 og 304 events mellem de 2 arme ved den planlagte interimanalyse og den endelige analyse.

OS hypotese-testen er designet med *one-sided* $\alpha = 0.0125$ and 90% *power* til at detektere en HR på 0.674 med ca. 193, 251 og 322 events mellem de 2 arme ved de planlagte interimanalyser og den endelige analyse.

Undergruppeanalyser

Der blev udført subgruppeanalyser baseret på planlagt strålebehandlingsmetode (IMRT eller VMAT vs. Non-IMRT og non-VMAT), planlagt total dosis strålebehandling (<70 Gy vs ≥70 Gy) og FIGO 2014 stadiet af sygdommen (stadie IB2-IIB node-positiv vs. stadie III-IVA node-positiv eller negativ). Der er tale om præspecificerede subgruppeanalyser, hvor planlagt strålebehandlingsmetode, planlagt



Studienavn: KEYNOTE-A18/ENGOT-cx11/GOG-3047

NCT-nummer:

NCT04221945

dosis strålebehandling og FIGO2014-stadie blev anvendt som stratifikationsparametre i forbindelse med randomiseringen.

Derudover blev der udført præspecificerede subgruppeanalyser baseret på alder, etnicitet og ECOG performance status.

**Andre relevante
oplysninger**



Appendix B. Resultater vedr. effekt pr. studie

Resultater pr. studie

Tabel 38. Resultater af OS og PFS i KN-A18 ITT studiepopulation af patienter i FIGO2014 stadiet III-IVA (12, 19)

Resultater af [studienavn (NCT-nummer)]											
			Estimeret absolut forskel i effekt				Estimeret relativ forskel i effekt			Beskrivelse af metoder anvendt til estimering	Referencer
Effekt mål	Studiearm	N	Resultat (CI)	Forskel	95 % CI	P-værdi	Forskel	95 % CI	P-værdi		
Median overall survival	Pembro+SOC	296	NR (NR;NR)	NA	NA	NA	HR: 0,57	0,39;0,83	0,0016	Hazard ratios blev estimeret ved brug af en stratificeret Cox regression model.	(18)
	Placebo+SOC	305	NR (26,9;NR)								
OS rate 6 mdr	Pembro+SOC	296	99,3% (97,3; 99,8)	2,9 %-point	NA	NA	NA	NA	NA	Event rater over tid blev estimeret indenfor hver gruppe ved brug af Kaplan-Meier metoden.	(18)
	Placebo+SOC	305	96,4% (93,6; 98,0)								
OS rate 12 mdr	Pembro+SOC	296	94,2% (90,8; 96,4)	3,8 %-point	NA	NA	NA	NA	NA	Event rater over tid blev estimeret indenfor hver gruppe ved brug af Kaplan-Meier metoden.	(18)
	Placebo+SOC	305	90,4% (86,5; 93,3)								
OS rate 18 mdr	Pembro+SOC	296	89,8% (85,7; 92,8)	5,9 %-point	NA	NA	NA	NA	NA	Event rater over tid blev estimeret indenfor hver gruppe ved brug af Kaplan-Meier metoden.	(18)
	Placebo+SOC	305	83,9% (79,2; 87,7)								



Resultater af [studienavn (NCT-nummer)]											
Effekt mål	Studiearm	N	Resultat (CI)	Estimeret absolut forskel i effekt			Estimeret relativ forskel i effekt			Beskrivelse af metoder anvendt til estimering	Referencer
				Forskel	95 % CI	P-værdi	Forskel	95 % CI	P-værdi		
OS rate 24 mdr	Pembro+SOC	296	86,8% (82,2; 90,4)	8,8 %-point	NA	NA	NA	NA	NA	Event rater over tid blev estimeret indenfor hver gruppe ved brug af Kaplan-Meier metoden.	(18)
	Placebo+SOC	305	78,0% (72,5; 82,5)								
OS rate 30 mdr	Pembro+SOC	296	84,3% (79,2; 88,2)	11,9 %-point	NA	NA	NA	NA	NA	Event rater over tid blev estimeret indenfor hver gruppe ved brug af Kaplan-Meier metoden.	(18)
	Placebo+SOC	305	72,4% (66,2; 77,6)								
OS rate 36 mdr	Pembro+SOC	296	82,2% (76,2; 86,8)	11,5 %-point	NA	NA	NA	NA	NA	Event rater over tid blev estimeret indenfor hver gruppe ved brug af Kaplan-Meier metoden.	(18)
	Placebo+SOC	305	70,7% (64,3; 76,3)								
Median progression-free survival	Pembro+SOC	296	NR (NR;NR)	NA	NA	NA	HR: 0,57	0,43;0,76	<0,0001	Hazard ratios blev estimeret ved brug af en stratificeret Cox regression model.	(18)
	Placebo+SOC	305	NR (26,3;NR)								
PFS rate 6 mdr	Pembro+SOC	296	92,0% (88,2; 94,6)	5,8 %-point	NA	NA	NA	NA	NA	Event rater over tid blev estimeret indenfor hver gruppe ved brug af Kaplan-Meier metoden.	(18)
	Placebo+SOC	305	86,2% (81,7; 89,7)								



