

# Medicinrådets vurdering af pembrolizumab som perioperativ behandling i tillæg til (kemo)radioterapi til patienter med resektabelt, lokalavanceret plano- cellulært karcinom i hoved- og halsregionen

*For patienter, hvis tumorer udtrykker PD-L1  
med en CPS  $\geq 1$*

Vurdering



#### Dokumentoplysninger

Godkendt 18. februar 2026

Ikrafttrædelsesdato 18. februar 2026

Dokumentnummer 234175

Versionsnummer 1.0

#### Sagsoplysninger

Lægemiddel Pembrolizumab (KEYTRUDA)

**Indikation** Keytruda som monoterapi er indiceret til behandling af resektabelt, lokalavanceret planocellulært karcinom i hoved- og halsregionen som neoadjuverende behandling, fortsat som adjuverende behandling i kombination med strålebehandling med eller uden samtidig cisplatin og derefter som monoterapi hos voksne, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med en CPS  $\geq$  1.

Lægemiddelfirma MSD Danmark ApS

ATC-kode L01FF02

#### Sagsbehandling

Proces 14-ugers proces

Anmodning modtaget fra ansøger 14. marts 2025

Aftalt ansøgningstidspunkt og opstart af sagsbehandlingstiden 6. november 2025

Udkast til rapport sendt til Amgros og virksomheden 21. januar 2026

Rådets anbefaling 18. februar 2026

Sagsbehandlingstid (opgjort i arbejdsdage) 14 uger (70 arbejdsdage)

Fagudvalg Fagudvalget vedrørende hoved- og halskræft



© Medicinrådet, 2026  
Publikationen kan frit refereres  
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk  
Format: pdf  
Udgivet af Medicinrådet, 18. februar 2026



# Indholdsfortegnelse

|           |                                                                     |           |
|-----------|---------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1.</b> | <b>Baggrund .....</b>                                               | <b>6</b>  |
| 1.1       | Om vurderingen .....                                                | 6         |
| 1.2       | Hoved- og halskræft.....                                            | 6         |
| 1.3       | Pembrolizumab i kombination med (kemo)radioterapi .....             | 7         |
| 1.4       | Nuværende behandling .....                                          | 8         |
| <b>2.</b> | <b>Effekt og sikkerhed .....</b>                                    | <b>8</b>  |
| 2.1       | Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed ..... | 13        |
| <b>3.</b> | <b>Referencer.....</b>                                              | <b>15</b> |
| <b>4.</b> | <b>Sammensætning af fagudvalg .....</b>                             | <b>16</b> |
| <b>5.</b> | <b>Versionslog.....</b>                                             | <b>17</b> |
| <b>6.</b> | <b>Bilag .....</b>                                                  | <b>18</b> |
| 6.1       | Tidligere vurderinger af pembrolizumab i Medicinrådet.....          | 18        |
| 6.2       | Patientkarakteristika i KEYNOTE-689 .....                           | 20        |
| 6.3       | Planlagte analyser i KEYNOTE-689 .....                              | 23        |
| 6.4       | Test for proportionale hazards .....                                | 24        |
| 6.5       | Kaplan Meier-plots.....                                             | 25        |
| 6.6       | Efterfølgende behandlinger i KEYNOTE-689 .....                      | 26        |
| 6.7       | Helbredsrelateret livskvalitet .....                                | 28        |
| 6.8       | Alvorlige uønskede hændelser i KEYNOTE-689.....                     | 31        |



### Om Medicinrådets anbefalinger

Medicinrådet er sammensat af tre enheder: Rådet, fagudvalgene og sekretariatet.

Rådet træffer den endelige beslutning om at anbefale eller ikke anbefale nye lægemidler og indikationsudvidelser. Anbefalingen fremgår forrest i rapporten. Fagudvalgene og sekretariatet samarbejder om vurderingen af lægemidlerne og det rapportudkast, som danner grundlag for Rådets beslutning.

Fagudvalgene består af læger, patientrepræsentanter, lægemiddelfaglige akademikere og andre faglige eksperter, som bidrager med afgørende viden om og erfaring med sygdom, behandling og lægemidler. Sekretariatet bidrager med ekspertise inden for sundhedsvidenskabelig metode, biostatistik og sundhedsøkonomi.

Fagudvalget og sekretariatet mødes en eller flere gange i forbindelse med vurderingen af lægemidlet og drøfter de kliniske problemstillinger, som er relevante for vurderingen af det nye lægemiddels effekt, bivirkninger og betydning for patienternes livskvalitet. Her tager fagudvalget også stilling til studieresultaternes overførbarehed til den danske patientpopulation og det nye lægemiddels eventuelle plads i behandlingen på området.

Sekretariatet faciliterer møderne med fagudvalgene og udarbejder den sundhedsøkonomiske analyse på baggrund af drøftelserne med fagudvalget. Sekretariatet sikrer, at vurderingsrapporten er udarbejdet efter de metodiske, biostatistiske og sundhedsøkonomiske standarder, som er beskrevet i Medicinrådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler. Herudover bistår sekretariatet med juridiske kompetencer.

Forpersonen for fagudvalget fremlægger sammen med sekretariatet rapporten for Rådet.

Rådet godkender rapporten, som efterfølgende offentliggøres på Medicinrådets hjemmeside sammen med anbefalingen.

Læs mere om Medicinrådets proces og metode for vurdering af nye lægemidler på [www.medicinraadet.dk](http://www.medicinraadet.dk). Se fagudvalgets sammensætning på side 16.



# Begreber og forkortelser

|                           |                                                                                                             |
|---------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>BICR:</b>              | <i>Blinded independent central review</i>                                                                   |
| <b>BIPR:</b>              | <i>Blinded independent pathologist review</i>                                                               |
| <b>CPS:</b>               | <i>Combined Positive Score</i>                                                                              |
| <b>CTCAE:</b>             | <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>                                                       |
| <b>DAHANCA:</b>           | Dansk Hoved-hals Cancer Gruppe ( <i>The Danish Head and Neck Cancer group</i> )                             |
| <b>ECOG:</b>              | <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>                                                                   |
| <b>EFS:</b>               | Hændelsesfri-overlevelse ( <i>event-free survival</i> )                                                     |
| <b>EMA:</b>               | Det Europæiske Lægemiddelagentur ( <i>European Medicines Agency</i> )                                       |
| <b>EORTC<br/>QLQ-C30:</b> | <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life<br/>Questionnaire-Core 30</i> |
| <b>HPV:</b>               | Human papillomavirus                                                                                        |
| <b>HR:</b>                | Hazard ratio                                                                                                |
| <b>ITT:</b>               | <i>Intention-to-treat</i>                                                                                   |
| <b>MPR:</b>               | <i>Major pathological response</i>                                                                          |
| <b>OS:</b>                | Samlet overlevelse ( <i>overall survival</i> )                                                              |
| <b>pCR:</b>               | Patologisk komplet respons                                                                                  |
| <b>PS:</b>                | <i>Performance status</i>                                                                                   |
| <b>RCT:</b>               | Randomiseret kontrolleret studie ( <i>Randomised Controlled Trial</i> )                                     |
| <b>RECIST:</b>            | <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>                                                         |



# 1. Baggrund

## 1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har vurderet pembrolizumab som perioperativ behandling i tillæg til (kemo)radioterapi til patienter med resektabelt, lokalavanceret planocellulært karcinom i hoved- og halsregionen.

Vurderingen omfatter effekt og sikkerhed og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden MSD Danmark.

MSD Danmark fik markedsføringstilladelse til indikationen i Europa d. 24. oktober 2025.

Denne rapport er udarbejdet i et samarbejde mellem Medicinrådets sekretariat, Medicinrådets fagudvalg vedrørende hoved- og halskræft og Rådet. Det er alene Rådet, der kan beslutte, om lægemidlet skal anbefales som standardbehandling.

## 1.2 Hoved- og halskræft

Hvert år diagnosticeres ca. 1.300 personer i Danmark med hoved- og halskræft [1]. Hoved- og halskræft er en samlebetegnelse for kræftformer, der opstår i de øvre luft- og spiseveje samt de tilhørende lymfeknuder, og mere end 90 % af tilfældene udenfor spytkirtlerne udgøres af planocellulære karcinomer [2]. I denne vurdering vurderes behandling til planocellulære karcinomer i specifikt oropharynx (midten af svælget – bag mundhulen), larynx (strube), hypopharynx (nederste del af svælget - bag struben) og cavum oris (mundhulen).

