

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

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

Indhold

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

Forkortelser

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

1 Formål

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

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

2 Baggrund

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

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

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

2.1 Nuværende behandling

Den primære behandling af planocellulær hoved-halskræft er med kurativt sigte og består af kirurgi eller stråling eller en kombination af de to. Strålebehandling kan suppleres med systemisk cisplatinbaseret kemoterapi (kemoradioterapi).

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

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

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

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

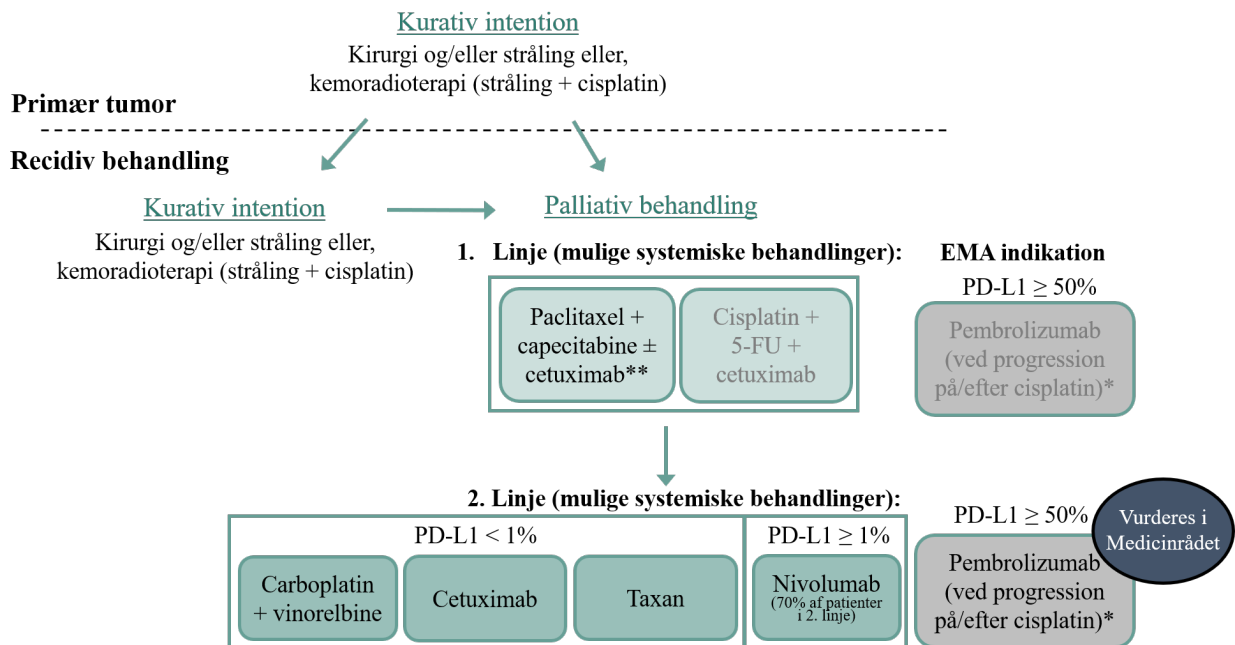
%, og der ikke forefindes kontraindikationer. Det drejer sig om ca. 70 % af patienterne. På samme måde som pembrolizumab hæmmer nivolumab interaktionen mellem PD-1 og PD-L1 og PD-L2.

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

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

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

Figur 1 Behandling af reciderende eller metastaserende hoved-halskræft



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

2.2 Pembrolizumab

Behandling med pembrolizumab er en immunterapi, en såkaldt check-point-inhibitor. Pembrolizumab er et humaniseret monoklonalt antistof, der binder til overfladeproteinet *programmed cell death-1* (PD-1) på immunsystemets T-celler og forhindrer binding til overfladeproteinerne *programmed cell death-ligand 1* (PD-L1) og 2 (PD-L2). Binding mellem PD-1 og PD-L1 eller PD-L2 hæmmer T-cellernes anticancerrespons. Pembrolizumab forhindrer den hæmmende PD-1-binding til PD-L1 og PD-L2. PD-L1 og PD-L2 kan være udtrykt på både tumorceller og andre celler i tumorens mikromiljø. Flere af kroppens normale væv udtrykker også PD-L1, som interagerer med PD-1 på immunceller.