Resultater af [studienavn (NCT-nummer)]											
Effekt mål	Studiearm	N	Resultat (CI)	Estimeret absolut forskel i effekt			Estimeret relativ forskel i effekt			Beskrivelse af metoder anvendt til estimering	Referencer
				Forskel	95 % CI	P-værdi	Forskel	95 % CI	P-værdi		
PFS rate 12 mdr	Pembro+SOC	296	82,1% (77,2; 86,1)	11,7 %-point	NA	NA	NA	NA	NA	Event rater over tid blev estimeret indenfor hver gruppe ved brug af Kaplan-Meier metoden.	(18)
	Placebo+SOC	305	70,4% (64,8; 75,3)								
PFS rate 18 mdr	Pembro+SOC	296	77,6% (72,2; 82,0)	14,8 %-point	NA	NA	NA	NA	NA	Event rater over tid blev estimeret indenfor hver gruppe ved brug af Kaplan-Meier metoden.	(18)
	Placebo+SOC	305	62,8% (56,9; 68,2)								
PFS rate 24 mdr	Pembro+SOC	296	72,9% (67,1; 77,9)	16 %-point	NA	NA	NA	NA	NA	Event rater over tid blev estimeret indenfor hver gruppe ved brug af Kaplan-Meier metoden.	(18)
	Placebo+SOC	305	56,9% (50,7; 62,6)								
PFS rate 30 mdr	Pembro+SOC	296	71,6% (65,6; 76,8)	17,9 %-point	NA	NA	NA	NA	NA	Event rater over tid blev estimeret indenfor hver gruppe ved brug af Kaplan-Meier metoden.	(18)
	Placebo+SOC	305	53,7% (47,0; 59,9)								
PFS rate 36 mdr	Pembro+SOC	296	64,2% (54,6; 72,3)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	Event rater over tid blev estimeret indenfor hver gruppe ved brug af Kaplan-Meier metoden.	(18)
	Placebo+SOC	305	NR (NR; NR)								



Appendix C. Komparativ analyse af effekt

Tabel 39. Komparativ analyse af studier, der sammenligner [intervention] med [komparator] for patienter med [indikation]

Effekt mål	Absolut forskel i effekt			Relativ forskel i effekt			Metode anvendt til kvantitativ syntese	Er resultat anvendt i den sundheds-økonomiske analyse?
	Studier inkluderet i analysen	Forskel	CI	P-værdi	Forskel	CI		

NA



Appendix D. Ekstrapolering

Idet ansøgningen vurderes i Medicinrådets 14-ugers proces, er bilaget ikke relevant.

D.1 Ekstrapolering af [effektmål 1]

D.1.1 Datainput

D.1.2 Model

D.1.3 Proportionale hazarder

D.1.4 Vurdering af statistisk fit (AIC og BIC)