Patienter med hoved- og halskræft kan opleve en række symptomer, som delvist afhænger af tumorens placering, men som også ofte går igen på tværs af lokalisationer. Ved kræft i svælget kan patienter opleve sår, som ikke heler, spise- eller synkesmerter, synkebesvær samt ørepine og hørenedsættelse [3]. Derudover kan symptomerne også omfatte hævede lymfeknuder på halsen og uforklarlig vedvarende (> 14 dage) hæshed samt en generel påvirkning af stemmestyrken [3]. Ved kræft i mundhulen kan der ligeledes opstå sår, som ikke heler, og hævede lymfeknuder på halsen samt løse tænder, knuder og blødning i mundhulen [4]. Patienterne kan desuden have problemer med at spise, og smerter kan stråle til kæben eller øret [4]. Ved kræft i struben oplever patienterne også ofte hæshed og generel påvirkning af stemmestyrken [5]. Derudover kan de have knuder på halsen, halssmerter, synkebesvær, ørepine, vedvarende hoste samt vejrtrækningsproblemer [5].



Ifølge den seneste årsrapport fra Dansk Hoved-Hals Cancer Gruppe (DAHANCA) fra 2024 er 1-årsoverlevelsen blandt patienter med hoved- og halskræft 88 %, mens 3-årsoverlevelsen er 69 % [1]. Risikoen for tilbagefald er 10 % et år efter primær kurativ intenderet behandling og 19 % tre år efter behandling [1]. Ifølge DAHANCA's årsrapport fra 2022 er andelen af patienter i stadie III–IV, der er i live 1 år efter den primære behandling, for kræft i struben, svælget og mundhulen hhv. 90 %, 83 % og 78 % [6]. Blandt patienter, der er i live 1 år efter den primære behandling, er andelen uden registreret tilbagefald efter 1 år hhv. 96 %, 86 % og 78 % [6].

I Danmark er det primært patienter med kræft i mundhulen, der behandles med kirurgisk resektion. Medicinrådet vurderer derfor, at der årligt vil være cirka 80 patienter, som er kandidater til perioperativ behandling med pembrolizumab i tillæg til (kemo)radioterapi.

### 1.3 Pembrolizumab i kombination med (kemo)radioterapi

Pembrolizumab i komb. med (kemo)radioterapi blev godkendt af Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) den 24. oktober 2025 som perioperativ behandling af resektabelt, lokalavanceret planocellulært karcinom i hoved- og halsregionen. Behandlingen omfatter pembrolizumab som monoterapi i den neoadjuverende fase, derefter kirurgi, efterfulgt af adjuverende behandling med pembrolizumab i kombination med strålebehandling med eller uden samtidig cisplatin, og afsluttes herefter med pembrolizumab som monoterapi hos voksne patienter, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med en *Combined Positive Score* (CPS)  $\geq 1$ .

Pembrolizumab (Keytruda) er et antistof, der binder til PD-1 receptoren på immuncellerne og blokerer interaktionen med PD-L1 og PD-L2 på kræftcellerne. Pembrolizumab er en checkpoint-hæmmer (PD-1 hæmmer).

Behandlingen med pembrolizumab gives intravenøst (i.v.). Ved neoadjuverende behandling (præoperativt) gives pembrolizumab i dosis af 2 mg/kg (dog maksimalt 200 mg per patient) hver tredje uge i to serier. Operationen vil oftest finde sted inden for 2 uger efter neoadjuverende behandling. Ved adjuverende behandling (postoperativt) gives pembrolizumab i en dosis af 2 mg/kg i komb. med (kemo)radioterapi hver 3. uge i tre serier. Omfanget af strålebehandlingen afhænger af patientens risiko for tilbagefald efter operation. Patienter med lavrisikosygdom (ingen positive resektionsrande og ingen ekstranodal vækst) modtager strålebehandling med 2 Gy dagligt i 30 fraktioner (i alt 60 Gy). Patienter med højriskosygdom (positive resektionsrande  $< 1$  mm eller ekstranodal vækst) modtager 2 Gy dagligt i 33 fraktioner (i alt 66 Gy) i kombination med cisplatin i en dosis af 100 mg/m<sup>2</sup> i.v. Efter tre serier adjuverende behandling fortsætter behandlingen med pembrolizumab 2 mg/kg mg hver 3. uge i 12 serier. Behandlingen fortsættes indtil sygdomsprogression, uacceptabel toksicitet eller indtil det planlagte antal behandlingsserier er gennemført. Pembrolizumab blev i kontrast til ovenstående forventede praksis i studiet KEYNOTE-689 administreret som en fast dosis på 200 mg. Eftersom der tidligere er fundet konkordans mellem effekten af vægtbaseret og fast dosering af pembrolizumab på tværs af indikationer [7], vurderes forskellen i doseringsregime ikke at have betydning for effektestimaterne.



EMA har godkendt pembrolizumab til andre indikationer (se evt. produktresumé: [Pembrolizumab | European Medicines Agency \(EMA\)](#)). I bilag 5.1 ses en oversigt over hvilke af disse, Medicinrådet har vurderet.

## 1.4 Nuværende behandling

Lokalavanceret hoved- og halskræft er karakteriseret ved store tumorer med lokal invasion og/eller metastaser til regionale lymfeknuder (stadie III-VIA) [8]. I Danmark adskiller behandlingen af lokalavanceret kræft i mundhulen sig fra behandlingen af lokalavanceret kræft i svælg og strube. Kirurgi er standardbehandlingen ved lokalavanceret kræft i mundhulen, efterfulgt af postoperativ strålebehandling [9]. Hos patienter med høj risiko for recidiv og god almen tilstand anbefales postoperativ konkomitant kemoradioterapi med cisplatin. Højrisikofaktorer omfatter perinodal (ekstranodal) tumorvækst i lymfeknuder eller resektionsafstand < 1 mm [10].

Ved lokalavanceret kræft i svælg og strube er standardbehandlingen strålebehandling, ofte kombineret med konkomitant kemoterapi med cisplatin hos patienter i god almen tilstand [2], eventuelt suppleret med nimorazol som hypoksimodulator. Ved kræft i svælget anvendes primær kirurgi kun undtagelsesvist, og ved strubekræft anvendes primær kirurgisk behandling kun i udvalgte tilfælde, eksempelvis ved meget store tumorer eller betydelig bruskinvolvering, hvor organ- eller funktionsbevarende behandling ikke vurderes realistisk.

# 2. Effekt og sikkerhed

Medicinrådets vurdering af pembrolizumab som perioperativ behandling i tillæg til nuværende standardbehandling til behandling af patienter med resektabelt, lokalavanceret planocellulært karcinom i hoved- og halsregionen er baseret på KEYNOTE-689-studiet. KEYNOTE-689 er et igangværende internationalt, ublindt, randomiseret fase III-studie, der har til formål at undersøge effekt og sikkerhed ved tillæg af pembrolizumab som perioperativ behandling til nuværende standardbehandling (SOC). EMA godkendte indikationen d. 24. oktober 2025 på baggrund af et datacut d. 25. juli 2024 i KEYNOTE-689, hvilket denne vurdering er baseret på.

I studiet indgik 714 patienter, som blev randomiseret 1:1 til følgende studiearme:

- Interventionsarm (n = 363):
  - Neoadjuverende behandling: Pembrolizumab monoterapi
  - Adjuverende behandling: Pembrolizumab i komb. med (kemo)radioterapi, efterfulgt af pembrolizumab monoterapi
- Komparatorarm (n = 351):
  - Neoadjuverende behandling: Ingen
  - Adjuverende behandling: (Kemo)radioterapi



Dosis og administration var som anført i afsnit 1.3. Den mediane tid fra afslutningen af neoadjuverende behandling (i interventionsarmen) eller fra randomisering (i komparatorarmen) til operation var hhv. 3,0 uger (interval: 0,3–12,9) og 1,9 uger (interval: 0,3–10,4).

Deltagerne var stratificeret ud fra PD-L1-status efter central-vurderet *tumor proportion score* (TPS;  $\geq 50\%$  vs.  $< 50\%$ ), tumorstadiet (III vs. IVA) og primær tumorlokation (mundsvælg eller mundhule vs. strube vs. nederste del af svælg)

Deltagerne var voksne ( $\geq 18$  år) med Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status 0 eller 1. De skulle være nyligt diagnosticerede med nonmetastatisk, resektabel, lokal-avanceret pladecellekarcinom i hoved-halsområdet og opfylde ét af følgende kriterier:

- Stadiet III p16-positiv sygdom i mundsvælg med tumorstørrelse T4 og lymfeknudestadiet N0–N2
- Stadiet III eller IVA p16-negativ sygdom i mundsvælg
- Stadiet III eller IVA sygdom i strube, nederste del af svælg eller mundhule, uafhængigt af p16-status

Deltagelse krævede, at patienterne var kandidater til primær kirurgi og havde tumorvæv tilgængeligt til analyse af PD-L1-ekspression og human papillomavirus (HPV).