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

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

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

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

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

3 Kliniske spørgsmål

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

3.1 Klinisk spørgsmål 2

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

Population

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

Intervention

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

Komparator

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

Effektmål

Se tabel 1.

3.2 Valg af effektmål

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

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

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

* For alle effektmål ønskes data med længst mulig opfølgningstid.

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

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

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

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

Kritiske effektmål

Samlet overlevelse (OS)

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

For OS anvendes to mål til at vurdere den absolutte effekt: Median OS og OS-rate. Disse to mål vil supplere hinanden. Fagudvalget betragter OS som et kritisk effektmål, da planocellulær hoved-halskræft er en livstruende sygdom. Den nuværende standardbehandling i 2. linje giver en median overlevelse på ca. 7,5 måneder og en 1-årsoverlevelse på 35 %. Derfor vurderer fagudvalget, at en 3 måneders forbedring i median overlevelse og en 5 %'s forbedring i OS-rate ved 1 år sammenlignet med komparator er klinisk relevant.

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

Bivirkninger har betydning for den enkelte patients livskvalitet og compliance. En bivirkning er en uønsket hændelse, som er vurderet at være relateret til lægemidlet. Andelen af patienter, som oplever en eller flere grad 3-5-bivirkninger, vurderes at være kritisk for vurderingen, fordi behandlingen er livsforlængende. Desuden forventes bivirkninger at påvirke patientens livskvalitet. Fagudvalget vurderer, at den mindste klinisk relevante forskel er 10 %-point.

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

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

Livskvalitet

Livskvalitet har stor betydning for den enkelte patient og er derfor et patientnært effektmål, som fagudvalget vurderer at være af kritisk betydning, idet behandlingen er livsforlængende. Dette effektmål forventes også at kunne give en indikation af, om bivirkningerne ved produktet påvirker patienternes livskvalitet.

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

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

EORTC QLQ-C30

EORTC QLQ-C30 er udviklet til at måle livskvaliteten hos patienter med kræft. EORTC QLQ-C30 er et spørgeskema med 30 spørgsmål og i alt 15 domæner, herunder fem funktionsskalaer, tre symptomskalaer, seks enkeltstående symptomer/omstændigheder og en global livskvalitetsscore [8]. Der anvendes en scoringsskala fra 0-100. Resultatet af to af de 30 spørgsmål udgør den globale livskvalitetsscore.

EORTC QLQ-H&N35

EORTC QLQ-H&N35 er udviklet som et supplement til EORTC QLQ-C30 og er valideret på patienter med kræft i strubehovedet efter operation. Spørgeskemaet indeholder 35 spørgsmål, som i alt giver information om 18 forskellige symptomer eller forhold, som kan være påvirket af sygdommen og behandling. De 18

forhold inkluderer bl.a. smerte, hoste, synkeproblemer, social kontakt, problemer med at åbne munden og tør mund [9].

EQ-5D

EQ-5D (EuroQoL 5 Dimensions) er et generisk instrument, udviklet med henblik på at vurdere helbredsrelateret livskvalitet på tværs af sygdomme. Det består af fem domæner om hhv. mobilitet, personlig pleje, udførelse af dagligdagsaktiviteter, smerter/ubehag og angst/depression, hvor man skal afkrydse, i hvor høj grad man har problemer inden for hvert område. Dertil angiver patienten en score på en visuel analog skala, som angiver en overordnet livskvalitet på en skala fra 0-100.