D.1.5 Vurdering af visuel fit

D.1.6 Vurdering af hazard-funktioner

D.1.7 Validering og diskussion af ekstrapolerede kurver

D.1.8 Justering af baggrunds dødelighed

D.1.9 Justering for behandlingsskift/overkrydsning

D.1.10 Aftagende effekt

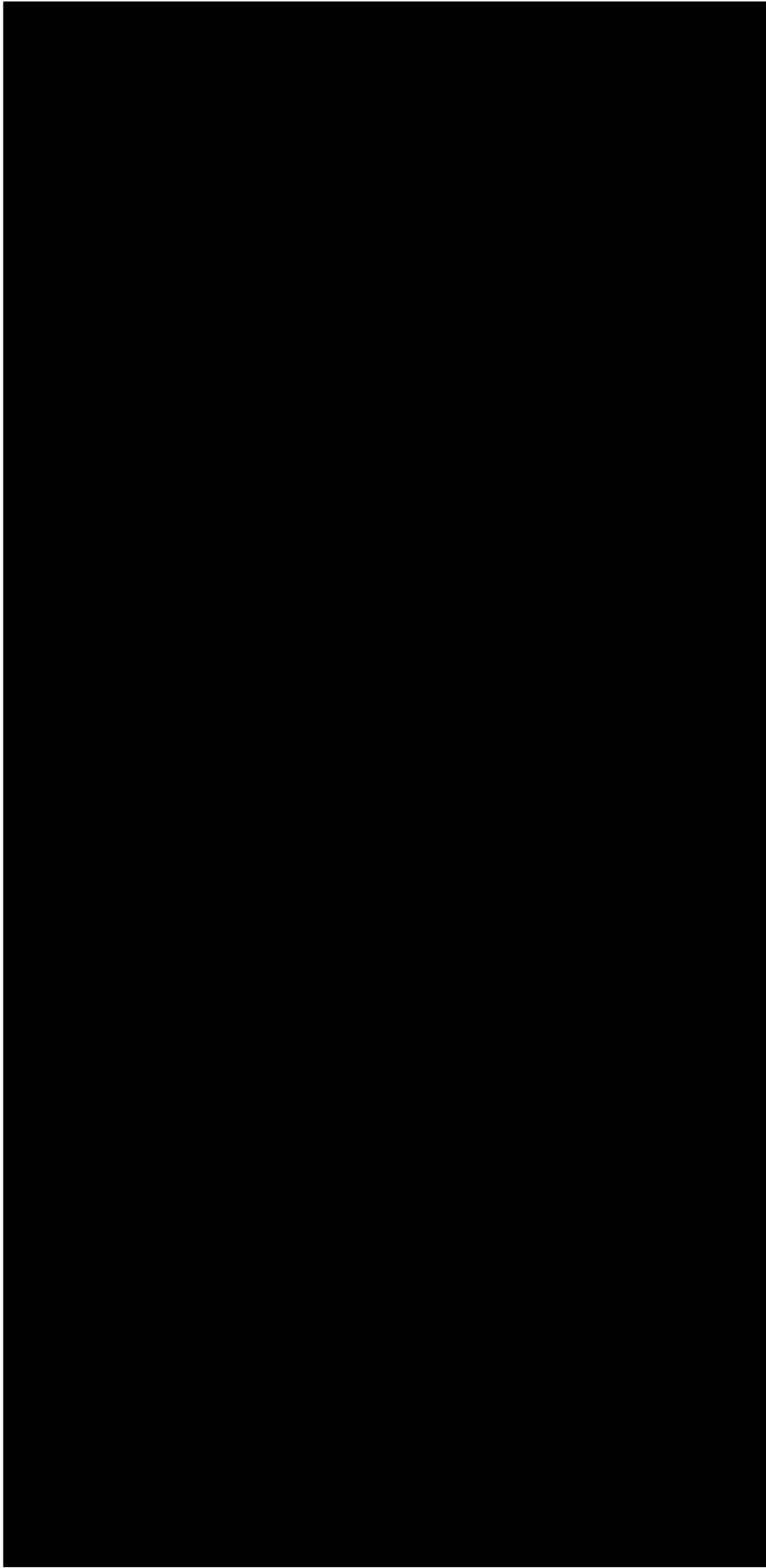
D.1.11 Kureringspunkt

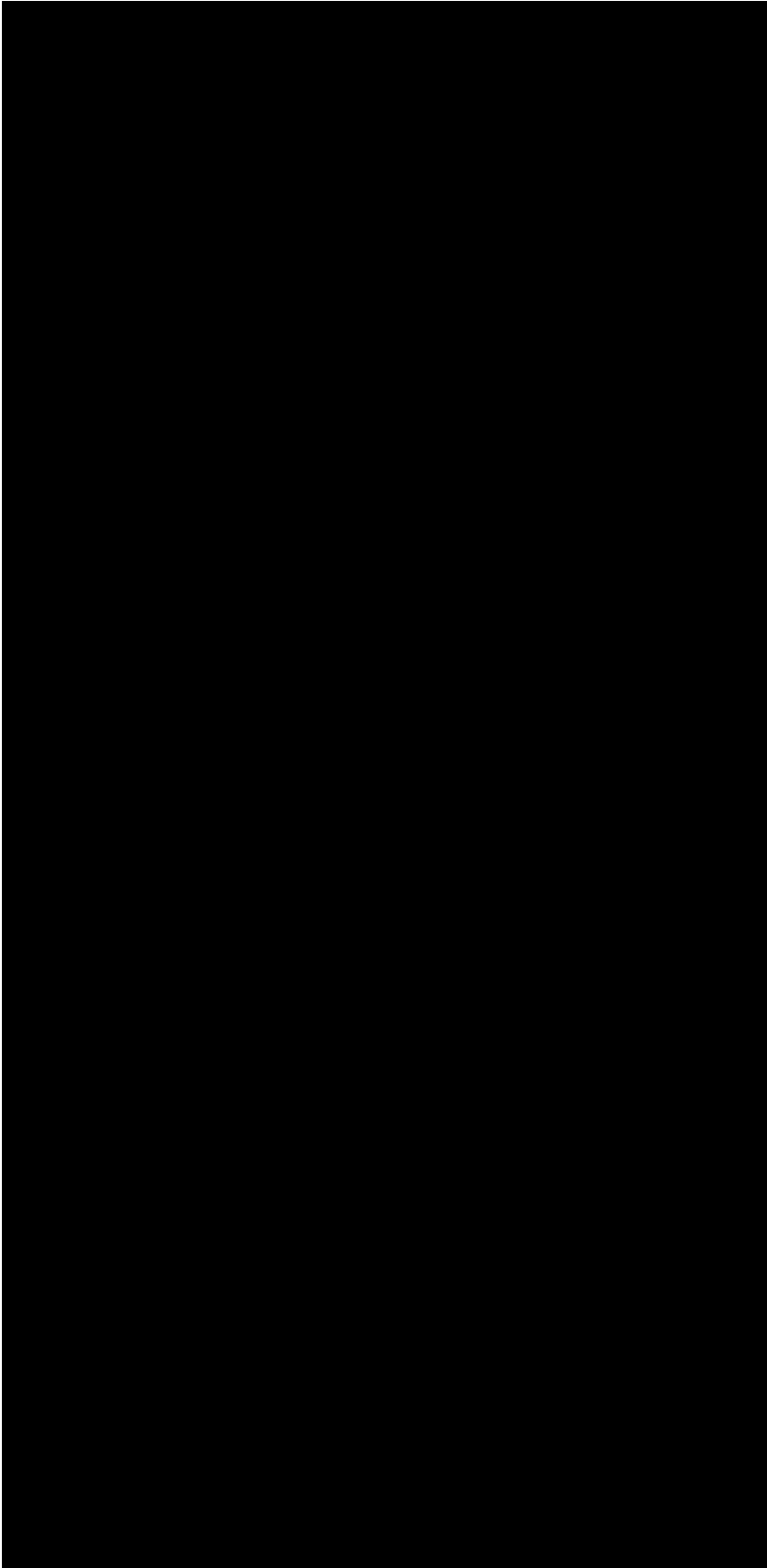
D.2 Ekstrapolering af [effektmål 2]