De primære eksklusionskriterier omfattede T4B- og/eller N3-sygdom, fjernmetastaser, tumor uden for mundsvælg, strube, nederste svælg eller mundhule (fx nasopharynx, paranasale sinus eller ukendt primær), graviditet tæt på randomisering eller start af strålebehandling, tidligere behandling med anti-PD-1/PD-L1/PD-L2 eller andre co-inhibitoriske T-celle-receptorer, eller tidligere strålebehandling eller systemisk kræftbehandling for den aktuelle hoved-halskræft. Øvrige in- og eksklusionskriterier kan ses i appendix A i ansøgningen.

Andelen af patienter med PS 0 (53,9 % vs. 60,0 %) samt andelen af ikke-rygere (17,6 % vs. 22,7 %) var en smule lavere i interventionsarmen end i komparatorarmen. Disse forskelle vurderes samlet set ikke at have væsentlig indflydelse på resultaterne. Det vurderes dog, at der foreligger en vis usikkerhed i selve opgørelsen af rygere, idet nuværende og tidligere rygere ikke er opgjort separat. Aktuell rygning kan være associeret med langsommere heling og dermed potentielt påvirke behandlingens effekt. Patientkarakteristika kan ses i bilag 5.2.

Sammenlignet med danske patienter adskiller studiet sig primært ved, at knap 40 % af studiepopulationen bestod af patienter med stadiet III–IV kræft i strube og svælg, som i dansk klinisk praksis typisk ikke vil være kandidater til kirurgisk resektion, idet de som hovedregel behandles med strålebehandling, eventuelt kombineret med kemoterapi, med fokus på organ- og funktionsbevarelse. Derudover havde patienterne generelt en bedre performance status end det, man typisk ser blandt danske patienter.



Denne vurdering baserer sig på det første af tre planlagte datacut i KEYNOTE-689. Kriterierne for de to resterende datacut er endnu ikke opfyldt, og derfor foreligger der kun data fra datacuttet af 25. juli 2024 (se bilag 5.3). Den mediane opfølgningstid var ved dette datacut 30,0 måneder (interval: 0,5–60,6) i interventionsgruppen og 23,4 måneder (interval: 0,5–60,5) i komparatorgruppen. Studiets primære endepunkt var hændelsesfri-overlevelse (*event-free survival* (EFS)), som er defineret som tiden fra randomisering til første af følgende hændelser: radiografisk bekræftet progression i den neoadjuverende fase, som forhindrede operation, lokal eller fjern progression/recidiv bekræftet ved billeddiagnostik eller biopsi samt død uanset årsag. Vurderingen blev foretaget ved *blinded independent central review* (BICR) og progression blev defineret per *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST, v. 1.1). Studiets sekundære effektmål var følgende:

- Samlet overlevelse (OS) defineret som tiden fra randomisering til død af enhver årsag.
- Major pathological response (MPR) defineret som  $\leq 10$  % levende kræftceller i den resecerede primærtumor eller resecerede lymfeknuder efter operation. Vurderingen blev foretaget ved *blinded independent pathologist review* (BIPR).
- Patologisk komplet respons (pCR) defineret som ingen levende kræftceller i den resecerede primærtumor eller resecerede lymfeknuder efter operation. Vurderingen blev foretaget ved BIPR.

Derudover omfattede effektmålene sikkerhed og livskvalitet målt ved EORTC QLQ-C30.

Effektanalyserne er baseret på CPS  $\geq 1$ -populationen, mens sikkerhedsanalyserne er baseret på patienter i CPS  $\geq 1$ -populationen, som modtog mindst én dosis af studiebehandlingen eller gennemgik kirurgi under studiet. Patienter, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med en CPS  $\geq 1$ , udgør 95,5 % af den samlede studiepopulation. Den mediane totale behandlingsvarighed var ved datacut d. 25. juli 2024 hhv. 9,1 måneder (interval: 0,03 - 22,3) i interventionsarmen og 2,9 måneder (interval: 0,03 - 7,2) i komparatorarmen. Tabel 1 viser en oversigt over effektestimater og sikkerhedsdata i KEYNOTE-689.

Tests af proportionale hazards for EFS og OS indikerer ingen statistisk signifikant afvigelse fra antagelsen om proportionale hazards. De skalerede Schoenfeld residualer viser dog en tendens til afvigelse fra proportionale hazards for OS og EFS (se bilag 5.4). Det vurderes, at antagelsen om proportional hazards for OS og EFS ikke er opfyldt. Dette indebærer, at HR for OS og EFS ikke er konstant over tid, hvilket betyder, at den relative effekt varierer, og at tolkningen af HR derfor bør ske med forsigtighed. Det bemærkes dog, at de tidsvarierende HRs (bilag 5.4) indikerer lavere hazards i interventionsarmen sammenlignet komparatorarmen.



**Tabel 1. Oversigt over effektestimater og sikkerhedsdata i CPS  $\geq 1$ -populationen i KEYNOTE-689 (datacut: 25. juli 2024)**

|                                                                    | <b>Pembrolizumab + SOC<br/>(n = 347)</b> | <b>SOC (n = 335)</b> | <b>Forskel</b>           |
|--------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|----------------------|--------------------------|
| <b>OS [11]</b>                                                     |                                          |                      |                          |
| Hændelser, n (%)                                                   | 106 (30,5)                               | 128 (38,2)           |                          |
| Median, mdr. (95 % CI)                                             | NR (NR; NR)                              | 61,8 (49,2; NR)      | NR                       |
| 1-års rate (95 % CI)                                               | 86,3 % (82,2; 89,5)                      | 77,5 % (72,6; 81,6)  | 8,8 %-point              |
| 2-års rate (95 % CI)                                               | 75,3 % (70,2; 79,7)                      | 67,3 % (61,7; 72,2)  | 8,0 %-point              |
| 3-års rate (95 % CI)                                               | 69,0 % (63,3; 74,0)                      | 60,2 % (54,1; 65,8)  | 8,8 %-point              |
| <b>HR (95 % CI)</b>                                                | <b>0,72 (0,56; 0,94)</b>                 |                      |                          |
| <b>EFS [11]</b>                                                    |                                          |                      |                          |
| Hændelser, n (%)                                                   | 128 (36,9)                               | 156 (46,6)           |                          |
| Median, mdr. (95 % CI)                                             | 59,7 (37,9; NR)                          | 29,6 (19,1; 41,6)    | 30,1 mdr.                |
| 1-års rate (95 % CI)                                               | 74,8 % (69,6; 79,2)                      | 61,3 % (55,5; 66,5)  | 13,5 %-point             |
| 2-års rate (95 % CI)                                               | 64,6 % (58,8; 69,8)                      | 53,4 % (47,4; 59,1)  | 11,2 %-point             |
| 3-års rate (95 % CI)                                               | 58,2 % (51,9; 64,0)                      | 44,9 % (38,4; 51,2)  | 13,3 %-point             |
| <b>HR (95 % CI)</b>                                                | <b>0,70 (0,55; 0,89)</b>                 |                      |                          |
| <b>Patologisk respons [11]</b>                                     |                                          |                      |                          |
| MPR, n (%)                                                         | 34 (9,8)                                 | 0                    | 9,8 %-point (7,0; 13,3)  |
| pCR, n (%)                                                         | 11 (3,2)                                 | 0                    | 3,2 %-point (1,6; 5,6)   |
| <b>Sikkerhed [12]</b>                                              | <b>(n = 345)</b>                         | <b>(n = 300)</b>     | <b>Forskel (95% CI)</b>  |
| Antal og andel af patienter med $\geq 1$ uønskede hændelser, n (%) | 333 (96,5%)                              | 291 (97,0)           | -0,5 %-point (-3,4; 2,5) |



|                                                                                                 | Pembrolizumab + SOC<br>(n = 347) | SOC (n = 335) | Forskel                   |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|---------------|---------------------------|
| Antal og andel af patienter med $\geq 1$ alvorlige uønskede hændelser*, n (%)                   | 171 (49,6%)                      | 112 (37,3%)   | 12,2 %-point (4,6; 19,7)  |
| Antal og andel af patienter med $\geq 1$ CTCAE-grad $\geq 3$ hændelser, n (%)**                 | 263 (76,2%)                      | 224 (74,7%)   | 1,6 %-point (-5,1; 8,3)   |
| Antal og andel af patienter, der ophører med behandlingen uanset årsag, n (%)                   | 186 (53,9%)                      | 51 (17,0%)    | 36,9 %-point (30,0; 43,5) |
| Antal og andel af patienter, som ophører med behandlingen på grund af uønskede hændelser, n (%) | 85 (24,6%)                       | 45 (15%)      | 9,6 %-point (3,5; 15,7)   |

\*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](#)).