Vigtige effektmål

Behandlingsophør pga. bivirkninger

Behandlingsophør på grund af bivirkninger er et vigtigt effektmål for vurderingen, idet dette er et mål for, hvor stor en andel af patienterne, som oplever så alvorlige eller generende bivirkninger, at de må stoppe behandlingen og dermed muligvis ikke har fået gavn af at modtage lægemidlet. Fagudvalget vurderer, at den mindste klinisk relevante forskel er 5 %-point.

Kvalitativ gennemgang af bivirkninger

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

Objektiv respons rate (ORR)

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

Responsvarighed

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

Mindre vigtige effektmål

Progressionsfri overlevelse (PFS)

PFS kan benyttes som et surrogatmål for overlevelse, hvis overlevelsedata ikke er tilgængelige. Fagudvalget anser PFS som et mindre vigtigt effektmål for vurderingen, da de forventer at få overlevelsedata for behandlingen.

4 Litteratursøgning

Databaser for søgningen

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

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

Søgetermer

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

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

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

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

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

Kriterier for udvælgelse af litteratur

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

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

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

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

5 Databehandling/analyse

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

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

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

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

For effektmål (OS, grad 3-5 bivirkninger og behandlingsstop pga. bivirkninger), hvor det er naturligt at beregne både absolut og relativ forskel, vil den relative forskel være basis for statistiske analyser. Den absolutte forskel vil derefter blive beregnet, baseret på den estimerede relative forskel for et antaget niveau på hændelsesraten i komparatorgruppen. Det antagne niveau vil afspejle det forventede niveau i Danmark ved behandling med komparator (hvis relativ risiko (RR) = 0,5 og antaget andel med hændelse i komparatorgruppen er 30 %, da er den absolutte risikoreduktion (ARR) = $30 - 30 \times 0,5 = 15$ %-point).

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

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

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

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

6 Andre overvejelser

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

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

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

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

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

7 Referencer

1. Dahanca. Årsrapport 2014 for den kliniske kvalitetsdatabase DAHANCA [Internet]. 2016. Available from: https://www.sundhed.dk/content/cms/5/39205_dahanca-klinisk-database-rapport-2011-kommenteret-af-dr.pdf
2. Koordineringsrådet for ibrugtagning af sygehusmedicin. Nivolumab (Opdivo) Mini-MTV.
3. August V. DAHANCA Danish Head and Neck Cancer Group Nationale retningslinjer for behandling af recidiv af. 2016;(August).
4. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, Remenar E, Kawecki A, Rottey S, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2008;359(11):1116–27. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L352796796%5Cn> <http://content.nejm.org/cgi/reprint/359/11/1116.pdf%5Cn> <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0802656%5Cn> <http://sfx.library.uu.nl/utrecht?sid=EMBASE&issn=00284793&id=doi:10.10>
5. Ferris RL, Blumenschein G, Fayette J, Guigay J, Colevas AD, Licitra L, et al. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N Engl J Med* [Internet]. 2016 Nov 10 [cited 2017 Dec 8];375(19):1856–67. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27718784>
6. Bedard G, Zeng L, Zhang L, Lauzon N, Holden L, Tsao M, et al. Minimal important differences in the EORTC QLQ-C30 in patients with advanced cancer. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2014;10(2):109–17.
7. Norman GR, Sloan JA, Wyrwich KW. Interpretation of Changes in Health-related Quality of Life. *Med Care* [Internet]. 2003;41(5):582–92. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00005650-200305000-00004>
8. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 1993 Mar 3 [cited 2017 Mar 29];85(5):365–76. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8433390>
9. Singer S, Wollbrück D, Dipl-Psych, Wulke C, Dietz A, Klemm E, et al. Validation of the EORTC QLQ-30 and EORTC QLQ-H&N35 in patients with laryngeal cancer after surgery. Wiley Intersci. 2008;
10. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* [Internet]. 2009 Jan;45(2):228–47. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2008.10.026>

8 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende hoved- og halskræft

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

Medicinrådets sekretariat

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