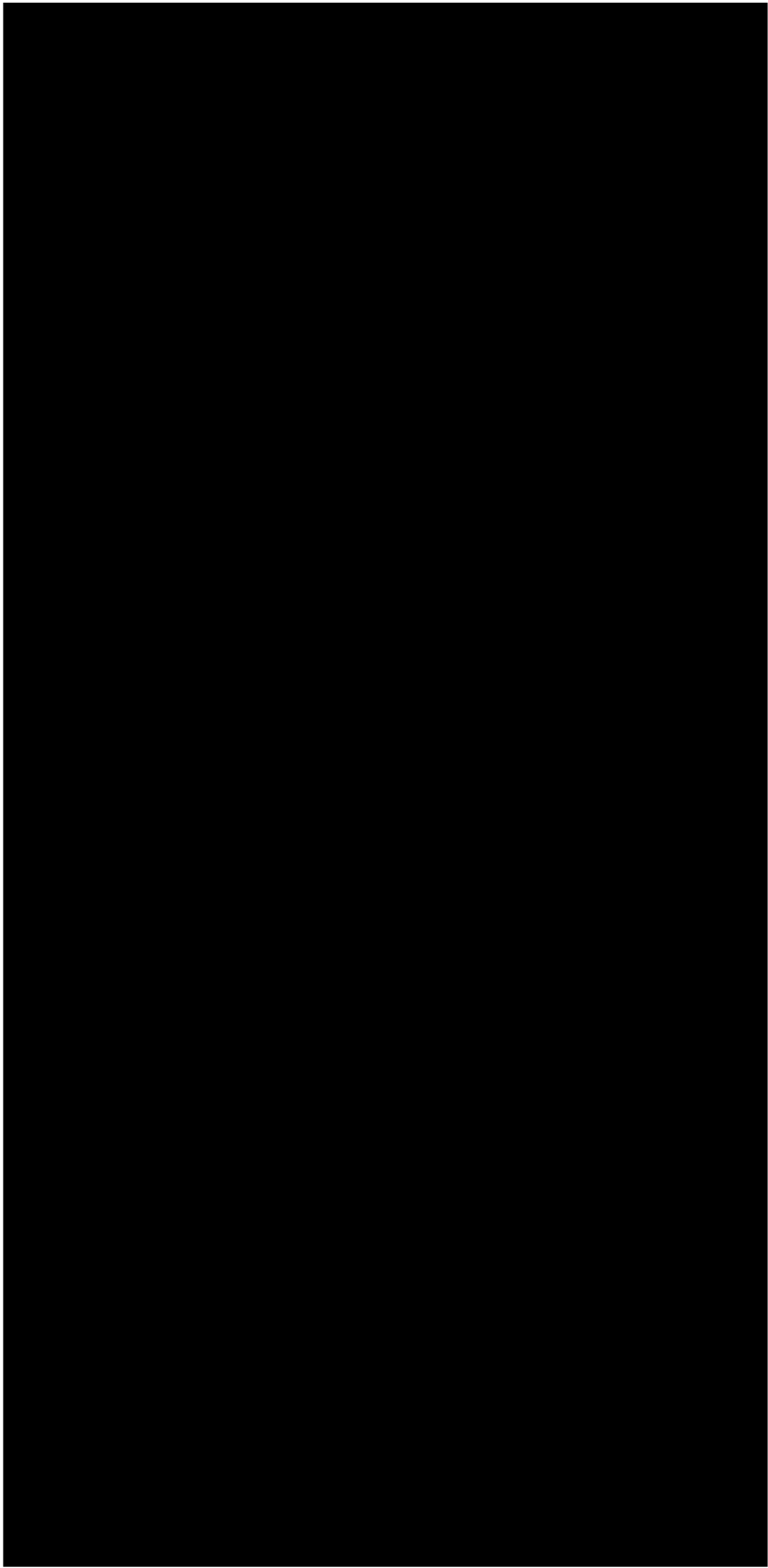


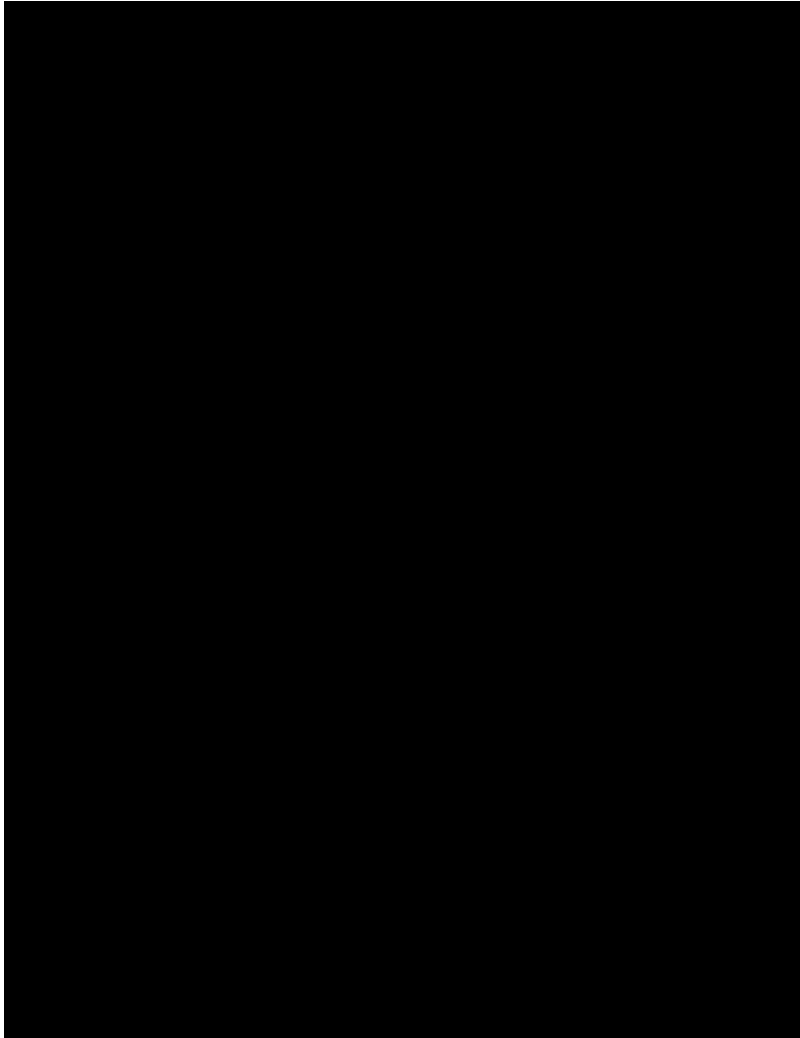
Appendix E. Alvorlige uønskede hændelser

Tabel V Participants With Serious Adverse Events Up to 90 Days After Last Dose (19)











Tabel VI Adverse Event Summary for Adverse Events of Special Interest (AEOSI) (ITT) (19)



Tabel VII Adverse Event Summary for Adverse Events of Special Interest (AEOSI) (FIGO2014 III-IVA) (19)

	Plasma-derived CGRT	Plasma CGRT



Tabel VIII Definition of AEOSI

AEOSI	Preferred Terms
[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]



Appendix F. Helbredsrelateret livskvalitet

NA



Appendix G. Probabilistiske følsomhedsanalyser

NA

Tabel 40. Oversigt over parametre i PSA

Inputparameter	Punktestimat	Nedre grænse	Øvre grænse	Sandsynlighedsfordeling
----------------	--------------	--------------	-------------	-------------------------

NA



Appendix H. Litteratursøgninger for den kliniske vurdering

H.1 Effekt og sikkerhed af intervention og komparator(er)

Idet ansøgningen baserer sig på et *head-to-head* studie er der ikke foretaget litteratursøgning.

Tabel 41. Bibliografiske databaser inkluderet i litteratursøgningen

Database	Platform/kilde	Relevant periode for søgningen	Dato for gennemført søgning
NA			

Tabel 42. Andre kilder inkluderet i litteratursøgningen

Kilde	Placering/kilde	Søgestrategi	Dato for søgning
NA			

Tabel 43. Konferencemateriale inkluderet i litteratursøgningen

Konference	Kilde til abstracts	Søgestrategi	Søgte ord/udtryk	Dato for søgning
NA				

H.1.1 Søgestrategier

NA

Tabel 44. Søgestrategi for [navn på database]

Nr.	Forespørgsel	Resultater
NA		

H.1.2 Systematisk valg af studier

NA