Resultaterne viser, at tillæg af pembrolizumab til behandlingen af patienter med hoved- og halskræft giver en HR på 0,72 (95 % CI: 0,56; 0,94) for OS og 0,70 (95 % CI: 0,55; 0,89) for EFS sammenlignet med nuværende standardbehandling. Eftersom HR for OS og EFS ikke vurderes at være konstant over tid, bør tolkningen af HR dog ske med forsigtighed. Kun patienter i interventionsarmen opnåede MPR (9,8 % vs. 0 %) og pCR (3,2 % vs. 0 %), hvilket indikerer, at responset skyldtes tillæg af pembrolizumab og ikke standardbehandlingen alene. Kaplan Meier-plots for OS og EFS viste adskillelse mellem armene kort efter hhv. randomisering og omkring 6 måneder efter randomisering, hvorefter armene forblev adskilte (se bilag 5.5).

Omkring hver femte patient i studiet modtog efterfølgende behandling for recidiv (interventionsarm: 19,3 %; komparatorarm: 22,2 %), hvor cisplatin var den hyppigst anvendte (interventionsarm: 11,0 %; komparatorarm: 10,8 %). Øvrige efterfølgende behandlinger var nogenlunde ligeligt fordelt mellem armene (se bilag 5.6).

Resultaterne fra EORTC QLQ-C30 viser, at der ikke var væsentlig forskel på livskvaliteten ved tillæg af pembrolizumab (se bilag 5.7). Studiet var open-label, hvilket betyder, at patienternes kendskab til behandlingen kan have påvirket deres selvrapporterede livskvalitet. Det er derfor usikkert, hvordan HRQoL ville være under behandling i klinisk praksis, hvor patienter ikke indgår i et studie, selvom studiet ikke viste højere HRQoL i interventionsarmen.



Sikkerhedsdata viser, at der er en højere andel patienter i interventionsarmen med  $\geq 1$  alvorlige uønskede hændelser og som ophører med behandlingen uanset årsag eller som følge af uønskede hændelser sammenlignet med komparatorarmen. Der var ikke fundet en klinisk relevant forskel mellem studiearmene med hensyn til andelen med  $\geq 1$  uønsket hændelse eller  $\geq 1$  uønsket hændelse af grad  $\geq 3$ . Infektioner og infektionstilstande er den hyppigste rapporterede systemorganklasse for alvorlige uønskede hændelser i begge arme (interventionsarm: 20,3 %; komparatorarm: 16,3 %), hvorunder pneumoni er den hyppigst rapporterede alvorlige uønskede hændelse (interventionsarm: 3,5 %; komparatorarm: 5,7 %). Se oversigten over alvorlige uønskede hændelser i CPS  $\geq 1$ -populationen i bilag 5.8. Da pembrolizumab er en checkpoint-hæmmer, er der risiko for immunrelaterede uønskede hændelser, der både kan være livstruende og langvarige/kroniske.

## 2.1 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

En væsentlig usikkerhed ved overførbare af resultaterne til dansk klinisk praksis knytter sig til forskelle i behandlingsstrategier. I studiet gennemgår alle patienter kirurgi, herunder ca. 40 % med stadie III–IV kræft i strube og svælg. Dette adskiller sig markant fra dansk standardbehandling, hvor samme patientgruppe som hovedregel behandles med strålebehandling, eventuelt kombineret med kemoterapi, med fokus på organ- og funktionsbevarelse, mens kirurgi primært anvendes ved recidiv, manglende respons på primær strålebehandling eller i særligt udvalgte tilfælde. Studiets patienter skulle dog vurderes som kandidater til primær kirurgi af investigator i overensstemmelse med lokal praksis, men det er usikkert, om denne vurdering fuldt ud afspejler beslutningsgrundlaget i Danmark. Derfor udgør forskellen i behandlingsstrategi en metodisk usikkerhed med hensyn til studiets overførbare til dansk klinisk praksis.

En usikkerhed ved vurderingen af den kliniske effekt af tillæg af pembrolizumab er, at KEYNOTE-689 undersøger den samlede effekt af både neoadjuverende og adjuverende behandling. Studiet skelner ikke mellem effekten af de to behandlingstyper, hvilket gør det vanskeligt at fastslå, hvor den observerede effekt af pembrolizumab primært ligger. Det er derfor uklart, hvornår i behandlingsforløbet patienter reelt har gavn af at tillægge immunterapi.

I KEYNOTE-689 var der et betydeligt og ujævnt frafald mellem interventions- og komparatorarmen, med hhv. 194 (53,9 %) og 55 (17,4 %) patienter, hvilket kan påvirke validiteten af resultaterne. De primære årsager til frafald i interventionsarmen var progressiv sygdom og uønskede hændelser, mens det i komparatorarmen primært var uønskede hændelser og tilbagetrækning af samtykke. Det høje frafald, især relateret til uønskede hændelser og sygdomsprogression i interventionsarmen, kan potentielt medføre, at patienterne, der fuldførte behandlingen, ikke er repræsentative for hele populationen, hvilket begrænser sikkerhedsvurderingens nøjagtighed og generaliserbarheden af effektresultaterne til klinisk praksis.

Datagrundlaget vurderes at være umodent, da analysen bygger på det første af tre planlagte datacuts, og median OS endnu ikke er nået. Den relativt korte opfølgningstid



(interventionsarm: 30,0 mdr.; komparatorarm: 23,4 mdr.) medførte en begrænset andel OS-hændelser (interventionsarm: 30,5 %; komparatorarm: 38,2 %) og EFS-hændelser (interventionsarm: 36,9 %; komparatorarm: 46,6 %). Resultaterne er derfor foreløbige, og de langsigtede effekter af behandlingen på både effekt og sikkerheder fortsat usikre, da mange patienter endnu ikke har været i observation i hele perioden.

Der er usikkerhed knyttet til kvaliteten af strålebehandlingen i KEYNOTE-689, da studiet inkluderede patienter fra flere lande, som potentielt har anvendt forskellige strålebehandlingsmetoder. Dette kan medføre betydelig variation i strålekvalitet, hvilket både kan påvirke behandlingseffekt og bivirkningsprofil, og gør det vanskeligt at overføre resultaterne direkte til dansk klinisk praksis. Ligeledes er det uklart hvor mange, der har gennemført strålebehandlingen, og hvordan fordelingen af totaldosis har været blandt dem, der ikke gennemførte. Problematikken gælder både interventions- og komparatorarmen og kan betyde, at nogle patienter har modtaget behandling af forskellig kvalitet.

Test for proportionale hazards viste, at HR for OS og EFS ikke var konstant over tid, hvilket betyder, at den relative effekt varierer, og at tolkningen af HR derfor bør ske med forsigtighed. Vurderingen af OS og EFS baseres derfor primært på medianværdier og Kaplan–Meier-kurver, som giver et mere retvisende billede af behandlingseffekten end HR alene. At effekten varierer over tid, vanskeliggør kvantificeringen af den samlede kliniske gevinst over opfølgningsperioden.



### 3. Referencer

1. DAHANCA. Årsrapport 2024 for den kliniske kvalitetsdatabase.
2. DAHANCA. Treatment with cisplatin concomitantly with radiotherapy for head and neck squamous cell carcinoma [internet]. 2020. (Clinical Practice Guideline | Cancer). Tilgængelig fra: [https://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/kliniske-retningslinjer-opdelt-pa-dmcg/dahanca/dahanca\\_cisplatin\\_admgodk131020.pdf](https://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/kliniske-retningslinjer-opdelt-pa-dmcg/dahanca/dahanca_cisplatin_admgodk131020.pdf)
3. Andersen E, Wessel I. Symptomer på kræft i svælget. Kræftens Bekæmpelse. 2020.
4. Christensen A, Gothelf A. Symptomer på kræft i munden. Kræftens Bekæmpelse. 2025.
5. Klug TE, Johansen J. Symptomer på strubekræft. Kræftens Bekæmpelse. 2024.
6. DAHANCA. Årsrapport 2022 for den kliniske kvalitetsdatabase.
7. Freshwater T, Kondic A, Ahamadi M, Li CH, De Greef R, De Alwis D, et al. Evaluation of dosing strategy for pembrolizumab for oncology indications. *J immunotherapy cancer*. 2017;5(1):43.
8. Chow LQM. Head and Neck Cancer. Longo DL, red. *N Engl J Med*. 2020;382(1):60–72.
9. DAHANCA. Radiotherapy Guidelines 2020 DAHANCA Danish - Head and Neck Cancer Group. 2021. (Clinical Practice Guideline | Cancer).
10. DAHANCA, Dansk Selskab for Hoved- og Hals Onkologi. Behandling af planocellulært karcinom i mundhulen - Nationale retningslinjer. 2016.
11. European Medicines Agency. Assessment report - Keytruda. 2025.
12. Merck Sharp, Dohme LLC. Clinical Study Report, Keytruda (MK-3475) - Keynote 689 Interim Analysis 1 - P689V01MK3475 (DATA ON FILE). 2024.



## 4. Sammensætning af fagudvalg

### Medicinrådets fagudvalg vedrørende hoved- og halskræft

#### Formand

Jesper Grau Eriksen  
*Professor, overlæge*

#### Indstillet af

Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Selskab for  
Hoved- og Halskologi (repræsenterer også Region  
Midtjylland)

#### Medlemmer

Mette Mouritzen  
*Læge*

Niels Gyldenkerne  
*Overlæge*

Mohammad Farhadi  
*Overlæge*

Jeppe Friborg (næstformand)  
*Overlæge*

Aysegül Sekeroglu  
*Farmaceut*

Marie Lund  
*Overlæge*

Anders Christensen  
*Afdelingslæge, klinisk lektor*

Niels Viggo Jessen  
*Patient/patientrepræsentant*

Søren Steen Anegaard  
*Patient/patientrepræsentant*

#### Udpeget af

Region Nordjylland

Region Syddanmark

Region Sjælland

Region Hovedstaden

Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse

Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi

Inviteret af Medicinrådet

Danske Patienter

Danske Patienter



## 5. Versionslog

| Version | Dato             | Ændring                   |
|---------|------------------|---------------------------|
| 1.0     | 18. februar 2026 | Godkendt af Medicinrådet. |



## 6. Bilag

### 6.1 Tidligere vurderinger af pembrolizumab i Medicinrådet

**Tabel 2. Tidligere vurderinger af pembrolizumab i Medicinrådet**

| Lægemidler                                                                                           | Fagudvalg                   | Status            |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|-------------------|
| Pembrolizumab (Keytruda)                                                                             | Blære- og urotelialkræft    | Anbefalet         |
| Enfortumab vedotin (Padcev) i kombination med pembrolizumab (Keytruda)                               | Blære- og urotelialkræft    | Anbefalet         |
| Pembrolizumab (Keytruda) i kombination med paclitaxel, nab-paclitaxel eller gemcitabin + carboplatin | Brystkræft                  | Anbefalet         |
| Pembrolizumab (Keytruda) i kombination med kemoterapi                                                | Brystkræft                  | Delvist anbefalet |
| Pembrolizumab (Keytruda) i komb. med kemoradioterapi                                                 | Gynækologisk kræft          | Anbefalet         |
| Pembrolizumab (Keytruda) i kombination med kemoterapi                                                | Gynækologisk kræft          | Anbefalet         |
| Pembrolizumab (Keytruda) i kombination med carboplatin og paclitaxel                                 | Gynækologisk kræft          | Anbefalet         |
| Lenvatinib (Lenvima) i kombination med pembrolizumab (Keytruda)                                      | Gynækologisk kræft          | Anbefalet         |
| Pembrolizumab (Keytruda) i komb. med kemoradioterapi                                                 | Gynækologisk kræft          | Anbefalet         |
| Pembrolizumab (Keytruda)                                                                             | Hoved- og halskræft         | Anbefalet         |
| Pembrolizumab (Keytruda)                                                                             | Hoved- og halskræft         | Anbefalet         |
| Pembrolizumab (Keytruda) i kombination med trastuzumab og kemoterapi                                 | Kræft i mavesæk og mavemund | Anbefalet         |
| Pembrolizumab (Keytruda) i kombination med platin- og fluoropyrimidinbaseret kemoterapi              | Kræft i mavesæk og mavemund | Anbefalet         |
| Pembrolizumab (Keytruda) i kombination med kemoterapi                                                | Kræft i mavesæk og mavemund | Delvist anbefalet |



|                                                                     |                                         |                   |
|---------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|-------------------|
| Pembrolizumab (Keytruda) i komb. med kemoterapi                     | Leverkræft                              | Anbefalet         |
| Pembrolizumab (Keytruda) i kombination med kemoterapi               | Lungekræft                              | Anbefalet         |
| Pembrolizumab (Keytruda) i kombination med platinbaseret kemoterapi | Lungekræft                              | Delvist anbefalet |
| Pembrolizumab (Keytruda) i komb. med kemoterapi                     | Lungekræft                              | Delvist anbefalet |
| Pembrolizumab i komb. med kemoterapi (Keytruda)                     | Lungekræft                              | Ikke anbefalet    |
| Pembrolizumab (Keytruda) i komb. med kemoterapi                     | Lungekræft                              | Ikke anbefalet    |
| Pembrolizumab (Keytruda)                                            | Modermærkekræft og non-melanom hudkræft | Anbefalet         |
| Pembrolizumab (Keytruda)                                            | Modermærkekræft og non-melanom hudkræft | Ikke anbefalet    |
| Pembrolizumab (Keytruda)                                            | Nyrekræft                               | Anbefalet         |
| Pembrolizumab (Keytruda) i kombination med axitinib (Inlyta)        | Nyrekræft                               | Delvist anbefalet |
| Lenvatinib (Kisplyx) i kombination med pembrolizumab (Keytruda)     | Nyrekræft                               | Ikke anbefalet    |
| Pembrolizumab (Keytruda)                                            | Tyk- og endetarmskræft                  | Anbefalet         |



## 6.2 Patientkarakteristika i KEYNOTE-689

**Tabel 3. Baselinekarakteristika for CPS  $\geq 1$ -populationen i KEYNOTE-689 [11]**

|                                       | Pembrolizumab + SOC (n = 347) | SOC (n = 335) |
|---------------------------------------|-------------------------------|---------------|
| <b>Alder, år</b>                      |                               |               |
| Median (interval)                     | 60,0 (29-82)                  | 61,0 (22-87)  |
| <b>Aldersfordelinger, n (%)</b>       |                               |               |
| <65 år, n (%)                         | 237 (68,3)                    | 220 (65,7)    |
| $\geq 65$ år, n (%)                   | 110 (31,7)                    | 115 (34,3)    |
| <b>Køn, n (%)</b>                     |                               |               |
| Mænd                                  | 272 (78,4)                    | 265 (79,1)    |
| <b>ECOG performance status, n (%)</b> |                               |               |
| 0                                     | 187 (53,9)                    | 201 (60,0)    |
| 1                                     | 160 (46,1)                    | 134 (40,0)    |
| <b>Geografisk region, n (%)</b>       |                               |               |
| Nordamerika                           | 63 (18,2)                     | 48 (14,3)     |
| EU                                    | 134 (38,6)                    | 139 (41,5)    |
| Resten af verden                      | 150 (43,2)                    | 148 (44,2)    |
| <b>Etnicitet, n (%)</b>               |                               |               |
| Hvid                                  | 273 (78,7)                    | 260 (77,6)    |
| Asiatisk                              | 47 (13,7)                     | 42 (12,5)     |
| Sort                                  | 8 (2,3)                       | 9 (2,7)       |
| Flere                                 | 9 (2,6)                       | 16 (4,8)      |
| Andre/Manglende                       | 10 (2,9)                      | 8 (2,4)       |
| <b>Primær tumorsite, n (%)</b>        |                               |               |
| Nederste del af svælget               | 26 (7,5)                      | 25 (7,5)      |
| Strube                                | 77 (22,2)                     | 67 (20,0)     |
| Mundhule                              | 210 (60,5)                    | 205 (61,2)    |
| Mundsvælg                             | 34 (9,8)                      | 37 (11,0)     |
| Manglende                             | 0 (0,0)                       | 1 (0,3)       |
| <b>HPV-status, n (%)</b>              |                               |               |
| Positiv                               | 11 (3,2)                      | 14 (4,2)      |