Tabel 45. Inklusions- og eksklusionskriterier anvendt til vurdering af studier

Klinisk effekt	Inklusionskriterier	Eksklusionskriterier	Ændring, lokal tilpasning
NA			



Table 46. Overview of study design for studies included in the analysis

Study/time	Purpose	Study design	Patient population	Intervention and comparator (sample size (n))	Primary outcome and follow-up period	Secondary outcome and follow-up period
------------	---------	--------------	--------------------	---	--------------------------------------	--

NA

H.1.3 Excluded full-text references

NA

H.1.4 Quality assessment

NA

H.1.5 Unpublished data

NA



Appendix I. Litteratursøgninger for helbredsrelateret livskvalitet

I.1 Helbredsrelateret livskvalitet

Idet ansøgningen baserer sig på et *head-to-head* studie er der ikke foretaget litteratursøgning.

Tabel 47. Bibliografiske databaser inkluderet i litteratursøgningen

Database	Platform	Relevant periode for søgningen	Dato for gennemført søgning
NA			

NA

Tabel 48. Andre kilder inkluderet i litteratursøgningen

Kildenavn	Placering/kilde	Søgestrategi	Dato for søgning
NA			

NA

Tabel 49. Konferencemateriale inkluderet i litteratursøgningen

Konference	Kilde til abstracts	Søgestrategi	Søgte ord/udtryk	Dato for søgning
NA				

NA

I.1.1 Søgestrategier

NA

Tabel 50. Søgestrategi for [navn på database]

Nr.	Forespørgsel	Resultater
NA		

NA

I.1.2 Kvalitetsvurdering og generaliserbarhed af estimater

NA

I.1.3 Ikke-offentliggjorte data

NA



Appendix J. Litteratursøgninger for input til den sundhedsøkonomiske model

J.1 Ekstern litteratur til input i den sundhedsøkonomiske model

Idet ansøgningen vurderes i Medicinrådets 14-ugers proces er bilaget ikke relevant.