|                                         |            |            |
|-----------------------------------------|------------|------------|
| Negativ                                 | 336 (96,8) | 320 (95,5) |
| Manglende                               | 0 (0,0)    | 1 (0,3)    |
| <b>PD-L1-status, n (%)</b>              |            |            |
| TPS <50 %                               | 244 (70,3) | 228 (68,1) |
| TPS ≥50 %                               | 103 (29,7) | 107 (31,9) |
| <b>Rygning, n (%)</b>                   |            |            |
| Aldrig                                  | 61 (17,6)  | 76 (22,7)  |
| Nuværende/tidligere                     | 280 (80,7) | 156 (76,4) |
| Manglende                               | 8 (1,7)    | 3 (0,9)    |
| <b>Alkoholforbrug, n (%)</b>            |            |            |
| Nej                                     | 103 (29,7) | 104 (31,0) |
| Ja                                      | 238 (68,6) | 228 (68,1) |
| Manglende                               | 6 (1,7)    | 3 (0,9)    |
| <b>Kræftstadiet ved baseline, n (%)</b> |            |            |
| III                                     | 86 (24,8)  | 88 (26,3)  |
| IVA                                     | 259 (74,6) | 246 (73,4) |
| IVB                                     | 2 (0,6)    | 0 (0,0)    |
| Manglende                               | 0 (0,0)    | 1 (0,3)    |
| <b>T-stadie ved baseline, n (%)</b>     |            |            |
| T1                                      | 8 (2,3)    | 4 (1,2)    |
| T2                                      | 48 (13,8)  | 47 (14,0)  |
| T3                                      | 107 (30,8) | 109 (32,5) |
| T4                                      | 10 (2,9)   | 14 (4,2)   |
| T4A                                     | 174 (50,1) | 159 (47,5) |
| T4B                                     | 0 (0,0)    | 1 (0,3)    |
| Manglende                               | 0 (0,0)    | 1 (0,3)    |
| <b>N-stadie ved baseline, n (%)</b>     |            |            |
| N0                                      | 90 (25,9)  | 80 (23,9)  |
| N1                                      | 74 (21,3)  | 71 (21,2)  |
| N2                                      | 31 (8,9)   | 29 (8,7)   |
| N2A                                     | 12 (3,5)   | 7 (2,1)    |
| N2B                                     | 80 (23,1)  | 87 (26,0)  |



|                                     |             |            |
|-------------------------------------|-------------|------------|
| N2C                                 | 57 (16,4)   | 60 (17,9)  |
| N3                                  | 1 (0,3)     | 0 (0,0)    |
| N3B                                 | 2 (0,6)     | 0 (0,0)    |
| Manglende                           | 0 (0,0)     | 1 (0,3)    |
| <hr/>                               |             |            |
| <b>M-stadie ved baseline, n (%)</b> |             |            |
| M0                                  | 347 (100,0) | 334 (99,7) |
| Manglende                           | 0 (0,0)     | 1 (0,3)    |
| <hr/>                               |             |            |



## 6.3 Planlagte analyser i KEYNOTE-689

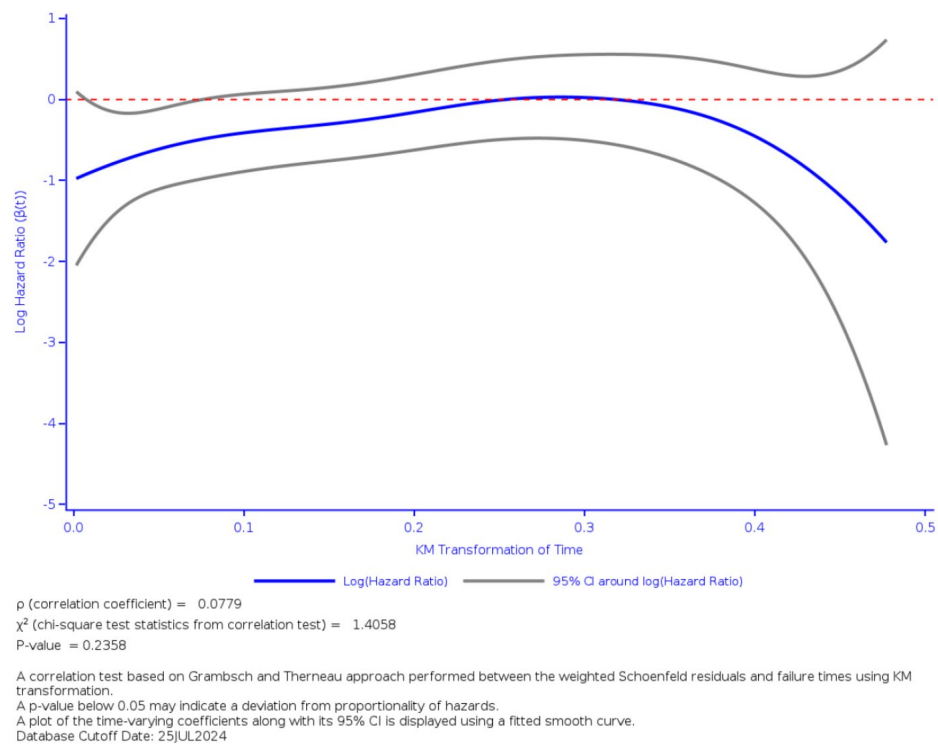
Tabel 4. Planlagte analyser i KEYNOTE-689

| Interim-analyse        | Vigtigste endepunkter | Kriterier for at foretage analysen                                                             | Analysens primære formål                                          | Data <i>cut-off</i> |
|------------------------|-----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|---------------------|
| <b>IA1</b>             | EFS, MPR og OS        | Efter ~176 EFS-hændelser i patienter PD-L1 CPS $\geq$ 10 og ~6 mdr. fra sidste randomisering.  | Interim EFS- analyse<br>Endelig MPR-analyse<br>Interim OS-analyse | 25. juli 2024       |
| <b>IA2</b>             | EFS<br>OS             | Efter ~193 EFS-hændelser i patienter PD-L1 CPS $\geq$ 10 og ~22 mdr. fra sidste randomisering. | Endelig EFS-analyse<br>Interim OS-analyse                         |                     |
| <b>Endelig analyse</b> | OS                    | Efter ~818 OS-hændelser og ~38 mdr. fra første randomisering.                                  | Endelig OS- analyse                                               |                     |

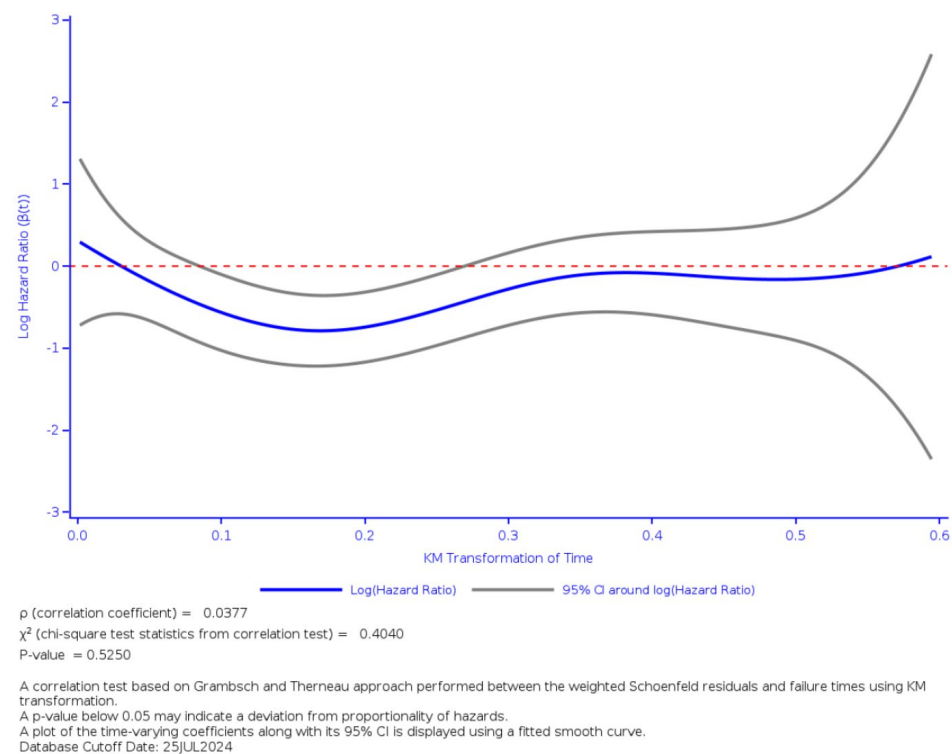
\*Tiden fra randomisering til død eller data *cut-off*, hvis patienten stadig er i live.



## 6.4 Test for proportionale hazards



Figur 1. Test for proportionale hazards (OS)

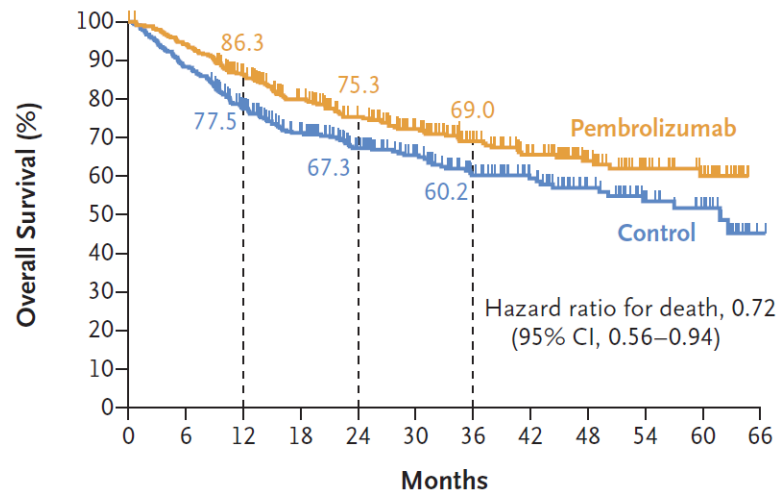


Figur 2. Test for proportionale hazards (EFS)



## 6.5 Kaplan Meier-plots

### B CPS-1 Population

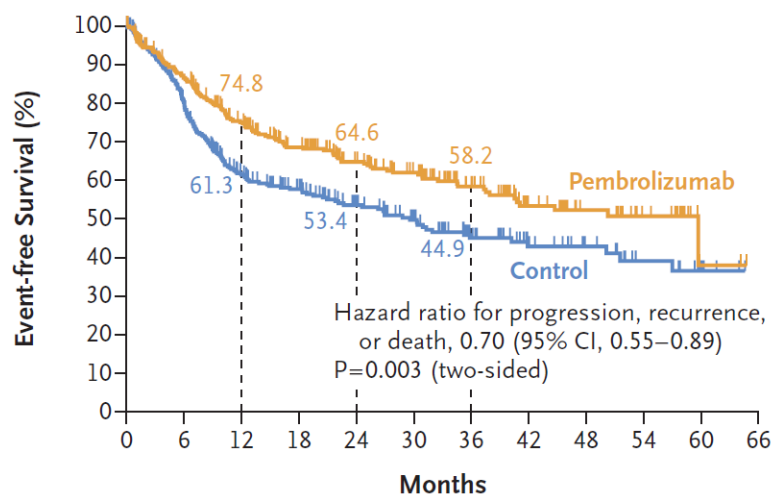


#### No. at Risk

|               |     |     |     |     |     |     |     |     |    |    |    |   |
|---------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|---|
| Pembrolizumab | 347 | 325 | 283 | 237 | 201 | 170 | 132 | 100 | 68 | 45 | 29 | 0 |
| Control       | 335 | 296 | 247 | 203 | 161 | 135 | 103 | 76  | 55 | 36 | 26 | 1 |

Figur 3. Kaplan Meier plot af OS for CPS ≥1-populationen i KEYNOTE-689 (datacut: 25. juli 2025)

### B CPS-1 Population



#### No. at Risk

|               |     |     |     |     |     |     |    |    |    |    |   |   |
|---------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|---|---|
| Pembrolizumab | 347 | 274 | 220 | 181 | 147 | 122 | 83 | 51 | 33 | 21 | 2 | 0 |
| Control       | 335 | 245 | 170 | 140 | 104 | 82  | 56 | 36 | 25 | 15 | 7 | 0 |

Figur 4. Kaplan Meier plot af EFS for CPS ≥1-populationen i KEYNOTE-689 (datacut: 25. juli 2025)



## 6.6 Efterfølgende behandlinger i KEYNOTE-689

Tabel 5. Efterfølgende behandlinger i KEYNOTE-689

| n (%)                                                         | Pembrolizumab<br>+ SOC (n = 363) | SOC (n =<br>351)         |
|---------------------------------------------------------------|----------------------------------|--------------------------|
| <b>Deltagere med ≥1 efterfølgende behandling(er)</b>          | 70 (19,3)                        | 78 (22,2)                |
| <b>Deltagere uden efterfølgende behandling</b>                | 293 (80,7)                       | 273 (77,8)               |
| <b>Antineoplastiske agenter (udvalgte)</b>                    |                                  |                          |
| Cisplatin                                                     | 40 (11,0)                        | 38 (10,8)                |
| Carboplatin                                                   | 20 (5,5)                         | 19 (5,4)                 |
| Cetuximab                                                     | 20 (5,5)                         | 19 (5,4)                 |
| Paclitaxel                                                    | 20 (5,5)                         | 19 (5,4)                 |
| Docetaxel                                                     | 12 (3,3)                         | 4 (1,1)                  |
| Fluorouracil (5-FU)                                           | 14 (3,9)                         | 27 (7,7)                 |
| Pembrolizumab (som efterfølgende behandling)                  | 8 (2,2)                          | 32 (9,1)                 |
| Nivolumab                                                     | 5 (1,4)                          | 15 (4,3)                 |
| Gemcitabin                                                    | 3 (0,8)                          | 1 (0,3)                  |
| Methotrexat                                                   | 4 (1,1)                          | 0 (0,0)                  |
| Capecitabin                                                   | 1 (0,3)                          | 1 (0,3)                  |
| Bevacizumab                                                   | 0 (0,0)                          | 1 (0,3)                  |
| Afatinib                                                      | 0 (0,0)                          | 1 (0,3)                  |
| Atezolizumab                                                  | 0 (0,0)                          | 1 (0,3)                  |
| Evorpacept                                                    | 0 (0,0)                          | 2 (0,6)                  |
| Lenvatinib                                                    | 0 (0,0)                          | 2 (0,6)                  |
| Cetuximab sarotalocan sodium                                  | 1 (0,3)                          | 0 (0,0)                  |
| Bleomycin                                                     | 1 (0,3)                          | 0 (0,0)                  |
| Vincristin / vinorelbin / tegafur / mitomycin /<br>nedaplatin | ≤0,3% (lav<br>forekomst)         | ≤0,3% (lav<br>forekomst) |



| Andre terapiklasser (udvalgte) |         |         |
|--------------------------------|---------|---------|
| Immunstimulanter               | 0 (0,0) | 2 (0,6) |
| Immunsuppressiva               | 4 (1,1) | 0 (0,0) |
| Undersøgelsespræparater        | 1 (0,3) | 5 (1,4) |



## 6.7 Helbredsrelateret livskvalitet

Tabel 6. Mønster med manglende data og fuldførelse

| Tidspunkt          | Population for helbredsrelateret livskvalitet |     | Manglende værdier                                                     |            | Forventes at fuldføre                  |     | Fuldførelse                                                             |            |
|--------------------|-----------------------------------------------|-----|-----------------------------------------------------------------------|------------|----------------------------------------|-----|-------------------------------------------------------------------------|------------|
|                    | Patienter ved randomisering, n                |     | Patienter, der mangler data for, n (% af patienter ved randomisering) |            | Patienter "i risiko" på tidspunkt X, n |     | Patienter, der fuldførte, n (% af patienter, der forventes at fuldføre) |            |
|                    | Pembro +SoC                                   | SoC | Pembro +SoC                                                           | SoC        | Pembro +SoC                            | SoC | Pembro +SoC                                                             | SoC        |
| Baseline           | 356                                           | 306 | 16 (4,5)                                                              | 26 (8,5)   | 355                                    | 281 | 340 (95,8)                                                              | 280 (99,6) |
| Neoadj.<br>Uge 4   | 356                                           | 306 | 64 (18)                                                               | 1 (0,3)    | 310                                    | 1   | 292 (94,2)                                                              | 1 (100)    |
| Neoadj.<br>Uge 6   | 356                                           | 306 | 16 (4,5)                                                              | 0 (0)      | 340                                    | 2   | 340 (100)                                                               | 2 (100)    |
| Adj.<br>Uge 1      | 356                                           | 306 | 76 (21,3)                                                             | 64 (21,6)  | 330                                    | 291 | 280 (84,8)                                                              | 240 (82,5) |
| Adj.<br>Uge 4      | 356                                           | 306 | 116 (32,5)                                                            | 57 (18,6)  | 285                                    | 275 | 240 (84,2)                                                              | 249 (90,5) |
| Postadj.<br>Uge 12 | 356                                           | 306 | 129 (36,3)                                                            | 76 (24,8)  | 255                                    | 253 | 227 (89,0)                                                              | 230 (90,9) |
| Postadj.<br>Uge 25 | 356                                           | 306 | 178 (50,0)                                                            | 134 (43,8) | 218                                    | 189 | 178 (81,7)                                                              | 172 (91,0) |
| Postadj.<br>Uge 38 | 356                                           | 306 | 181 (50,9)                                                            | 158 (51,7) | 198                                    | 162 | 175 (88,4)                                                              | 148 (91,4) |
| Postadj.<br>Uge 51 | 356                                           | 306 | 210 (59,0)                                                            | 172 (56,2) | 165                                    | 149 | 146 (88,5)                                                              | 134 (89,9) |
| Postadj.<br>Uge 64 | 356                                           | 306 | 218 (61,5)                                                            | 193 (63,1) | 152                                    | 127 | 138 (90,8)                                                              | 113 (89,0) |
| Postadj.           | 356                                           | 306 | 234 (65,7)                                                            | 205 (67,0) | 132                                    | 112 | 122 (92,4)                                                              | 101 (90,2) |