J.1.1 Eks. systematisk søgning efter [...]

Tabel 51. Kilder inkluderet i søgningen

Database	Platform/kilde	Relevant periode for søgningen	Dato for gennemført søgning
NA			

J.1.2 Eks. målrettet litteratursøgning efter [estimer]

Tabel 522. Kilder inkluderet i den målrettede litteratursøgning

Kildenavn/ database	Placering/kilde	Søgestrategi	Dato for søgning
NA			



Appendix K. Øvrige indikationer godkendt af EMA og vurderet af Medicinrådet

Melanom

KEYTRUDA som monoterapi er indiceret til behandling af voksne og unge i alderen 12 år og derover med avanceret (ikke-resektabelt eller metastatisk) melanom.

KEYTRUDA som monoterapi er indiceret til adjuverende behandling af voksne og unge i alderen 12 år og derover med stadie IIB-, IIC- eller III-melanom, som har fået foretaget komplet resektion. **Vurderet af MR**

Ikke-småcellet lungecancer (NSCLC)

KEYTRUDA, i kombination med platinbaseret kemoterapi som neoadjuverende behandling, og efterfulgt af monoterapi som adjuverende behandling, er indiceret til behandling af voksne med resektabel ikke-småcellet lungecancer med høj risiko for recidiv. **Vurderet af MR**

KEYTRUDA som monoterapi er indiceret til adjuverende behandling af voksne med ikke-småcellet lungecancer med høj risiko for recidiv efter komplet resektion og platinbaseret kemoterapi.

KEYTRUDA som monoterapi er indiceret til førstelinjebehandling af metastatisk ikke-småcellet lungecancer hos voksne, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med tumour proportion score (TPS) $\geq 50\%$ uden EGFR- eller ALK-positive mutationer i tumor. **Vurderet af MR**

KEYTRUDA, i kombination med pemetrexed og platinbaseret kemoterapi, er indiceret til førstelinjebehandling af metastatisk ikke-planocellulær ikke-småcellet lungecancer hos voksne uden EGFR- eller ALK-positive mutationer i tumorer. **Vurderet af MR**

KEYTRUDA, i kombination med carboplatin og enten paclitaxel eller nab-paclitaxel, er indiceret til førstelinjebehandling af metastatisk planocellulær ikke-småcellet lungecancer hos voksne. **Vurderet af MR**

KEYTRUDA som monoterapi er indiceret til behandling af lokalt avanceret eller metastatisk ikke-småcellet lungecancer 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.

Klassisk Hodgkins lymfom (cHL)

KEYTRUDA som monoterapi er indiceret til behandling af recidiverende eller refraktært klassisk Hodgkins lymfom hos voksne og pædiatriske patienter i alderen 3 år og derover, som har oplevet svigt af autolog stamcelletransplantation (ASCT), eller har oplevet svigt



efter at have fået mindst 2 forudgående behandlinger, når ASCT ikke er en behandlingsmulighed.

Urotelialt karcinom

KEYTRUDA, i kombination med enfortumab vedotin, er indiceret til førstelinjebehandling af ikke-resektabelt eller metastatisk urotelialt karcinom hos voksne. **Under vurdering af MR**

KEYTRUDA som monoterapi er indiceret til behandling af lokalt avanceret eller metastatisk urotelialt karcinom hos voksne, som tidligere har fået platinbaseret kemoterapi. **Vurderet af MR**

KEYTRUDA som monoterapi er indiceret til behandling af lokalt avanceret eller metastatisk urotelialt karcinom hos voksne, som er uegnede til cisplatinbaseret kemoterapi, og hvis tumorer udtrykker PD-L1 med en kombineret positiv score (CPS) ≥ 10 . **Vurderet af MR**

Planocellulært hoved-hals karcinom (HNSCC)

KEYTRUDA som monoterapi eller i kombination med platinbaseret kemoterapi og 5-fluorouracil (5-FU) er indiceret til førstelinjebehandling af metastatisk eller ikke-resektabelt recidiverende planocellulært hoved-hals karcinom hos voksne, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med CPS ≥ 1 . **Vurderet af MR**

KEYTRUDA som monoterapi er indiceret til behandling af recidiverende eller metastatisk planocellulært hoved-hals karcinom hos voksne, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med TPS $\geq 50\%$ og med sygdomsprogression under eller efter platinbaseret kemoterapi. **Vurderet af MR**

Renalcellekarcinom (RCC)

KEYTRUDA, i kombination med axitinib, er indiceret til førstelinjebehandling af avanceret renalcellekarcinom hos voksne. **Vurderet af MR**

KEYTRUDA, i kombination med lenvatinib, er indiceret til førstelinjebehandling af avanceret renalcellekarcinom hos voksne. **Vurderet af MR**

KEYTRUDA som monoterapi er indiceret til adjuverende behandling af voksne med renalcellekarcinom med øget risiko for recidiv efter nefrektomi, eller efter nefrektomi og resektion af metastatiske læsioner. **Vurderet af MR**

Cancertyper med høj mikrosatellitinstabilitet (MSI-H) eller mismatch repair-defekt (dMMR)

Kolorektal cancer (CRC)

KEYTRUDA som monoterapi er indiceret til voksne med kolorektal cancer med MSI-H eller dMMR i følgende settings:

- førstelinjebehandling af metastatisk kolorektal cancer **Vurderet af MR**
- behandling af ikke-resektabel eller metastatisk kolorektal cancer efter tidligere fluoropyrimidinbaseret kombinationsbehandling.