Uge 77

|          |     |     |            |            |     |     |            |           |
|----------|-----|-----|------------|------------|-----|-----|------------|-----------|
| Postadj. | 356 | 306 | 247 (69,4) | 210 (68,6) | 116 | 100 | 109 (94,0) | 96 (96,0) |
|----------|-----|-----|------------|------------|-----|-----|------------|-----------|

Uge 90

|          |     |     |            |            |     |    |           |           |
|----------|-----|-----|------------|------------|-----|----|-----------|-----------|
| Postadj. | 356 | 306 | 263 (73,9) | 224 (73,2) | 104 | 84 | 93 (89,4) | 82 (97,6) |
|----------|-----|-----|------------|------------|-----|----|-----------|-----------|

Uge 103

|          |     |     |            |            |    |    |           |           |
|----------|-----|-----|------------|------------|----|----|-----------|-----------|
| Postadj. | 356 | 306 | 264 (74,1) | 236 (77,1) | 95 | 77 | 92 (96,8) | 70 (90,9) |
|----------|-----|-----|------------|------------|----|----|-----------|-----------|

Uge 116

|          |     |     |            |            |    |    |           |           |
|----------|-----|-----|------------|------------|----|----|-----------|-----------|
| Postadj. | 356 | 306 | 236 (77,1) | 247 (80,8) | 81 | 65 | 79 (97,5) | 59 (90,8) |
|----------|-----|-----|------------|------------|----|----|-----------|-----------|

Uge 129

|          |     |     |            |            |    |    |           |           |
|----------|-----|-----|------------|------------|----|----|-----------|-----------|
| Postadj. | 356 | 306 | 305 (85,7) | 258 (84,3) | 67 | 57 | 51 (76,1) | 48 (84,2) |
|----------|-----|-----|------------|------------|----|----|-----------|-----------|

Uge 142

|          |     |     |            |            |    |    |           |           |
|----------|-----|-----|------------|------------|----|----|-----------|-----------|
| Postadj. | 356 | 306 | 318 (89,3) | 278 (90,8) | 43 | 36 | 38 (88,4) | 28 (77,8) |
|----------|-----|-----|------------|------------|----|----|-----------|-----------|

Uge 194

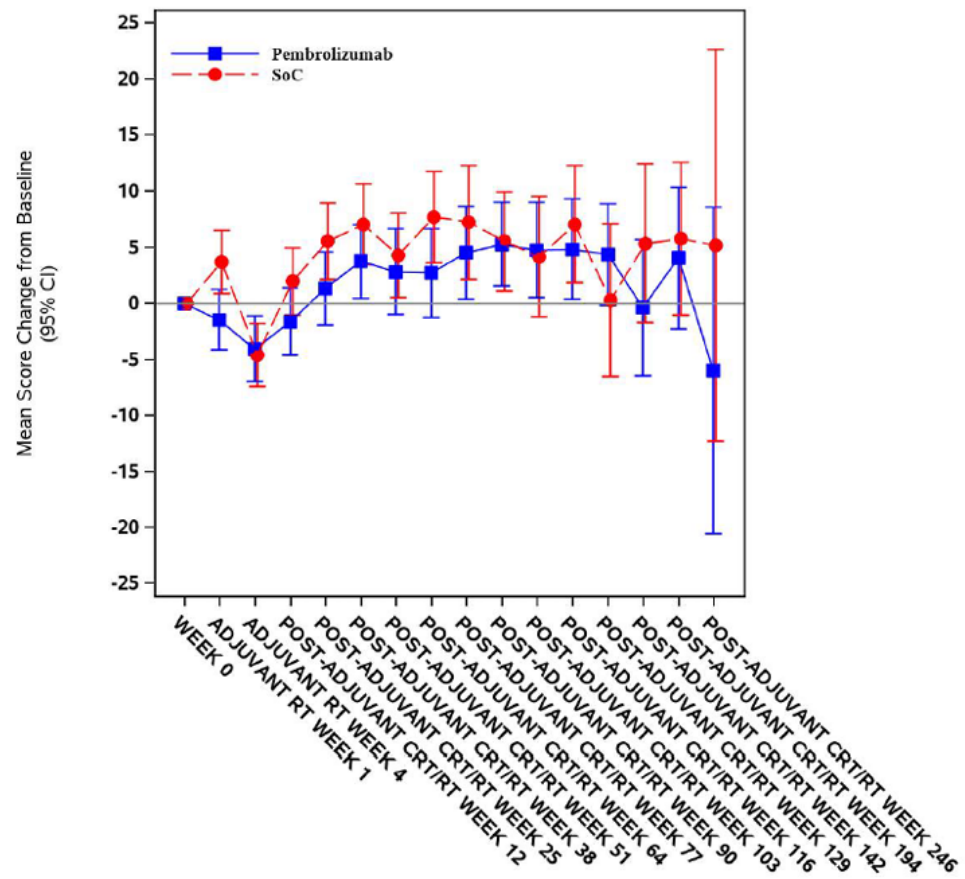
|          |     |     |            |            |    |    |          |          |
|----------|-----|-----|------------|------------|----|----|----------|----------|
| Postadj. | 356 | 306 | 349 (98,0) | 298 (97,4) | 12 | 10 | 7 (58,3) | 8 (80,0) |
|----------|-----|-----|------------|------------|----|----|----------|----------|

Uge 246

**Tabel 7. Sammenfattet statistik om helbredsrelateret livskvalitet ved EORTC QLQ-C30 i PRO FAS populationen\***

|                 | Pembrolizumab+SOC |                 |     | SOC             | Pembrolizumab+SOC vs. SOC |
|-----------------|-------------------|-----------------|-----|-----------------|---------------------------|
|                 | n                 | Gennemsnit (SD) | N   | Gennemsnit (SD) | Forskel (95% CI)          |
| Baseline        | 340               | 63,73 (20,31)   | 280 | 62,71 21,50     | NA                        |
| Neoadj. uge 4   | 292               | 66,52 (20,51)   | NA  | NA              | 2,35 (0,20; 4,50)         |
| Neoadj. uge 6   | 340               | 63,16 (22,25)   | NA  | NA              | -0,97 (-3,19; 1,26)       |
| Postadj. uge 25 | 178               | 69,34 (18,59)   | 172 | 70,40 (18,63)   | -1,29 (-4,78; 2,20)       |
| Postadj. uge 51 | 146               | 71,00 (18,08)   | 134 | 70,52 (19,05)   | 0,39 (-3,35; 4,13)        |

\*PRO FAS-populationen består af patienter med mindst én livskvalitetsmåling og som havde modtaget mindst én dosis af studiebehandlingen



Figur 5. Gennemsnitlige ændringer fra baseline i EORTC-QLQ-30 i PRO FAS populationen (datacut: 25. juli 2024)



## 6.8 Alvorlige uønskede hændelser i KEYNOTE-689

**Tabel 8. Alvorlige uønskede hændelser i CPS $\geq$ 1 populationen, der forekommer hos mere end 5% af patienterne i én af grupperne (*as-treated* population)**

| Uønskede hændelser                                               | Pembrolizumab + SOC<br>(n = 345)        | SOC (n = 300)                           |
|------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------|
|                                                                  | Patienter med uønskede hændelser, n (%) | Patienter med uønskede hændelser, n (%) |
| Gastrointestinale lidelser, n (%)                                | 41 (11,9%)                              | 19 (6,3%)                               |
| Generelle lidelser og reaktioner på administrationsstedet, n (%) | 22 (6,4%)                               | 11 (3,7%)                               |
| Infektioner og infektionstilstande, n (%)                        | 70 (20,3%)                              | 49 (16,3%)                              |
| Pneumoni                                                         | 12 (3,5%)                               | 17 (5,7%)                               |
| Skader, forgiftninger og behandlingskomplikationer, n (%)        | 30 (8,7%)                               | 16 (5,3%)                               |
| Metabolisme- og ernæringsforstyrrelser, n (%)                    | 18 (5,2%)                               | 10 (3,3%)                               |
| Respiratoriske, thorakale og mediastinale lidelser, n (%)        | 33 (9,6%)                               | 15 (5,0%)                               |

\* 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](#)).

**Medicinrådets sekretariat**

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

+ 45 70 10 36 00  
[medicinraadet@medicinraadet.dk](mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk)

[www.medicinraadet.dk](http://www.medicinraadet.dk)