Ikke-kolorektal cancer

KEYTRUDA som monoterapi er indiceret til behandling af følgende tumorer med MSI-H eller dMMR hos voksne med:

- avanceret eller recidiverende endometriecancer med sygdomsprogression under eller efter tidligere behandling med platinbaseret terapi i enhver setting, og som ikke er egnet til kurativ operation eller strålebehandling
- ikke-resektabel eller metastatisk ventrikelkræft, tyndtarmskræft eller galdevejskræft med sygdomsprogression under eller efter mindst en forudgående behandling.

Esophagus karcinom

KEYTRUDA, i kombination med platin- og fluoropyrimidinbaseret kemoterapi, er indiceret til førstelinjebehandling af lokalt avanceret ikke-resektabelt eller metastatisk karcinom i esophagus eller HER-2 negativ adenokarcinom i den gastroesophageale overgang, hos voksne, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med CPS \geq 10. **Vurderet af MR**

Triple-negativ brystkræft (TNBC)

KEYTRUDA, i kombination med kemoterapi som neoadjuverende behandling, og efterfulgt af monoterapi som post-operativ adjuverende behandling, er indiceret til behandling af voksne med lokalt avanceret eller tidlig triple-negativ brystkræft med høj risiko for recidiv. **Vurderet af MR**

KEYTRUDA, i kombination med kemoterapi, er indiceret til behandling af lokalt recidiverende ikke-resektabel eller metastatisk triple-negativ brystkræft hos voksne, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med CPS \geq 10 og som ikke har fået forudgående kemoterapi for metastatisk sygdom. **Vurderet af MR**

Endometriecancer (EC)

KEYTRUDA, i kombination med carboplatin og paclitaxel, er indiceret til førstelinjebehandling af primær avanceret eller recidiverende endometriecancer hos voksne, som er egnet til systemisk behandling.

KEYTRUDA, i kombination med lenvatinib, er indiceret til behandling af avanceret eller recidiverende endometriecancer hos voksne med sygdomsprogression under eller efter tidligere behandling med platinbaseret terapi i enhver setting, og som ikke er egnet til kurativ operation eller strålebehandling. **Vurderet af MR**

Cervixcancer

KEYTRUDA, i kombination med kemoterapi med eller uden bevacizumab, er indiceret til behandling af persisterende, recidiverende eller metastatisk cervixcancer hos voksne, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med CPS \geq 1. **Vurderet af MR**

Adenokarcinom i ventrikel eller den gastroesophageale overgang (GEJ)

KEYTRUDA, i kombination med trastuzumab, fluoropyrimidin- og platinbaseret kemoterapi, er indiceret til førstelinjebehandling af lokalt avanceret ikke-resektabelt eller metastatisk HER2-positiv adenokarcinom i ventrikel eller den gastroesophageale overgang hos voksne, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med CPS \geq 1. **Vurderet af MR**



KEYTRUDA, i kombination med fluoropyrimidin- og platinbaseret kemoterapi, er indiceret til førstelinjebehandling af lokalt avanceret ikke-resektabelt eller metastatisk HER2-negativ adenokarcinom i ventrikel eller den gastroesophageale overgang hos voksne, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med CPS \geq 1. **Vurderet af MR**

Galdevejskræft (Biliary Tract Carcinoma (BTC))

KEYTRUDA, i kombination med gemcitabin og cisplatin, er indiceret til førstelinjebehandling af lokalt avanceret ikke-resektabel eller metastatisk galdevejskræft hos voksne.



Appendix L. Uønskede hændelser hos patienter behandlet med pembrolizumab + kemoterapi på tværs af studier

		Combination Therapy (N=6093)	
		All AEs % (n)	Gr 3-5 AEs n
Infections and infestations			
Common	Pneumonia	6.6% (405)	223
Blood and lymphatic system disorders			
Very common	Anaemia	53.3% (3248)	1129
Very common	Neutropenia	24.0% (1462)	885
Very common	Thrombocytopenia	13.2% (804)	241
	Febrile Neutropenia	5.1% (310)	299
Common	Leukopenia	9.6% (584)	234
Common	Lymphopenia	3.3% (200)	91
Uncommon	Haemolytic Anaemia ^a	0.1% (8)	7
Uncommon	Eosinophilia	0.7% (45)	4
Rare	Immune Thrombocytopenia	0.05% (3)	2
Immune system disorders			
Common	Infusion Reactions ^b	7.1% (435)	77
Rare	Sarcoidosis	0.03% (2)	0
Endocrine disorders			
Very common	Hypothyroidism ^c	13.7% (834)	18
Common	Adrenal Insufficiency ^d	1.1% (66)	26
Common	Hyperthyroidism ^e	5.8% (355)	8
Common	Thyroiditis ^f	1.2% (72)	7
Uncommon	Hypophysitis ^g	0.7% (42)	23
Rare	Hypoparathyroidism	0.03% (2)	0
Metabolism and nutrition disorders			
Very common	Hypokalaemia	12.3% (747)	222
Very common	Decreased Appetite	26.7% (1629)	119
Common	Hyponatraemia	8.5% (520)	188
Common	Hypocalcaemia	4.7% (289)	43
Uncommon	Type 1 Diabetes Mellitus ^h	0.3% (20)	19
Psychiatric disorders			
Very common	Insomnia	10.7% (654)	9



Nervous system disorders			
Very common	Neuropathy Peripheral	14.1% (861)	57
Very common	Headache	14.0% (852)	19
Very common	Dizziness	10.0% (612)	15
Common	Dysgeusia	8.5% (516)	3
Common	Lethargy	1.0% (61)	2
Uncommon	Encephalitis ^d	0.1% (9)	9
Uncommon	Epilepsy	0.1% (7)	3
Rare	Myasthenic Syndrome ^j	0.08% (5)	5
Rare	Guillain-Barre Syndrome ^k	0.07% (4)	4
Rare	Optic Neuritis	0.02% (1)	1
Rare	Meningitis (Aseptic)	0.02% (1)	1
Eye disorders			
Common	Dry Eye	3.0% (180)	1
Uncommon	Uveitis ^l	0.2% (10)	0
Cardiac disorders			
Common	Cardiac Arrhythmia (Including Atrial Fibrillation) ^m	3.9% (236)	56
Uncommon	Myocarditis ⁿ	0.2% (11)	9
Uncommon	Pericardial Effusion	0.4% (24)	8
Uncommon	Pericarditis	0.1% (7)	2
Vascular disorders			
Common	Hypertension	6.9% (419)	175
Uncommon	Vasculitis ^o	0.5% (33)	5
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders			
Very common	Dyspnoea	11.7% (710)	77
Very common	Cough	15.0% (916)	5
Common	Pneumonitis ^p	3.8% (232)	86
Gastrointestinal disorders			
Very common	Diarrhoea	35.6% (2168)	240
Very common	Nausea	52.4% (3190)	184
Very common	Vomiting	27.9% (1699)	184
Very common	Abdominal Pain ^q	19.1% (1161)	76
Very common	Constipation	32.2% (1964)	22
	Colitis ^r	2.7% (162)	76
Common	Gastritis ^s	2.1% (126)	9
Common	Dry Mouth	4.4% (267)	1
Uncommon	Pancreatitis ^t	0.4% (25)	19
Uncommon	Gastrointestinal Ulceration ^u	0.4% (24)	4
Rare	Pancreatic Exocrine Insufficiency	(0)	0
Rare	Small Intestinal Perforation	0.03% (2)	2
Rare	Coeliac Disease	(0)	0
Hepatobiliary disorders			
Common	Hepatitis ^v	1.1% (65)	47
Rare	Cholangitis Sclerosing ^w	0.03% (2)	2
Skin and subcutaneous tissue disorders			
Very common	Alopecia	23.6% (1438)	6
Very common	Pruritus ^x	14.0% (851)	6
Very common	Rash ^y	20.4% (1245)	4
Common	Severe Skin Reactions ^z	2.5% (153)	129
Common	Dermatitis	1.5% (93)	4
Common	Erythema	3.3% (199)	3
Common	Dry Skin	5.2% (314)	2
Common	Dermatitis Aeneiform	2.0% (119)	2
Common	Eczema	1.2% (74)	1
Uncommon	Psoriasis	0.6% (37)	5
Uncommon	Lichenoid Keratosis ^{aa}	0.1% (8)	1
Uncommon	Vitiligo ^{bb}	0.5% (33)	0
Uncommon	Papule	0.2% (10)	0
Rare	Stevens-Johnson Syndrome	0.03% (2)	2
Rare	Erythema Nodosum	0.07% (4)	0



Rare	Hair Colour Changes	0.02% (1)	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders			
Very common	Musculoskeletal Pain ^{cc}	13.2% (807)	41
Very common	Arthralgia	16.0% (973)	38
Common	Myositis ^{dd}	9.1% (556)	23
Common	Pain In Extremity	7.2% (441)	12
Common	Arthritis ^{ee}	1.6% (95)	9
Uncommon	Tenosynovitis ^{ff}	0.3% (20)	1
Rare	Sjogren's Syndrome	0.02% (1)	0
Renal and urinary disorders			
Common	Acute Kidney Injury	3.2% (194)	100
Uncommon	Nephritis ^{gg}	0.7% (40)	22
Uncommon	Cystitis Noninfective	0.2% (14)	0
General disorders and administration site conditions			
Very common	Fatigue	35.1% (2141)	256
Very common	Asthenia	17.7% (1077)	164
Very common	Pyrexia	17.6% (1074)	48
Very common	Oedema ^{hh}	13.2% (804)	24
Common	Influenza Like Illness	2.5% (155)	2
Common	Chills	3.0% (181)	0
Investigations			
Very common	Alanine Aminotransferase Increased	17.4% (1063)	177
Very common	Aspartate Aminotransferase Increased	17.0% (1038)	149
Very common	Blood Creatinine Increased	10.2% (623)	32
Common	Blood Bilirubin Increased	4.9% (296)	50
Common	Blood Alkaline Phosphatase Increased	6.8% (417)	44
Common	Hypercalcaemia	1.7% (106)	21
Uncommon	Amylase Increased	0.7% (40)	10

Medicinrådet

Sekretariat

Dampfærgevej 21-23, 3. sal
2100 København Ø

+ 45 70 10 36 00

medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk