

Bilag til Medicinrådets vurdering vedr.

Pembrolizumab (Keytruda)
til behandling af resektabelt,
lokalavanceret planocellulært
karcinom i hoved- og
halsregionen (CPS ≥ 1) som
perioperativ behandling

Vers. 1.0



Bilagsoversigt

1. Ansøgers notat til Rådet vedr. Pembrolizumab (Keytruda) til behandling af resektabelt, lokalavanceret planocellulært karcinom i hoved- og halsregionen (CPS ≥ 1) som perioperativ behandling.
2. Forhandlingsnotat fra Amgros vedr. Pembrolizumab (Keytruda) til behandling af resektabelt, lokalavanceret planocellulært karcinom i hoved- og halsregionen (CPS ≥ 1) som perioperativ behandling.
3. Ansøgers endelige ansøgning vedr. Pembrolizumab (Keytruda) til behandling af resektabelt, lokalavanceret planocellulært karcinom i hoved- og halsregionen (CPS ≥ 1) som perioperativ behandling.

Den 4. februar 2026



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

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

Notat vedr. Medicinrådets vurdering af perioperativ pembrolizumab til hoved- og halskræft.

MSD Danmark vil hermed takke for muligheden for at kommentere på Medicinrådets rapport vedr. ovennævnte ansøgning.

Vi mener, at perioperativ pembrolizumab til hoved- og halskræft tilbyder klinisk relevante forbedringer for en patientgruppe med dårlig prognose, for hvilken der ikke er sket fremskridt de seneste mange år, og vi håber, at Medicinrådet vil tage dette med i sin afvejning. Her tænker vi særligt på de signaler, Kaplan-Meier kurverne vedr. OS sender, på forskellen i median EFS på 30 måneder og reduktionen i antallet af patienter i høj risiko for recidiv, som regimet giver anledning til.

Vi noterer os, at Medicinrådet opridser flere usikkerheder. Vi anerkender, at det nuværende datasæt er relativt umodent og at man for effektmålene OS og EFS ikke kan adskille effekten af den neoadjuverende og adjuverende behandling. Vi mener dog, at ovennævnte reduktion på 11,9 %-point i andelen af patienter med højrisiko fund efter (neoadjuverende behandling og) operation peger på een af effekterne af den neoadjuverende fase.

Vi er samtidig ærgerlige over, at vi ikke er blevet spurgt om uddybende data på fx. antallet af tidligere vs. nuværende rygere eller antallet af studiedeltagere, der gennemførte strålebehandlingen, og fordelingen af total dosis hos dem, der ikke gennemførte. Disse oplysninger kunne let være fremsendt, såfremt vi var blevet bedt om dem.

Venlig hilsen

Simon Leth
Chef for sundhedsøkonomi, MSD Danmark

Amgros I/S
Dampfærgevej 22
2100 København Ø
Danmark

T +45 88713000
F +45 88713008

Medicin@amgros.dk
www.amgros.dk

28.01.2026

DBS/LSC

Forhandlingsnotat

Dato for behandling i Medicinrådet	18.02.2026
Leverandør	MSD
Lægemiddel	Keytruda (pembrolizumab)
Ansøgt indikation	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.
Nyt lægemiddel / indikationsudvidelse	Indikationsudvidelse

Prisinformation

Amgros har forhandlet følgende pris på Keytruda (pembrolizumab):

Tabel 1: Aftalepris

Lægemiddel	Styrke (pakningsstørrelse)	AIP (DKK)	Nuværende SAIP, (DKK)	Nuværende rabat ift. AIP
Keytruda	25 mg/ml (4 ml)	21.120,53		

Aftaleforhold

[Redacted text]

Informationer fra forhandlingen

[Redacted text]

Konkurrencesituationen

Standardbehandling ved lokalavanceret kræft i mundhulen i Danmark er kirurgi, efterfulgt af postoperativ strålebehandling.

Tabel 2 viser lægemiddeludgiften til Keytruda for et behandlingsforløb. Keytruda gives neoadjuverende (præoperativt) i 2 serier. Adjuverende behandling (postoperativt) gives i 3 serier. Efter tre serier adjuverende behandling fortsætter behandlingen i 12 serier. Lægemiddeludgiften i tabel 2 svarer til et behandlingsforløb ved dosering 2 mg/kg hver 3. uge i 17 serier, i alt 51 uger.

Tabel 2: Sammenligning af lægemiddeludgifter pr. patient

Lægemiddel	Styrke (paknings- størrelse)	Dosering	Pris pr. pakning (SAIP, DKK)	Lægemiddeludgift pr. behandling (SAIP, DKK)
Keytruda	25 mg/ml (4 ml)	2 mg/kg* hver 3. uge, i.v.	[Redacted]	[Redacted]

*Kropsvægt 70 kg, jf. Fagudvalget vedr. hoved- og halskræft.

Status fra andre lande

Tabel 3: Status fra andre lande

Land	Status	Link
Norge	Under vurdering	Link til status
England	Under vurdering	Link til status
Sverige	Under vurdering	Link til status

Opsummering

[Redacted text]



Ansøgning om vurdering af pembrolizumab som perioperativ behandling i tillæg til (kemo) radioterapi til patienter med resektabelt lokalavanceret planocellulært karcinom i hoved- hals regionen

Farveskema til tekstfremhævning

Farve på fremhævet tekst	Definition af fremhævet tekst
	Fortrolige oplysninger



Kontaktoplysninger

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

Ansøgningen er skrevet i Medicinrådets skabelon version 1.5. Ansøgningen er skrevet på dansk, men visse ord og termer er nævnt på engelsk – disse er skrevet i *kursiv*. Tilføjede tabeller og figurer er nummereret med romertal.



Indholdsfortegnelse

Kontaktoplysninger	2
Tabeller og figurer	6
Forkortelser	9
1. Oplysninger om lægemidlet	10
2. Oversigtstabel	11
3. Patientpopulation, intervention, valg af komparator(er) og relevante effektmål	13
3.1 Sygdommen	13
3.2 Patientpopulation	15
3.3 Nuværende behandlingstilbud	16
3.4 Intervention	16
3.4.1 Beskrivelse af ATMP	17
3.4.2 Interventionen i forhold til dansk klinisk praksis	18
3.5 Valg af komparator(er)	18
3.6 Omkostningseffektivitet af komparator(er)	19
3.7 Relevante effektmål	19
3.7.1 Definition af effektmål inkluderet i ansøgningen	19
4. Sundhedsøkonomisk analyse	23
4.1 Modelstruktur	23
4.2 Modelkarakteristika	23
5. Oversigt over litteratur	24
5.1 Litteratur anvendt til den kliniske vurdering	24
5.2 Litteratur anvendt til vurdering af helbredsrelateret livskvalitet	26
5.3 Litteratur anvendt til input i den sundhedsøkonomiske model	26
6. Effekt	27
6.1 Effekt af pembrolizumab som perioperativ behandling i tillæg til (kemo) radioterapi til patienter med resektabelt lokalavanceret planocellulært karcinom i hoved-hals regionen sammenlignet med (kemo) radioterapi	27
6.1.1 Relevante studier	27
6.1.2 Sammenlignelighed af studier	32
6.1.2.1 Sammenlignelighed af patienter på tværs af studier	32
6.1.3 Sammenlignelighed af studiepopulation(er) med danske patienter, der er egnede til behandling	33
6.1.4 Effekt – resultater fra KEYNOTE-689	34



7.	Komparative analyser af effekt.....	50
7.1.1	Forskelle i definitioner af effektmål mellem studierne.....	50
7.1.2	Syntesemetode	50
7.1.3	Resultater fra den komparative analyse	50
7.1.4	Effekt – resultater pr. [effektmål]	51
8.	Modellering af effekt i den sundhedsøkonomiske analyse	52
8.1	Præsentation af effektdata fra den kliniske dokumentation, der anvendes i modellen	52
8.1.1	Ekstrapolering af effektdata	52
8.1.1.1	Ekstrapolering af [effektmål 1]	52
8.1.1.2	Ekstrapolering af [effektmål 2]	52
8.1.2	Beregning af transitionssandsynligheder	52
8.2	Præsentation af effektdata fra [yderligere dokumentation]	52
8.3	Modellerings effekter af efterfølgende behandlinger	52
8.4	Andre antagelser vedrørende effekt i modellen.....	53
8.5	Oversigt over den modellerede gennemsnitlige behandlingstid og -tid i modellens helbredsstadier	53
9.	Sikkerhed.....	54
9.1	Sikkerhedsdata fra den kliniske dokumentation.....	54
9.2	Sikkerhedsdata fra ekstern litteratur anvendt i den sundhedsøkonomiske model	60
10.	Dokumentation af helbredsrelateret livskvalitet	62
10.1	Helbredsrelateret livskvalitet.....	62
10.1.1	Studiedesign og måleinstrument	62
10.1.2	Dataindsamling	62
10.1.3	Resultater for helbredsrelateret livskvalitet	64
10.2	Nytteværdier anvendt i den sundhedsøkonomiske model.....	66
10.2.1	Beregning af nytteværdier	66
10.2.1.1	Mapping.....	67
10.2.2	Beregning af disutility-værdier	67
10.2.3	Resultater af nytteværdier.....	67
10.3	Nytteværdier målt i andre studier end dem, der danner grundlag for relativ effekt.....	67
10.3.1	Studiedesign.....	67
10.3.2	Dataindsamling	67
10.3.3	Resultater for helbredsrelateret livskvalitet	67
10.3.4	Resultater for nytteværdier	67
11.	Ressourceforbrug og tilknyttede omkostninger	69
11.1	Lægemidler - intervention og komparator	69
11.2	Lægemidler - co-administration.....	69
11.3	Administrationsomkostninger	69



11.4	Omkostninger til sygdomshåndtering	69
11.5	Omkostninger forbundet med håndtering af uønskede hændelser	70
11.6	Efterfølgende behandlingsomkostninger	70
11.7	Patientomkostninger	70
11.8	Andre omkostninger (f.eks. omkostninger til hjemmesygeplejersker, omkostninger til ambulant rehabilitering og palliativ pleje).....	70
12.	Resultater	71
12.1	Oversigt over base case	71
12.1.1	Base case-resultater	71
12.2	Følsomhedsanalyser	71
12.2.1	Deterministiske følsomhedsanalyser	71
12.2.2	Probabilistiske følsomhedsanalyser	71
13.	Budgetkonsekvensanalyse	72
14.	Liste over eksperter	73
15.	Referencer	74
Appendix A.	Studiekarakteristika	76
Appendix B.	Resultater vedr. effekt pr. studie	84
Appendix C.	Komparativ analyse af effekt	87
Appendix D.	Ekstrapolering	88
D.1	Ekstrapolering af [effektmål 1]	88
D.1.1	Datainput	88
D.1.2	Model	88
D.1.3	Proportionale hazarder	88
D.1.4	Vurdering af statistisk fit (AIC og BIC)	88
D.1.5	Vurdering af visuel fit	88
D.1.6	Vurdering af hazard-funktioner	88
D.1.7	Validering og diskussion af ekstrapolerede kurver	88
D.1.8	Justering af baggrunds dødelighed	88
D.1.9	Justering for behandlingsskift/overkrydsning	88
D.1.10	Aftagende effekt	88
D.1.11	Kureringspunkt	88
D.2	Ekstrapolering af [effektmål 2]	88
Appendix E.	Alvorlige uønskede hændelser	89
Appendix F.	Helbredsrelateret livskvalitet	100
Appendix G.	Probabilistiske følsomhedsanalyser	101



Appendix H. Litteratursøgninger for den kliniske vurdering.....	102
H.1 Effekt og sikkerhed af intervention og komparator(er).....	102
H.1.1 Søgestrategier.....	102
H.1.2 Systematisk valg af studier.....	102
H.1.3 Ekskluderede fuldttekstreferencer.....	103
H.1.4 Kvalitetsvurdering.....	103
H.1.5 Ikke-offentliggjorte data	103
Appendix I. Litteratursøgninger for helbredsrelateret livskvalitet	104
I.1 Helbredsrelateret livskvalitet	104
I.1.1 Søgestrategier.....	104
I.1.2 Kvalitetsvurdering og generaliserbarhed af estimater	104
I.1.3 Ikke-offentliggjorte data	104
Appendix J. Litteratursøgninger for input til den sundhedsøkonomiske model	105
J.1 Ekstern litteratur til input i den sundhedsøkonomiske model	105
J.1.1 Eks. systematisk søgning efter [...].	105
J.1.2 Eks. målrettet litteratursøgning efter [estimer]	105
Appendix K. Øvrige indikationer godkendt af EMA og vurderet af Medicinrådet	106
Appendix L. Uønskede hændelser hos patienter behandlet med pembrolizumab + kemoterapi på tværs af studier	110

Tabeller og figurer

Tabel 1. Incidens og prævalens i Danmark de seneste 5 år [14]	15
Tabel 2. Estimer for antallet af patienter, der er egnede til behandling [10]	16
Tabel 3. Effektmål, der er relevante for ansøgningen.....	21
Tabel 4. Funktioner i den sundhedsøkonomiske model	23
Tabel 5. Relevant litteratur inkluderet i vurderingen af effekt og sikkerhed	25
Tabel 6. Relevant litteratur inkluderet for (dokumentation af) helbredsrelateret livskvalitet (se afsnit 10).....	26
Tabel 7. Relevant litteratur anvendt til input i den sundhedsøkonomiske model.....	26
Tabel 8. Oversigt over studiedesign for studier inkluderet i sammenligningen.....	30
Tabel 9. Patienternes baselinekarakteristika [21].....	32
Tabel 10. Karakteristika i den relevante danske population og i den sundhedsøkonomiske model	34
Tabel 11. Resultater fra den komparative analyse af [intervention] vs. [komparator] for [patientpopulation].....	51
Tabel 12. Oversigt over antagelser vedr. ekstrapolering af [effektmål].....	52
Tabel 13. Transitioner i den sundhedsøkonomiske model	52
Tabel 14. Estimer i modellen	53



Tabel 15. Oversigt over modelleret gennemsnitlig behandlingslængde og -tid i modellens helbredsstadier, ikke-diskonteret og ikke justeret for halvcykluskorrektion (juster tabellen i henhold til modellen)	53
Tabel 16. Oversigt over sikkerhedshændelser i CPS $\geq$ 1 populationen i KEYNOTE-689 (<i>as-treated</i> population) [23].....	57
Tabel 17. Alvorlige uønskede hændelser i CPS $\geq$ 1 populationen, der forekommer hos mere end 5% af patienterne i én af grupperne (<i>as-treated</i> population) [23]	59
Tabel 18. Uønskede hændelser anvendt i den sundhedsøkonomiske model.....	60
Tabel 19. Uønskede hændelser, der forekommer hos mere end X% af patienter.....	61
Tabel 20. Oversigt over inkluderede instrumenter til helbredsrelateret livskvalitet.....	62
Tabel 21. Mønster med manglende data og fuldførelse [23]	63
Tabel 22. Sammenfattet statistik om helbredsrelateret livskvalitet ved EORTC QLQ-C30 i PRO FAS populationen [23].....	66
Tabel 23. Oversigt over nytteværdier (HSUV'er) [og disutility-værdier].....	67
Tabel 24. Oversigt over nytteværdier (HSUV'er) [og disutility-værdier].....	67
Tabel 25. Oversigt over litteraturbaserede nytteværdier (HSUV'er)	68
Tabel 26. Lægemidler anvendt i modellen	69
Tabel 27. Administrationsomkostninger anvendt i modellen	69
Tabel 28. Omkostninger til sygdomshåndtering anvendt i modellen	69
Tabel 29. Omkostning forbundet med håndtering af uønskede hændelser	70
Tabel 30. Lægemidler ved efterfølgende behandlinger	70
Tabel 31. Patientomkostninger anvendt i modellen	70
Tabel 32. Oversigt over base case.....	71
Tabel 33. Base case-resultater, diskonterede estimater.....	71
Tabel 34 Resultater af one-way-følsomhedsanalyser	71
Tabel 35. Antal nye patienter, der forventes behandlet i løbet af den næste femårsperiode, hvis lægemidlet indføres (justeret for markedsandel)	72
Tabel 36. Forventet budgetkonsekvens ved at anbefale lægemidlet til indikationen	72
Tabel 37. Vigtigste karakteristika for inkluderede studier	76
Tabel 38. Resultater fra KEYNOTE-689 i CPS $\geq$ 1-populationen	84
Tabel 39. Komparativ analyse af studier, der sammenligner [intervention] med [komparator] for patienter med [indikation]	87
Tabel 40. Oversigt over parametre i PSA	101
Tabel 41. Bibliografiske databaser inkluderet i litteratursøgningen	102
Tabel 42. Andre kilder inkluderet i litteratursøgningen	102
Tabel 43. Konferencemateriale inkluderet i litteratursøgningen.....	102
Tabel 44. Søgestrategi for [navn på database].....	102
Tabel 45. Inklusions- og eksklusionskriterier anvendt til vurdering af studier.....	102
Tabel 46. Oversigt over studiedesign for studier inkluderet i analyserne	103
Tabel 47. Bibliografiske databaser inkluderet i litteratursøgningen	104
Tabel 48. Andre kilder inkluderet i litteratursøgningen	104
Tabel 49. Konferencemateriale inkluderet i litteratursøgningen.....	104
Tabel 50. Søgestrategi for [navn på database].....	104
Tabel 51. Kilder inkluderet i søgningen	105
Tabel 52. Kilder inkluderet i den målrettede litteratursøgning	105



Tabel I - Regler for censorering for den primære analyse af EFS i KEYNOTE-689 [19]	20
Tabel II - Planlagte analyser i KEYNOTE-689.....	29
Tabel III - Deltagere med efterfølgende kræftbehandling fordelt på behandlingstype [19]	34
Tabel IV - Disposition af patienter i KEYNOTE-689 [19] [22]	35
Tabel V - Sammendrag af kirurgi (alle patienter, der undergik kirurgi) [19]	39
Tabel VI - Kumulativt antal deltagere, som påbegyndte adjuverende behandling efter kirurgi, per uge* [22]	41
Tabel VII - Årsager til afbrydelse af studiet inden adjuverende behandling	41
Tabel VIII - Analyse af EFS i CPS $\geq$ 1 populationen [19]	43
Tabel IX - Analyse af <i>major pathological response</i> baseret på BIPR-vurdering (CPS $\geq$ 1-populationen) [21]	45
Tabel X - Analyse af OS i CPS $\geq$ 1 populationen [19]	48
Tabel XI - Total behandlingsvarighed i studiet [22].....	54
Tabel XII - Behandlingsvarighed i den neoadjuverende fase [22]	54
Tabel XIII - Behandlingsvarighed i den adjuverende fase [22]	55
Figure I - Studiedesign KEYNOTE-689.....	27
Figure II - Kaplan-Meier kurve af EFS i CPS $\geq$ 1 population [21]	43
Figure III - EFS i præ-definerede subgrupper i CPS $\geq$ 1 population [19]	45
Figure IV - MPR i præ-definerede subgrupper i CPS $\geq$ 1 population [19].....	46
Figure V - Kaplan-Meier kurve af OS i CPS $\geq$ 10-populationen (A) og i CPS $\geq$ 1-populationen (B) [21]	47
Figure VI - Test for proportional hazards (OS).....	49
Figure VII - Test for proportional hazards (EFS)	50
Figure VIII - Gennemsnitlige ændringer fra baseline i EORTC-QLQ-30 [19]	65



Forkortelser

AE	<i>adverse event</i>
AEOSI	<i>adverse events of special interest</i>
APaT	<i>all participants as treated</i>
BICR	<i>blinded independent central review</i>
BIPR	<i>blinded independent pathologist review</i>
CI	<i>confidence interval</i>
CPS	<i>combined positive score</i>
CSR	<i>case study report</i>
EFS	<i>event-free survival</i>
EORTC	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i>
GCP	<i>Good Clinical Practices</i>
Gy	<i>Grays (SI unit of absorbed dose of ionizing energy)</i>
H&N	<i>head and neck</i>
HNSCC	<i>head and neck squamous cell carcinoma</i>
HR	<i>hazard ratio</i>
HRQoL	<i>health-related quality of life</i>
IA1	<i>interimanalyse 1</i>
ITT	<i>intention-to-treat</i>
LA	<i>locoregionally advanced</i>
MPR	<i>major pathological response</i>
OS	<i>overall survival</i>
pCR	<i>pathological complete response</i>
PD-L1	<i>programmed death ligand 1</i>
QLQ	<i>quality of life questionnaire</i>
QoL	<i>quality of life</i>
RECIST	<i>Response Criteria in Solid Tumors</i>
RT	<i>radiotherapy</i>
SAE	<i>serious adverse event</i>
SOC	<i>standard of care</i>
TPS	<i>tumor proportion score</i>



1. Oplysninger om lægemidlet

Lægemiddelinformationer	
Handelsnavn	KEYTRUDA
Generisk navn	Pembrolizumab
Indikation som formuleret af Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA)	<i>Keytruda as monotherapy is indicated for the treatment of resectable locally advanced head and neck squamous cell carcinoma as neoadjuvant treatment, continued as adjuvant treatment in combination with radiation therapy with or without concomitant cisplatin and then as monotherapy in adults whose tumours express PD-L1 with a CPS ≥ 1.</i>
Indehaver af markedsføringstilladelse i Danmark	MSD Danmark ApS
ATC-kode	L01FF02
Kombinationsbehandling og/eller samtidig behandling	Nej
(Forventet) Dato for EU-godkendelse	24. oktober 2025
Har lægemidlet fået en betinget markedsføringstilladelse?	Nej
Har lægemidlet været i 'accelerated assessment' hos EMA?	Nej
Har lægemidlet 'orphan drug designation'? (medtag dato)	Nej
Andre indikationer godkendt af EMA	Se venligst Appendix K
Andre indikationer, der er blevet evalueret af Medicinrådet (ja/nej)	Se venligst Appendix K
Fælles nordisk vurdering (JNHB)	Nej
Udlevering	BEGR
Emballage – typer, størrelser/antal enheder og koncentrationer	4 ml konc.t.inf.væsk.opl a 25 mg/ml



2. Oversigtstabel

Indikation, der er relevant for vurderingen	<i>Keytruda as monotherapy is indicated for the treatment of resectable locally advanced head and neck squamous cell carcinoma as neoadjuvant treatment, continued as adjuvant treatment in combination with radiation therapy with or without concomitant cisplatin and then as monotherapy in adults whose tumours express PD-L1 with a CPS ≥ 1.</i>
Doseringsregime og administrationsform	2 serier pembrolizumab 200 mg i.v. Q3W i den neoadjuverende fase samt 3 serier pembrolizumab 200 mg i.v. Q3W i kombination med (kemo)radioterapi (2 Gy per fraktion daglig i 30 fraktioner/2 Gy per fraktion daglig i 33 fraktioner + cisplatin 100 mg/m ² Q3W) efterfulgt af 12 serier pembrolizumab 200 mg i.v. Q3W i den adjuverende fase
Valg af komparator	(kemo)radioterapi
Prognose med aktuell behandling (komparator)	Patienter med lokalavanceret HNSCC behandlet med kurativ stråleterapi + kemoterapi opnår en 5-års lokoregional kontrol på 80%, 5 års hændelsesfri-overlevelse på 67% og en 5-års samlet overlevelse på 72%. Derudover oplever mange patienter betydelige senfølger, der kan være kosmetiske efter operation og/eller radioterapi, men også funktionelle som fx synke- og spisebesvær, hæshed, problemer med at åbne munden og påvirket tale.
Type af dokumentation til den kliniske evaluering	Head-to-head studiet KEYNOTE-689
Vigtigste effektmål (forskel/forbedring sammenlignet med komparator)	I KEYNOTE-689 sås i CPS≥ 1 populationen følgende effektforskelle: HR EFS 0,70 (95% CI: 0,55; 0,89), p=0,00140 og mEFS 59,7 mdr (37,9; NR) og 29,6 mdr (19,1; 41,6) Estimeret forskel i MPR-rate 9,8 %-point (7,0; 13,3), p<0,00001 HR OS 0,72 (95% CI: 0,56; 0,94), p=0,00666 og mOS NR (NR; NR) og 61,8 mdr (49,2; NR)
Vigtigste alvorlige uønskede hændelser for interventionen og komparatoren	I CPS ≥ 1 populationen blev alvorlige uønskede hændelser af enhver grad rapporteret i 171 patienter (49,6%) i pembrolizumab+SOC-gruppen og i 112 patienter (37,3%) i SOC-gruppen. Desuden blev der rapporteret uønskede hændelser $\geq$ grad 3 i 263 (76,2%) i pembrolizumab+SOC-gruppen og i 274 patienter (74,7%) i SOC-gruppen.



Konsekvens for helbredsrelateret livskvalitet	Der er ikke noget i data der tyder på, at tillæg af pembrolizumab påvirker den helbredsrelaterede livskvalitet.
Type af sundhedsøkonomisk analyse, der indsendes	N/A
Datakilder, der bruges til at modellere klinisk effekt	N/A
Datakilder, der bruges til at modellere den helbredsrelaterede livskvalitet	N/A
Vundne leveår	N/A
Vundne QALY	N/A
Inkrementelle omkostninger	N/A
ICER (DKK/QALY)	N/A
Usikkerhed forbundet med ICER-estimatet	N/A
Antal egnede patienter i Danmark	Incidens: 147 patienter årligt Prævalens: N/A
Budgetkonsekvens (i år 5)	N/A



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

3.1 Sygdommen

Hoved-halskræft

Hoved-halskræft er en samlet betegnelse for de kræftformer, der opstår i de øvre luft- og spiseveje og i kirtlerne i samme område. Relevant for denne ansøgning er kræft, der opstår i oropharynx (midten af svælget – bag mundhulen), larynx (strube), hypopharynx (nederste del af svælget - bag struben) og cavum oris (mundhulen) [1]. Histologisk er over 90% af tilfældene planocellulære tumorer [2], og det er også disse tumorer, der er relevante for denne ansøgning. Relevant for denne ansøgning er patienter med nyligt diagnosticerede resektable stadie III + IVA (lokalavancerede) planocellulære tumorer i hoved-halsregionen.

Klinisk præsentation/symptombillede

Symptomerne på hovedhals-kræft afhænger af, hvor tumoren sidder. For kræft i struben og halssvælget er de hyppigste symptomer hæshed i mere end 2 uger uden bedring og uden anden/oplagt forklaring hos patienter ældre end 40 år, synkebesvær og/eller globulusfornemmelse med smerteudstråling til ørerne. For kræft i mundhule- og mundsvælg er de hyppigste symptomer sår uden heling og/eller synlig eller palpabel tumor i mundhule eller svælg [3].

Nuværende standardbehandling i Danmark

Lokalavanceret hoved-halskræft er karakteriseret ved store tumorer med lokal invasion og/eller metastaser til de regionale lymfeknuder (stadie III + IVA) [4]. I Danmark adskiller behandling af lokalavanceret kræft i svælg og strube sig fra behandling af lokalavanceret kræft i mundhulen. Kirurgi spiller nemlig kun en lille rolle i den primære behandling af lokalavanceret kræft i svælg og strube, mens kirurgi er standardbehandling for lokalavanceret kræft i mundhulen. For lokalavanceret kræft i svælget spiller kirurgi ingen rolle i den primære behandling, og for lokalavanceret strubekræft kan primær kirurgisk behandling overvejes for patienter med stor primærtumor og/eller ekstensiv bruskinvolvering. For lokalavanceret kræft i strube og svælg er dansk standardbehandling radioterapi med tillæg af samtidig kemoterapi med cisplatin, hvis patienten er i en god almen tilstand. For lokalavanceret kræft i mundhulen er standardbehandling kirurgi efterfulgt af postoperativ radioterapi. For patienter i højrisiko for tilbagefald samt i god almen tilstand anbefales det at anvende samtidig kemoterapi med cisplatin sammen med radioterapi efter kirurgi. Højrisiko for recidiv defineres som lymfeknudemetastaser med perinodal tumorbvækst eller resektionsafstand <1 mm [2, 5-7].



Prognosen med nuværende behandlingsmuligheder

I en global metaanalyse af 19.805 patienter med lokalavanceret *head and neck squamous cell carcinoma* (HNSCC – planocellulært karcinom i hoved-hals regionen) fandtes der en 5-års overlevelse på mindre end 50% [8]. En nyligt publiceret analyse fra USA, der benyttede *Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER)-Medicare-data, fandt følgende prognose for patienter med lokalavanceret resektabel hovedhalskræft, der var blevet behandlet med kirurgi efterfulgt af adjuverende radioterapi +/- kemoterapi [9]:

5-års samlet overlevelseshastighed:

- Nederste del af svælget (n =21): 15,4%
- Struben (n =130): 35,8%
- Mundhule (n=90): 51,4%
- Mundsvælg (n=80): 63,2%

5 års kumuleret recidivrate

- Nederste del af svælget (n =21): 52,0%
- Struben (n =130): 55,5%
- Mundhule (n=90): 50,6%
- Mundsvælg (n=80): 64,7%

Prognosen er således dårlig trods en behandling med kurativt sigte.

Det har ikke været muligt at finde data på danske patienter udelukkende behandlet med kirurgi efterfulgt af radioterapi +/- kemoterapi, og de følgende data beskriver derfor prognosen på en bredere patientpopulation end den, der er inkluderet i studiet. I følge årsrapporten fra DAHANCA 2022, som er den seneste rapport, der opgiver data på hver enkelt type af hoved-halskræft, er prognosen med nuværende standardbehandling i Danmark følgende [10]:

1-års recidiv-fri overlevelse for stadie III-IV:

- Strube: 96% (+/-2,7%)
- Svælg: 86% (+/-2,3%)
- Mundhule: 78% (+/-4,1%)

1-års overlevelse for stadie III-IV:

- Strube: 90% (+/-3,8%)
- Svælg: 83% (+/- 2,4%)
- Mundhule: 78% (+/- 4,3%)

Fra DAHANCA 6+7-studiet, der ligger til grund for det danske stråler regime, vides det, at for patienter med lokalavanceret HNSCC behandlet udelukkende med kurativ radioterapi (uden kirurgi), opnås en 5-års lokoregional kontrol på 70% [11]. Desuden vides det fra det danske DAHANCA 18-studie, at patienter med lokalavanceret HNSCC behandlet med kurativ stråleterapi + kemoterapi opnår en 5-års lokoregional kontrol på 80%, 5 års hændelsesfri-overlevelse på 67% og en 5-års samlet overlevelse på 72% [12].



Det er dermed en patientgruppe, der trods behandling med kurativt sigte, har en dårlig prognose.

Derudover oplever mange patienter betydelige senfølger, der kan være kosmetiske efter operation og/eller radioterapi, men også funktionelle som fx synke- og spisebesvær, hæshed, problemer med at åbne munden og påvirket tale [13].

3.2 Patientpopulation

Populationen, der er relevant for denne ansøgning, er patienter med resektabelt lokalavanceret planocellulært karcinom i hoved-halsregionen. Tabel 1 viser incidensen og prævalens for hver af de subtyper af hoved-halskræft, der er relevante for denne ansøgning, og tallene repræsenterer alle stadier af kræft og ikke kun lokalavanceret kræft. Både incidensen og prævalensen har været stabil over de sidste 5 år.

Tabel 1. Incidens og prævalens i Danmark de seneste 5 år [14]

År	2020	2021	2022	2023	2024
Incidens (total antal)					
<i>Mundhule</i>	330	336	325	284	NA
<i>Mundsvælg</i>	456	505	467	467	NA
<i>Strube</i>	186	214	226	178	NA
<i>Nederste del af svælg</i>	91	126	115	94	NA
Prævalens (5 års, total antal)					
<i>Mundhule</i>	1204	1212	1223	1218	NA
<i>Mundsvælg</i>	1648	1742	1796	1833	NA
<i>Strube</i>	853	824	862	846	NA
<i>Nederste del af svælg</i>	258	297	301	290	NA

I følge årsrapporten fra DAHANCA 2022 var det årlige antal nydiagnosticerede stadie III/IV patienter med kræft i strube, nederste del af svælget, mundsvælg eller mundhule i Danmark 547 patienter i alt [10]. Det skal dog nævnes, at i Danmark er det næsten udelukkende tumorer i mundhulen, der bliver kirurgisk resektet, hvilket betyder, at det umiddelbare antal kandidater til perioperativ behandling estimeres til at være 147 patienter årligt. Standardbehandling for tumorer i nederste del af svælget, mundsvælget og struben er definitiv kemoradioterapi med kurativt sigte [2, 5-7].



Tabel 2. Estimerer for antallet af patienter, der er egnede til behandling [10]

År	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Antal patienter i Danmark, som er egnede til behandling	Strube: 64 Svælg: 297 Mundhule: 147 Total: 508	Strube: 64 Svælg: 297 Mundhule: 147 Total: 508	Strube: 64 Svælg: 297 Mundhule: 147 Total: 508	Strube: 64 Svælg: 297 Mundhule: 147 Total: 508	Strube: 64 Svælg: 297 Mundhule: 147 Total: 508

3.3 Nuværende behandlingstilbud

Lokalavanceret hoved-halskræft er karakteriseret ved store tumorer med lokal invasion og/eller metastaser til de regionale lymfeknuder [4]. I Danmark adskiller behandling af lokalavanceret kræft i svælg og strube sig fra behandling af lokalavanceret kræft i mundhulen. Kirurgi spiller nemlig kun en lille rolle i den primære behandling af lokalavanceret kræft i svælg og strube, mens kirurgi er standardbehandling for lokalavanceret kræft i mundhulen. For svælg spiller kirurgi ingen rolle i den primære behandling, og for lokalavanceret strubekræft kan primær kirurgisk behandling overvejes for patienter med stor primærtumor og/eller ekstensiv bruskinvolvering. For lokalavanceret kræft i strube og svælg er den væsentligste kurative behandlingsmodalitet radioterapi sammen med tillæg af samtidig kemoterapi med cisplatin, hvis patienten er i en god almen tilstand. For lokalavanceret kræft i mundhulen er standardbehandling kirurgi efterfulgt af postoperativ radioterapi. For patienter i højrisiko for tilbagefald samt i god almen tilstand anbefales det at anvende samtidig kemoterapi med cisplatin sammen med radioterapi efter kirurgi. Højrisiko for recidiv defineres som lymfeknudemetastaser med perinodal tumorvækst eller resektionsafstand <1 mm resektion [2, 5-7].

3.4 Intervention

Interventionen er pembrolizumab monoterapi i den neoadjuverende fase efterfulgt af pembrolizumab i kombination med (kemo)radioterapi, samt pembrolizumab monoterapi i den adjuverende fase. Kemoterapien består af cisplatin. Pembrolizumab er beskrevet i tabellen herunder.

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

Oplysningerne i tabellerne stammer fra studieprotokollen [15] og fra KEYTRUDA's produktresumé [16].



Overview over interventionen Pembrolizumab

Indikation, der er relevant for vurderingen	<i>Keytruda as monotherapy is indicated for the treatment of resectable locally advanced head and neck squamous cell carcinoma as neoadjuvant treatment, continued as adjuvant treatment in combination with radiation therapy with or without concomitant cisplatin and then as monotherapy in adults whose tumours express PD-L1 with a CPS ≥ 1.</i>
ATMP	N/A
Administrationsform	konc.t.inf.væsk.opl
Dosering	2 serier pembrolizumab 200 mg i.v. Q3W i den neoadjuverende fase samt 3 serier pembrolizumab 200 mg i.v. Q3W i kombination med (kemo)radioterapi (2 Gy per fraktion daglig i 30 fraktioner/2 Gy per fraktion daglig i 33 fraktioner + cisplatin 100 mg/m ² Q3W) efterfulgt af 12 serier pembrolizumab 200 mg i.v. Q3W i den adjuverende fase.
Dosering i den sundhedsøkonomiske model (herunder relativ dosisintensitet)	NA
Skal lægemidlet administreres sammen med anden medicin?	Nej
Behandlingsvarighed/-kriterier for behandlingsophør	Behandlingen fortsatte til det nævnte antal serier var administreret, til progression, til uacceptabel toxicitet, til død eller til tilbagetrækning af samtykke.
Nødvendig monitorering, både under administration og i behandlingsperioden	I studiet blev der tjekket for uønskede hændelser og laboratorieanomalier jævnligt i behandlingsperioden og i 30 dage efter behandlingsophør (dog 90 dage for alvorlige uønskede hændelser, såfremt patienten ikke var i ny onkologisk behandling).
Behov for diagnostik eller andre test (f.eks. <i>companion diagnostic</i>). Hvordan er disse inkluderet i modellen?	Ingen
Pakningsstørrelse	4 ml konc.t.inf.væsk.opl a 25 mg/ml

3.4.1 Beskrivelse af ATMP

N/A



3.4.2 Interventionen i forhold til dansk klinisk praksis

Såfremt pembrolizumab anbefales til indikationen her, vil lægemidlet indgå som et supplement til den nuværende standardbehandling.

Pembrolizumab anvendes i dag som monoterapi i behandlingen af metastatisk hoved-halskræft. Der er begrænset evidens for genbehandling med immunterapi. Hvis man ser bort fra denne mulighed, vil flertallet af de patienter, som har fået perioperativ behandling med pembrolizumab og (kemo)radioterapi, være kandidater til platinbaseret kemoterapi som førstelinjebehandling for metastatisk sygdom.

3.5 Valg af komparator(er)

Komparator er den nuværende danske standardbehandling, (kemo)radioterapi (radioterapi +/- cisplatin), som også er regimet i kontrolarmen i KEYNOTE-689. I studiet bestod den planlagte postoperative behandling for lavrisiko sygdom (ingen positive resektionsrande og ingen *extranodal extension*) af postoperativ radioterapi alene med 2 Gy per fraktion dagligt i 30 fraktioner (i alt 60 Gy). For højrisko sygdom (positive resektionsrande (<1mm) og/eller *extranodal extension*) var den postoperative behandling samtidig kemoradioterapi med 2 Gy per fraktion dagligt i 33 fraktioner (i alt 66 Gy) kombineret med cisplatin 100 mg/m² legemsoverflade hver 3. uge i 3 serier. Dosis af stråling og anvendelse af cisplatin blev dog endeligt fastlagt af investigator efter lokale retningslinjer. Postoperativ (kemo)radioterapi blev påbegyndt, når patienten var tilstrækkeligt restitueret fra operationen (anbefalet inden for 6 uger).

Oversigt over komparator

Generisk navn	Cisplatin
ATC-kode	L01XA01
Virkningsmekanisme	Cytostatikum med alkylende virkning. Alkylende stoffer danner kovalente bindinger med biologisk vigtige makromolekyler og skader deres funktion. Specielt sker der en binding til og evt. krydsbinding af DNA. Efterfølgende processering eller reparation af læsionerne kan forårsage enkelt- eller dobbeltbrud på DNA-strengen og celledød.
Administrationsform	konc.t.inf.væsk.opl
Dosering	100 mg/m ² cisplatin Q3W Cisplatin blev givet som en intravenøs infusion.
Dosering i den sundhedsøkonomiske model (herunder relativ dosisintensitet)	NA



Bør lægemidlet administreres sammen med anden medicin?	Nej
Behandlingsvarighed/-kriterier for behandlingsophør	Cisplatin blev givet i tre serier eller indtil progression, uacceptabel toxicitet, død eller tilbagetrækning af samtykke.
Behov for diagnostik eller andre test (f.eks. <i>companion diagnostic</i>)	Ingen
Pakningsstørrelse(r)	50 ml og 100 ml konc.t.inf.væsk.opl a 1 mg/ml

3.6 Omkostningseffektivitet af komparator(er)

Komparator er ikke vurderet af Medicinrådet. Vi finder det dog overvejende sandsynligt, at radioterapi +/- cisplatin er et omkostningseffektivt regime. Et randomiseret studie af radioterapi med eller uden kemoterapi har vist øget overlevelse med en hazard ratio for OS på 0,70 (0,52; 0,95) [17].

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

3.7 Relevante effektmål

3.7.1 Definition af effektmål inkluderet i ansøgningen

I ansøgningen anvender vi hændelsesfri overlevelse (*event free survival*, EFS), samlet overlevelse (OS), *major pathological response* (MPR), patologisk komplet respons (pCR) og livskvalitet som effektmål. EFS og OS er også anvendt i andre af Medicinrådets vurderinger af perioperative regimer, fx vurderingen af pembrolizumab i kombination med kemoterapi som adjuverende behandling efterfulgt af pembrolizumab monoterapi som post-operativ adjuverende behandling af triple-negativ brystkræft [18]. I samme vurdering anvendes patologisk komplet respons (pCR) som mål for effekten af den neoadjuverende behandling. Patologisk komplet respons er vanskeligt opnåeligt i andre cancertyper, hvorfor der i dette studie anvendes MPR som sekundært endepunkt, da MPR forventes at forekomme i et omfang, der gør statistiske sammenligninger meningsfulde.

EFS er et kombineret endepunkt, som typisk finder anvendelse i forbindelse med neoadjuverende eller perioperative behandlinger, hvor patienterne randomiseres før operation. EFS er i KEYNOTE-689 det primære effektmål og er defineret som tiden fra randomisering til radiografisk bekræftet progression i den neoadjuverende fase, som forhindrede operation samt lokal eller distant progression/tilbagefald bekræftet billeddiagnostisk eller ved biopsi samt død af enhver årsag som første hændelse, hvad end der opstod først. Effektmålet beskriver således alene effekten af den perioperative behandling og ikke af eventuelle efterfølgende behandlinger. Vi vil i afsnit 6.1.4 redegøre



for antal hændelser både samlet og for de enkelte delkomponenter. Vurderingen blev foretaget af ved *blinded independent central review* (BICR) og progression blev defineret per RECIST1.1.

Der blev i KEYNOTE-689 censoreret efter reglerne som fremgår i Tabel I. For at vurdere robustheden af EFS blev der foretaget én primær- og én sensitivitsanalyse med forskellige regler for censorering. Den primære analyse følger *intention-to-treat* princippet, som er, at sygdomsprogression/recidiv/død tæller som en hændelse uanset manglende sygdomsvurderinger eller påbegyndelse af ny kræftbehandling. For sensitivitsanalysen, hvis hændelsen (sygdomsprogression/recidiv/død) er dokumenteret umiddelbart efter mere end 1 manglende sygdomsvurdering, bliver data censoreret ved sidste sygdomsvurdering inden de manglende besøg. Ligeledes bliver en hændelse efter påbegyndelse af ny kræftbehandling censoreret ved den sidste sygdomsvurdering inden initieringen af ny kræftbehandling. Hvis en patient opfylder flere kriterier for censorering, er det det kriterie, der er opfyldt først, der er gældende.

Tabel I - Regler for censorering for den primære analyse af EFS i KEYNOTE-689 [19]

Situation	Primære analyse	Sensitivitsanalyse
Sygdomsprogression, recidiv eller død dokumenteret efter ≤1 manglende sygdomsvurdering, og før evt. ny kræftbehandling er påbegyndt	EFS-hændelse på dato for dokumenteret sygdomsprogression, recidiv eller død	EFS-hændelse på dato for dokumenteret sygdomsprogression, recidiv eller død
Sygdomsprogression, recidiv eller død dokumenteret umiddelbart efter ≥2 på hinanden følgende manglende sygdomsvurderinger eller efter ny kræftbehandling, hvis tilfældet.	EFS-hændelse på dato for dokumenteret sygdomsprogression, recidiv eller død	Censoreret ved sidste sygdomsvurdering foretaget inden dato for ≥2 på hinanden følgende manglende sygdomsvurderinger og ny kræftbehandling, hvis tilfældet
Ingen sygdomsprogression, recidiv og ingen død; Ingen ny kræftbehandling påbegyndt	Censoreret ved sidste sygdomsvurdering	Censoreret ved sidste sygdomsvurdering
Ingen sygdomsprogression, ingen recidiv og ingen død; ny kræftbehandling påbegyndt	Censoreret ved sidste sygdomsvurdering	Censoreret ved sidste sygdomsvurdering før ny kræftbehandling

OS er et sekundært effektmål og er defineret som tiden fra randomisering til død af enhver årsag og afspejler således effekten af den perioperative behandling men også behandling i efterfølgende linjer. Der er for nyligt publiceret et korrelationsstudie, der viser, at i studier, der undersøger effekten af neoadjuverende og adjuverende behandlinger i patienter med resektabel lokalavanceret hoved-halskræft, findes en stærk korrelation mellem EFS og OS [20]. Dette betyder, at en effekt af en behandling på EFS sandsynligvis



også vil resultere i en effekt på den samlede overlevelse. Det skal dog bemærkes, at ingen af studierne inkluderede immunonkologisk behandling.

Major pathological response (MPR) er i KEYNOTE-689 et sekundært effektmål og er defineret som $\leq 10\%$ tilbageværende kræftceller i den resecerede primærtumor eller resecerede lymfeknuder efter operation. MPR beskriver således effekten af den neoadjuverende behandling og ikke den adjuverende fase i et perioperativt regime. Vurderingen blev foretaget af en blindet patolog på et centralt laboratorium (*blinded independent pathologist review, BIPR*).

Patologisk komplet respons (pCR) er i studiet også et sekundært effektmål og er defineret som ingen tilbageværende kræftceller i den resecerede primærtumor eller resecerede lymfeknuder efter operation. pCR beskriver således effekten af den neoadjuverende behandling og ikke den adjuverende fase i et perioperativt regime. Vurderingen blev foretaget af en blindet patolog på et centralt laboratorium (*blinded independent pathologist review, BIPR*).

Livskvalitet blev i KEYNOTE-689 vurderet ved EORTC QLQ-C30, som et sekundært effektmål. EORTC QLQ-C30 er et af de mest udbredte og validerede redskaber til måling af kræftpatienters livskvalitet.

Herudover vil vi redegøre for diverse kirurgiske effektmål, da neoadjuverende behandling potentielt kan påvirke disse. Disse effektmål er alene deskriptive.

Tabel 3. Effektmål, der er relevante for ansøgningen

Effektmål	Tidspunkt	Definition	Hvordan blev effektmålet undersøgt (dataindsamlingsmetode)
Hændelsesfri overlevelse (EFS)	Median opfølgningstid i IA1 var i CPS ≥ 1 ITT-populationen 27,0 mdr. (range: 0,5 – 66,5 mdr.) - fordelt på 30,0 mdr. (range 0,8- 64,9 mdr.) i pembrolizumab + SOC-gruppen og 23,4 mdr. (range: 0,5 – 66,5 mdr.) i SOC-gruppen.	EFS er defineret som tiden fra randomisering til radiografisk bekræftet progression i den neoadjuverende fase, som forhindrede operation samt lokal eller distant progression/tilbagefald bekræftet billeddiagnostisk eller ved biopsi samt død af enhver årsag som første hændelse, hvad end der opstod først.	Vurderet af BICR per RECIST1.1.
Samlet overlevelse (OS)	For CPS ≥ 1 ITT-populationen: som ovenfor	OS defineres som tiden fra randomisering til død af enhver årsag.	Forsøgsparticipantene blev kontaktet



	Median opfølgningstid i IA1 var i CPS $\geq$ 10 ITT- populationen 28,4 mdr. (range 0,6 – 66,5 mdr.) - fordelt på 31,1 mdr. (range: 0,8- 64,9 mdr.) i pembrolizumab + SOC-gruppen og 24,3 mdr. (range: 0,6 – 66,5 mdr.) i SOC-gruppen.		telefonisk hver 12. uge
<i>Major patho- logical response</i> (MPR)	Ved operation	$\leq$ 10% tilbageværende kræftceller i den resecerede primærtumor eller resecerede lymfeknuder efter operation.	Vurderet af BIPR.
Patologisk komplet respons (pCR)	Ved operation	Ingen tilbageværende kræftceller i den resecerede primærtumor eller resecerede lymfeknuder efter operation.	Vurderet af BIPR.



4. Sundhedsøkonomisk analyse

N/A

4.1 Modelstruktur

N/A

4.2 Modelkarakteristika

N/A

Tabel 4. Funktioner i den sundhedsøkonomiske model

Modelfunktioner	Beskrivelse	Begrundelse
N/A		



5. Oversigt over litteratur

Ansøgningen er baseret på *head-to-head* studiet KEYNOTE-689 og der er derfor ikke foretaget en systematisk litteratursøgning.

5.1 Litteratur anvendt til den kliniske vurdering



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

Reference (Fuld citering inkl. referencenummer)	Studienavn*	NCT-identifikator	Studiedatoer (Startdato og forventet slutdato, data cut-off og forventede data cut-offs)	Anvendt ved sammenligning af*
Uppaluri R et al: Neoadjuvant and Adjuvant Pembrolizumab in Locally Advanced Head and Neck Cancer. New Engl J Med 2025 [21, 22]	KEYNOTE-689	NCT03765918	Start: 17. december 2018 Forventet afslutning: 10. september 2026 Data cut-off: 25. juli 2024 Fremtidige data cut-offs	Pembrolizumab vs. standardbehandling
Merck Sharp & Dohme LLC. Clinical Study Report, Keytruda (MK-3475) Keynote 689 interimanalyse 1 (DATA ON FILE - CONFIDENTIAL) 2024 [23]	Som ovenfor	Som ovenfor	Som ovenfor	Som ovenfor
European Medicine Agency - CHMP extension of indication variation assessment report, KEYNOTE-689. 18. sep 2025. EMA/VR/0000245108 [19]	Som ovenfor	Som ovenfor	Som ovenfor	Som ovenfor



5.2 Litteratur anvendt til vurdering af helbredsrelateret livskvalitet

N/A

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

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

N/A

5.3 Litteratur anvendt til input i den sundhedsøkonomiske model

N/A

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

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

N/A



6. Effekt

6.1 Effekt af pembrolizumab som perioperativ behandling i tillæg til (kemo) radioterapi til patienter med resektabelt lokalavanceret planocellulært karcinom i hoved-hals regionen sammenlignet med (kemo) radioterapi

6.1.1 Relevante studier

KEYNOTE-689

KEYNOTE-689 er et internationalt, multicenter, ublindet, randomiseret, aktiv-kontrolleret fase 3-studie af pembrolizumab som perioperativ behandling i tillæg til nuværende standardbehandling af patienter med resektabel lokalavanceret planocellulært karcinom i hoved-hals regionen. Studiet inkluderede deltagere fra 192 centre i 24 lande på tværs af *Asia-Pacific*, Europa, Nordamerika samt Sydamerika.

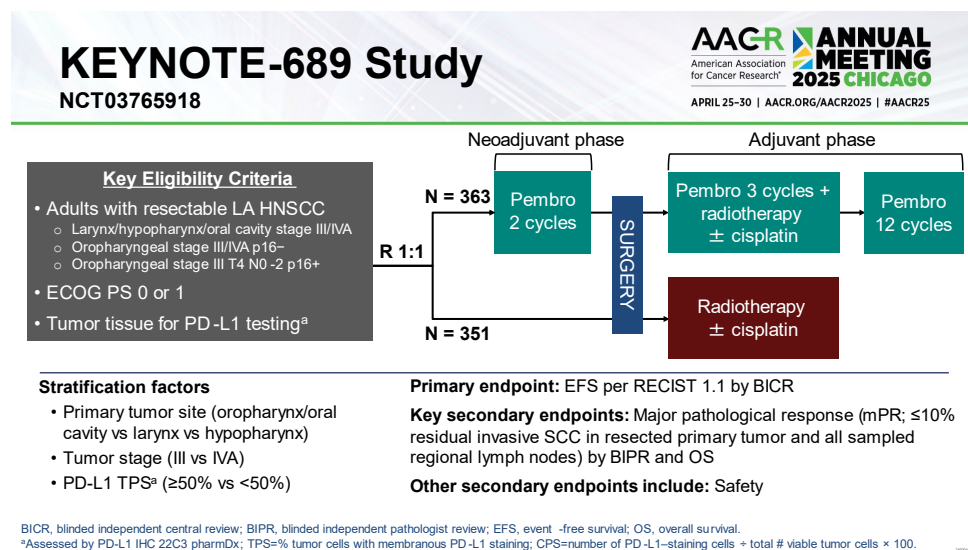


Figure I - Studiedesign KEYNOTE-689

Deltagerne var alle ≥ 18 år og havde nylig diagnosticeret, nonmetastatisk, resektabel lokal-avanceret planocellulært karcinom i hovedhals regionen med:

- Stadie III p16-positiv sygdom i mundsvælget med tumorstørrelse T4 og lymfeknude stadie N0-N2 eller
- Stadie III eller IVA p16-negativ sygdom i mundsvælget eller
- Stadie III eller IVA sygdom i strube, nederste del af svælget eller mundhule uafhængig af p16-status.

Deltagerne havde en *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) performance status på 0 eller 1, skulle være kandidater til primær kirurgi samt have tumorvæv tilgængelig til



analyse af *programmed death ligand 1* (PD-L1) -ekspression samt human papilloma virus (HPV). Om patienten var kandidat til primær kirurgi, blev vurderet af investigator og fulgte lokal standardpraksis. Beslutningen skulle valideres af et multidisciplinært team, inklusive kirurger, medicinske onkologer og stråle onkologer.

Deltagere var ekskluderet, hvis patienten havde T4B og/eller N3 LA HNSCC og/eller fjerne metastaser, cancer uden for mundsvælg, strube, nederste del af svælg eller mundhule (fx nasopharynx, sinus, paranasal eller ukendt primær), graviditet med positiv graviditetstest tæt på randomisering/RT-start, tidligere behandling med anti-PD-1/PD-L1/PD-L2 eller andre lægemidler rettet mod co-inhibitoriske T-celle receptorer og tidligere radioterapi eller systemisk anticancerbehandling for den aktuelle hoved-hals-cancer (radioterapi af en tidligere hoved-halskræft er også årsag til eksklusion). Se Appendix A for fuld liste af in- og eksklusionskriterier.

Deltagerne blev randomiseret 1:1 til at modtage neoadjuverende og adjuverende pembrolizumab som tillæg til nuværende standardbehandling (pembrolizumab+SOC-gruppen) eller til at modtage nuværende standardbehandling (SOC-gruppen). Nuværende standardbehandling består af kirurgi efterfulgt af adjuverende radioterapi med eller uden samtidig kemoterapi. Randomisering skete centralt ved brug af et interaktivt *voice/web response* system med stratificering efter 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 i pembrolizumab+SOC-gruppen var planlagt til at modtage to serier neoadjuverende pembrolizumab (200 mg) hver tredje uge. Operation var planlagt til at finde sted inden for seks uger efter randomisering i pembrolizumab+SOC-gruppen og inden for fire uger efter randomisering i SOC-gruppen. Protokollen definerede høj risiko for tilbagefald efter operation som tilstedeværelse af positive resektionsrande (< 1 mm) eller *extranodal extension*, vurderet både lokalt og centralt. Ud fra denne risikovurdering bestod den planlagte postoperative behandling for lavrisiko sygdom (ingen positive resektionsrande og ingen *extranodal extension*) af postoperativ radioterapi alene med 2 Gy per fraktion dagligt i 30 fraktioner (i alt 60 Gy). For højrisiko sygdom (positive resektionsrande (< 1 mm) eller *extranodal extension*) var den postoperative behandling samtidig kemoradioterapi med 2 Gy per fraktion dagligt i 33 fraktioner (i alt 66 Gy) kombineret med cisplatin 100 mg/m^2 legemsoverflade hver 3. uge i 3 serier. Dosis af stråling og anvendelse af cisplatin blev dog endeligt fastlagt af investigator efter lokale retningslinjer. Postoperativ (kemo)radioterapi blev påbegyndt, når patienten var tilstrækkeligt restitueret fra operationen (anbefalet inden for 6 uger). Pembrolizumab+SOC-gruppen skulle desuden modtage postoperativ pembrolizumab 200 mg hver 3. uge — først 3 serier samtidig med stråle- eller kemoradioterapi (startende på dag 1 af radioterapien) og derefter 12 efterfølgende serier — mens SOC-gruppen ikke modtog yderligere behandling. Deltagere, der ikke gennemgik operation eller havde makroskopisk restsygdom (*gross residual disease*) efter operationen, kunne i stedet modtage definitiv kemoradioterapi, planlagt som 2 Gy per fraktion dagligt i 35 fraktioner (i alt 70 Gy) med cisplatin 100 mg/m^2 hver 3. uge i 3 serier, med eller uden pembrolizumab afhængigt af randomiseringen. Behandlingsregimet fortsatte indtil dokumenteret sygdomsprogression, uacceptabel toksicitet, død eller tilbagetrækning af samtykke.



Det primære effektmål i studiet var hændelsesfri overlevelse (*event-free survival*, EFS). Sekundære endepunkter af relevans var *major pathological response* (MPR) og samlet overlevelse (OS) i CPS $\geq$ 10-populationen, CPS $\geq$ 1-populationen og total-populationen.

Studiet blev påbegyndt i december 2018 og er estimeret til at afslutte i september 2026. Den estimerede tid fra første patient blev randomiseret i studiet til den endelige analyse af samlet overlevelse (OS) er ca. 92 måneder (dvs. ca. 7,7 år). Den endelige OS-analyse er planlagt at finde sted efter $\approx$ 193 dødsfald i PD-L1 CPS $\geq$ 10-populationen. Der var planlagt at inkludere 704 deltagere.

Der var planlagt 2 interimanalyser udover den endelige analyse (Tabel II). Det er kun den første interimanalyse (IA1), der er færdiggjort, og som er grundlag for EMAs godkendelse samt inkluderet i denne ansøgning.

Tabel II - Planlagte analyser i KEYNOTE-689

Interim-analyse	Vigtigste endepunkter	Kriterier for at foretage analysen	Analysens primære formål	Data cut-off	Median opfølgningstid i CPS $\geq$ 1 -populationen* [23]
IA1	EFS, MPR og OS	Efter $\sim$ 176 EFS-hændelser i patienter PD-L1 CPS $\geq$ 10 og $\sim$ 6 mdr. fra sidste randomisering.	Interim EFS-analyse Endelig MPR-analyse Interim OS-analyse	25. juli 2024	Pembrolizumab+SOC-gruppen: 30,0 mdr. (<i>range</i> : 0,5; 60,6 mdr.) SOC-gruppen: 23,4 mdr. (<i>range</i> : 0,5; 60,5 mdr.) Total: 27,1 mdr. (<i>range</i> : 0,5–60,6 mdr.)
IA2	EFS OS	Efter $\sim$ 193 EFS-hændelser i patienter PD-L1 CPS $\geq$ 10 og $\sim$ 22 mdr. fra sidste randomisering.	Endelig EFS-analyse Interim OS-analyse		
Endelig analyse	OS	Efter $\sim$ 818 OS-hændelser og $\sim$ 38 mdr. fra første randomisering.	Endelig OS-analyse		

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

Inkluderet i ansøgningen

For effektdata rapporterer vi resultater fra *intention-to-treat* (ITT) populationen, for sikkerhedsdata fra *all patients as treated* (ApaT) populationen og livskvalitetsdata fra *patient reported outcomes final analysis set* (PRO FAS) populationen.



Tabel 8. Oversigt over studiedesign for studier inkluderet i sammenligningen

Studienavn, NCT-nummer (reference)	Studiedesign	Studiets varighed	Patientpopulation	Intervention	Komparator	Effektmål og opfølgningstid
Pembrolizumab as Neoadjuvant Therapy and in Combination With Standard of Care as Adjuvant Therapy for Stage III-IVA Resectable Locoregionally Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (LA HNSCC) (MK-3475-689/KEYNOTE-689)	Internationalt, multicenter, randomiseret, ublindet, fase 3-studie	Startdato: 17. december 2018 Forventet slutdato: 10. september 2026	Ikke-metastatisk, resektabel lokal avanceret HNSCC med stadie III oropharyngeal p16-positiv sygdom med T4 og N0-2, med stadige III eller IVA oropharyngeal p16-negativ sygdom eller stadie III eller IVA laryngeal, hypopharyngeal eller mundhule sygdom uafhængig af p16 status.	2 serier pembrolizumab 200 mg i.v. Q3W i den neoadjuverende fase samt 3 serier pembrolizumab 200 mg i.v. Q3W i kombination med (kemo)radioterapi (2 Gy per fraktion daglig i 30 fraktioner/2 Gy per fraktion daglig i 33 fraktioner + cisplatin 100 mg/m ² Q3W) efterfulgt af 12 serier pembrolizumab 200 mg i.v. Q3W i den adjuverende fase.	Post-operativ (kemo)radioterapi er baseret på en patologisk risikovurdering efter operationen: Lavrisiko: 2 Gy per fraktion daglig i 30 fraktioner Højrisiko: 2 Gy per fraktion daglig i 33 fraktioner + cisplatin 100 mg/m ² Q3W i 3 serier	<u>Primære effektmål</u> Hændelsesfri-overlevelse (event-free survival, EFS) er defineret som tiden fra randomisering til radiografisk bekræftet progression i den neoadjuverende fase, som forhindrede operation samt lokal eller distant progression/tilbagefald bekræftet billeddiagnostisk eller ved biopsi samt død af enhver årsag som første hændelse, hvad end der opstod først. EFS-data er fra den første interimanalyse med <i>data cut-off</i> d. 25. juli 2024 og median opfølgningstid i CPS≥1-populationen på 30,0 måneder (0,5–60,6) i pembrolizumab+SOC-gruppen og 23,4 måneder (0,5–60,5) i SOC-gruppen. <u>Sekundære effektmål</u> De sekundære effektmål er fra den første interimanalyse med median opfølgningstid angivet ovenfor. Samlet overlevelse (OS) defineret som tiden fra randomisering til død af enhver årsag. Major pathological response (MPR) defineret som ≤10% tilbageværende kræftceller i den resecerede primærtumor eller resecerede lymfeknuder efter operation.



Patologisk komplet respons (pCR) defineret som ingen tilbageværende kræftceller i den resecerede primærtumor eller resecerede lymfeknuder efter operation

Uønskede hændelser (AE)

Behandlingsrelaterede uønskede hændelser af enhver grad

Afbrydelse af studiedeltagelse som følge af uønskede hændelser (AE)



6.1.2 Sammenlignelighed af studier

NA

6.1.2.1 Sammenlignelighed af patienter på tværs af studier

Baselinekarakteristika for alle patienter i KN689 findes i Tabel 9. Baselinekarakteristika for CPS $\geq$ 1-populationen findes i Appendix A.

Tabel 9. Patienternes baselinekarakteristika [21]

	KEYNOTE-689	
	Pembrolizuma + SOC (n=363)	SOC (n=351)
Alder, år (<i>range</i>)		
Median alder	60,0 (29; 82)	61,0 (22; 87)
Køn, n (%)		
Mænd	286 (78,8)	277 (78,9)
ECOG performance-status, n (%)		
0	199 (54,8)	209 (59,5)
Geografisk region, n (%)		
Nordamerika	64 (17,6)	49 (14,0)
EU	138 (38,0)	145 (41,3)
Resten af verden	161 (44,4)	157 (44,7)
Race/Etnicitet, n (%)		
Hvid	284 (78,2)	270 (76,9)
Asiatisk	51 (14,0)	44 (12,5)
Sort	9 (2,5)	9 (2,6)
Flere	9 (2,5)	20 (5,7)
Andre/Manglende	10 (2,8)	8 (2,3)
Primær tumorsite, n (%)		
Nederste del af svælget	28 (7,7)	26 (7,4)
Strube	81 (22,3)	73 (20,8)
Mundhule	219 (60,3)	213 (60,7)
Mundsvælg	35 (9,6)	38 (10,8)
Manglende	0	1 (0,3)
HPV-status, n (%) *		
Positiv	12 (3,3)	15 (4,3)
Negativ	351 (96,7)	335 (95,4)
Manglende	0	1 (0,3)
PD-L1-status, n (%) #		
TPS $\geq$ 50%	103 (28,4)	107 (30,5)
CPS $\geq$ 10	234 (64,5)	231 (65,8)
CPS $\geq$ 1	347 (95,6)	335 (95,4)
CPS<1	13 (3,6)	14 (4,0)
Manglende	3 (0,8)	2 (0,6)
Rygning, n (%)		



Nuværende/tidligere	293 (80,7)	267 (76,1)
Manglende	6 (1,7)	3 (0,9)
Alkoholforbrug, n (%)		
Ja	250 (68,9)	238 (67,8)
Manglende	6 (1,7)	3 (0,9)

**Human Papillomavirus* (HPV) blev bestemt ved lokal test for deltagere med kræft i mundsvælget i henhold til p16 immunhistokemisk analyse.

#PD-L1-status blev analyseret med enten *Tumor Proportion Score* (TPS, defineret som procentdelen af tumorceller med membranøs PD-L1-farvning) eller *Combined Positive Score* (CPS, defineret som antallet af PD-L1-farvede celler, herunder tumorceller, lymfocytter og makrofager, divideret med det samlede antal levedygtige tumorceller, ganget med 100)

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

Den publicerede information om danske patienter med lokal-avanceret hoved-halskræft er yderst sparsom. Årsrapporten fra DAHANCA indeholder ikke information om alder og fordeling af køn. Fra det kliniske fase 2-studie DAHANCA 18, der inkluderer danske patienter 2007 - 2010 med lokal-avanceret hoved-halskræft ses det, at medianalderen var 57 år (31; 82), og fordelingen mellem køn var 78% mænd og 22% kvinder [12].

Kræftens Bekæmpelse oplyser, at der i perioden 2021-2023 i gennemsnit var 152 mænd og 94 kvinder om året, som fik diagnosen kræft i mundhulen. Der var 194 mænd og 41 kvinder, der fik diagnosen kræft i struben, og for kræft i svælget var dette tal 215 mænd og 86 kvinder [1]. Dette giver en kønsfordeling totalt på 72% mænd og 28% kvinder.

Patienterne i KEYNOTE-689 har en median alder på 60 år (22; 87) og har derfor en sammenlignelig alder med den danske population med en medianalder på 57 år. Desuden er fordelingen af mænd og kvinder i studiet også sammenlignelig med den danske patientpopulation.

Mht. tumorlokalisering var fordelingen i studiet 10,2% mundsvælg, 60,5% mundhule, 21,6% strube og 7,6% nederste del af svælget. Der er ikke data på fordelingen af tumorlokalisering for de danske patienter, der ville være kandidater til studiet. Men det vides fra de danske retningslinjer, at det overvejende er patienter med lokal-avancerede planocellulære tumorer i mundhulen, der vil være kandidater til operation og dermed kandidater til KEYNOTE-689 behandlingsregimet.

Mht. HPV-status blev det analyseret lokalt i tumorer i mundsvælget ved immunhistokemisk farvning for p16. Andelen af HPV-positive patienter i studiet er 27 (3,8%) ud af de inkluderede patienter totalt, hvilket svarer til 37% af patienter med mundsvælgstumorer er HPV-positive. Fra DAHANCA-19 studiet ved vi, at ud af alle patienter med stadie III-IV planocellulære tumorer i mundsvælget (OPSCC) er 75,6% p16-positive [24]. Det vil sige, at andelen af patienter med OPSCC, der er positiv for p16 er lavere i studiet end i den danske patient population. Da patienter med OPSCC udgør en forholdsvis lille del af den samlede patientpopulation i KEYNOTE-689-studiet, vurderes det ikke at have betydning for data.



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

	Værdi i dansk population [12]	Værdi anvendt i sundhedsøkonomisk model (reference)
Alder	57 år	NA
Køn	78% mænd	NA

Efterfølgende behandlinger

Som det ses i Tabel III var det totale antal patienter, der modtog efterfølgende behandlinger ligeligt fordelt i de to grupper (pembro+SOC: 87 vs SOC: 91). Både i pembrolizumab+SOC-gruppen og i SOC-gruppen var de to hyppigste efterfølgende behandlinger, systemisk behandling alene (pembro+SOC: 33,3% vs SOC: 49,5%) og systemisk behandling + radioterapi (pembro+SOC: 34,5% vs SOC: 30,8%). Som det også ses, er der flere patienter i SOC-gruppen, der modtager systemisk behandling alene, mens der er flere patienter i pembro+SOC-gruppen, der efterfølgende modtager kirurgi alene eller radioterapi alene. Information om efterfølgende behandling fordelt på linje af behandling findes i Appendix M.

Tabel III - Deltagere med efterfølgende kræftbehandling fordelt på behandlingstype [19]

<i>Intention-to-treat population (ITT)</i>	Pembrolizumab + SOC (n =87)	SOC (n=91)
N (%)		
Post-studie kirurgi alene	4 (4,6)	5 (5,5)
Post-studie radioterapi alene	13 (14,9)	8 (8,8)
Post-studie systemisk behandling alene	29 (33,3)	45 (49,5)
Post-studie systemisk behandling med kirurgi	7 (8,0)	2 (2,2)
Post-studie systemisk behandling med radioterapi	30 (34,5)	28 (30,8)
Post-studie systemisk behandling med radioterapi og kirurgi	4 (4,6)	3 (3,3)

6.1.4 Effekt – resultater fra KEYNOTE-689

En gennemgang af årsagerne til ikke-færdiggjort behandling samt resultaterne for de vigtigste effekt-endepunkter kan findes herunder. Data er fra den første interimanalyse med data *cut-off* d. 25. juli 2024.

Årsager til ikke-færdiggjort behandling

Tabel IV fra KEYNOTE-689 viser, at i pembrolizumab+SOC-gruppen påbegyndte 360 ud af 363 patienter den neoadjuverende behandling, hvilket svarer til 99,2%.



Der var 19 patienter (5,3%), der afbrød den neoadjuverende behandling i pembrolizumab+SOC-gruppen, men som stadig kunne modtage kirurgi eller adjuverende behandling. De typiske årsager inkluderer bivirkninger (6 patienter), klinisk progression (4 patienter), progressiv sygdom og patientens eget ønske. Der var 30 patienter i pembrolizumab+SOC-gruppen, der afbrød studiet inden kirurgi, og som enten havde gennemført eller afbrudt den neoadjuverende behandling. De hyppigste årsager hertil var progressiv sygdom, tilbagekaldelse af patientens samtykke samt bivirkninger.

Der var lige stor andel af patienter i hver gruppe, der påbegyndte kirurgi med 322 patienter (88,7%) i pembrolizumab+SOC-gruppen og 308 (87,8%) i SOC-gruppen. Der blev foretaget en patologisk risikovurdering efter kirurgi. Den viste, at hos 32,5% af patienterne i pembrolizumab+SOC-gruppen fandtes der høj-risikofaktorer for tilbagefald (tilstedeværelse af positive resektionsrande (<1 mm) eller *extranodal extension*), mens dette var tilfældet for 44,4% i SOC-gruppen. Ved samme vurdering var der ligeledes flere patienter i pembrolizumab+SOC-gruppen, der blev vurderet til at være i lav-risiko for tilbagefald sammenlignet med SOC-gruppen. Neoadjuverende behandling med 2 serier pembrolizumab betyder dermed, at færre patienter ender i gruppen i høj-risiko for tilbagefald sammenlignet med nuværende standardbehandling, hvilket yderligere medfører en nedskalering af den postoperative behandling.

Der var henholdsvis 275 patienter i pembrolizumab+SOC-gruppen og 275 patienter i SOC-gruppen, der startede adjuverende behandling. Af disse var der henholdsvis 155 (56,4%) i pembrolizumab+SOC-gruppen og 261 (94,9%) i SOC-gruppen, der gennemførte den adjuverende behandling.

Antallet af patienter, som afbrød den adjuverende behandling var 109 (39,6%) i pembrolizumab+SOC-gruppen og 14 (5,1%) i SOC-gruppen. Bivirkninger var den hyppigste årsag til afbrydelse af den adjuverende behandling og var tilfældet for 52 patienter (18,9%) i pembrolizumab+SOC-gruppen og 5 patienter (1,8%) i SOC-gruppen. I alt var der 194 patienter (53,9%), der afbrød studiebehandlingen i pembrolizumab+SOC-gruppen og 55 patienter i SOC-gruppen (17,4%). Dette tal skal ses i lyset af, at behandlingslængden var tre gange så lang i pembrolizumab+SOC-gruppen sammenlignet med SOC-gruppen, hvilket reflekterer studiedesignet. Den totale mediane behandlingslængde var i pembrolizumab+SOC-gruppen 9,1 mdr. (0,03 – 22,3), mens den i SOC-gruppen var 2,9 mdr. (0,03 – 7,2) [21].

Generelt viser disse data på, at to serier neoadjuverende pembrolizumab ikke forhindrede patienterne i studiet i at modtage standardbehandlingen bestående af kirurgi og adjuverende (kemo)radioterapi.

Tabel IV - Disposition af patienter i KEYNOTE-689 [19] [22]

Intention-to-treat population (ITT)	Pembrolizumab + SOC	SOC
N (%)	N =363	n = 351



Randomiseret men ikke behandlet*	3	35
Bivirkning	0	4
Klinisk progression	0	6
Lægens beslutning	1	4
Brud på protokollen	0	1
Randomiseret ved en fejl	0	1
Tilbagekaldelse af patientens samtykke	2	19
Status for neoadjuverende behandling		
Påbegyndt	360	2**
Gennemført	341 (94,7%)	1 (0,3%)
Afbrudt neoadjuverende behandling (kan have modtaget adjuverende behandling og/eller kirurgi)	19 (5,3%)	0 (0,0%)
Bivirkning	6 (1,7%)	0 (0,0%)
Klinisk progression	4 (1,1%)	0 (0,0%)
Mistet opfølgning	2 (0,6%)	0 (0,0%)
Lægens beslutning	1 (0,3%)	0 (0,0%)
Progressiv sygdom	3 (0,8%)	0 (0,0%)
Tilbagekaldelse af patientens samtykke	3 (0,8%)	0 (0,0%)
Afbrudt alt behandling før kirurgi (gennemført eller afbrudt neoadjuverende behandling)	30 (8,3%)	0 (0,0%)
Bivirkning	4 (1,1%)	0 (0,0%)
Mistet til opfølgning	1 (0,3%)	0 (0,0%)
Kræftbehandling – ikke som en del af studiet	1 (0,3%)	0 (0,0%)
Lægens beslutning	2 (0,6%)	0 (0,0%)
Progressiv sygdom	15 (4,1%)	0 (0,0%)
Tilbagekaldelse af patientens samtykke	7 (0,8%)	0 (0,0%)
Status ikke registreret	0 (0,0%)	2 (100%)
Status for kirurgi		
Påbegyndt	322 (88,7%)	308 (87,8%)
Gennemført	321 (99,7%)	308 (100%)
Afbrudt	1 (0,3%)	0 (0,0%)
Tumor vurderet som kirurgisk ikke-resektabel	1 (0,3%)	0 (0,0%)
Patologisk risikovurdering efter kirurgi foretaget ved BIPR, n (%)		
Høj-risikofaktorer for tilbagefald tilstede***		



Lav risiko for tilbagefald (ingen høj-risikofaktorer tilstede)	118 (32,5%)	156 (44,4%)
Manglende vurdering	196 (54,0%)	148 (42,2%)
	49 (13,5%)	47 (13,4%)
Status for adjuverende behandling		
Påbegyndt	275 (75,8%)	275 (78,3%)
Gennemført	155 (56,4%)	261 (94,9%)
Modtaget adjuverende behandling uden kirurgi****	8 (2,2%)	8 (2,3%)
Bivirkninger	1 (0,3%)	1 (0,3%)
Lægens beslutning	2 (0,6%)	2 (0,6%)
Tumor fundet at være ikke-resektabel	2 (0,6%)	0 (0,0%)
Tilbagekaldelse af patientens samtykke	3 (0,8%)	5 (1,4%)
Afbrudt	109 (39,6%)	14 (5,1%)
Bivirkning	52 (18,9%)	5 (1,8%)
<i>Forbundet med COVID-19</i>	1 (0,4%)	0 (0,0%)
Klinisk progression	1 (0,4%)	0 (0,0%)
Manglende overholdelse af studiedosis	1 (0,4%)	1 (0,4%)
Kræftbehandling – ikke som en del af studiet	2 (0,7%)	2 (0,7%)
Lægens beslutning	5 (1,8%)	0 (0,0%)
<i>Forbundet med COVID-19</i>	1 (0,4%)	0 (0,0%)
Progressiv sygdom	36 (13,1%)	3 (1,1%)
Tilbagekaldelse af patientens samtykke	12 (4,4%)	3 (1,1%)
Deltagere i gang/aktivt i behandling	11 (4,0%)	0 (0,0%)
Status for studiebehandling (samlet)		
Påbegyndt	360	316
Gennemført	155 (43,1%)	261 (82,6%)
Afbrudt	194 (53,9%)	55 (17,4%)
Bivirkning	65 (18,1%)	16 (5,1%)
<i>Forbundet med COVID-19</i>	2 (0,6%)	0 (0,0%)
Klinisk progression	3 (0,8%)	1 (0,3%)
<i>Lost to follow-up</i>	1 (0,3%)	0 (0,0%)
Manglende overholdelse af studiedosis	2 (0,6%)	3 (0,9%)
Kræftbehandling – ikke som en del af studiet	4 (1,1%)	3 (0,9%)
Lægens beslutning	13 (3,6%)	9 (2,8%)



<i>Forbundet med COVID-19</i>	2 (0,6%)	0 (0,0%)
Progressiv sygdom	79 (21,9%)	10 (3,2%)
Tilbagekaldelse af patientens samtykke	27 (7,5%)	13 (4,1%)

Deltagere i gang/aktivt i behandling	11 (3,1%)	0 (0,0%)
Status for studiet		
Afbrudt	123 (33,9%)	146 (41,6%)
Død	109 (30,0%)	127 (36,2%)
Forbundet med COVID-19	2 (0,6%)	4 (1,1%)
Mistet til opfølgning	2 (0,6%)	3 (0,9%)
Tilbagekaldelse af patientens samtykke	12 (3,3%)	16 (4,6%)
<i>COVID-19-association non-specified,</i> <i>efterfølgende død</i>	4 (1,1%)	4 (1,1%)
Deltagere i gang/aktivt i forsøget	240 (66,1%)	205 (58,4%)

*hverken systemisk behandling eller kirurgi.

**2 patienter i SOC-gruppen modtog ved en fejl neoadjuverende pembrolizumab (protokolafvigelse). Begge patienter er inkluderet i SOC-gruppen i *intention-to-treat* (ITT)-populationen og én af patienterne er inkluderet i pembrolizumab+SOC-gruppen i *as-treated* populationen.

***Høj risiko for tilbagefald efter kirurgi er defineret som tilstedeværelse af positive resektionsrande (<1 mm) eller *extranodal extension*

****Deltagere i SOC-gruppen i denne kategori kunne modtage radioterapi ± cisplatin. Deltagere i pembrolizumab+SOC-gruppen kunne modtage pembrolizumab ± radioterapi ± cisplatin.

BIPR = *Blinded Independent Pathological Review*

Ved introduktion af perioperativ behandling kan der være en bekymring for, at progression og/eller komplikationer under den neoadjuverende del af behandlingen forsinker eller reducerer sandsynligheden for succesfuld kirurgisk behandling. Derfor er en række deskriptive kirurgiske effektmål beskrevet i Tabel V, hvor kirurgiske og postoperative data mellem pembrolizumab+SOC-gruppen (N=323) og SOC-gruppen (N=307) sammenlignes.

Baseret på nedenstående data tyder det ikke på, at neoadjuverende pembrolizumab påvirker kirurgisk praksis i negativ retning. Faktisk blev komplet resektion (R0) opnået hos numerisk flere i pembrolizumab+SOC-gruppen (88,9%) end i SOC-gruppen (85%), mens ukomplet resektion (R2) var lidt hyppigere i SOC-gruppen (4,2%) sammenlignet med pembrolizumab+SOC-gruppen (1,5%). I begge grupper blev størstedelen af kirurgien udført i læbe og mundhule (60,1% og 62,2%), mens færre fik strube- (22,0% og 21,5%) og svælg-kirurgi (18,3% og 16,3%). Den mediane tid fra afslutning af neoadjuverende behandling til kirurgi for pembrolizumab+SOC-gruppen var 3 uger sammenlignet med den mediane tid fra randomisering til kirurgi som var 2 uger for SOC-gruppen. Størstedelen af patienter i begge grupper undergik kirurgi indenfor 4 uger efter afslutning af



neoadjuverende behandling. Forsinkelse af kirurgi forekom lidt hyppigere i pembrolizumab+SOC-gruppen (11,8%) end i SOC-gruppen (3,3%), hvor potentielle bivirkninger (*adverse reactions*) og planlægningsændringer var de mest almindelige årsager.

Tiden fra kirurgi til første adjuverende behandling var sammenlignelig mellem de to grupper med en median-tid på 6,1 uger i pembrolizumab+SOC-gruppen og 6,3 uger for SOC-gruppen. Udskrivning efter operation tog 17 dage (median) i begge grupper.

Postoperativ adjuverende behandling med både cisplatin og radioterapi blev givet til 31,0% i pembrolizumab+SOC-gruppen og 43,0% i SOC-gruppen. Som beskrevet tidligere viser dette, at 2 serier neoadjuverende pembrolizumab betyder, at færre patienter vurderes til at være i højrisiko for tilbagefald efter kirurgi og færre skal dermed skal behandles med både cisplatin og radioterapi adjuverende. Adjuverende radioterapi blev givet til størstedelen i begge grupper (82,4% vs. 87,0%).

Samlet set viser data, at samme andel af patienter i pembrolizumab+SOC-gruppen gennemgår kirurgi og starter adjuverende behandling sammenlignet med SOC-gruppen. Der ses lidt flere forsinkelser i pembrolizumab+SOC-gruppen end i SOC-gruppen men sammenlignelige resultater for resektion og udskrivning.

Tabel V - Sammendrag af kirurgi (alle patienter, der undergik kirurgi) [19]

Deltagere der fik foretaget kirurgi (<i>as-treated population</i>)*	Pembrolizumab+SOC N=323	SOC N=307
Kirurgisk procedure		
Kirurgi i læbe og mundhule	194 (60,1%)	191 (62,2%)
Strube-kirurgi	71 (22,0%)	66 (21,5%)
Svælg-kirurgi	59 (18,3%)	50 (16,3%)
Kirurgisk resultat		
Komplet resektion – R0	287 (88,9%)	261 (85,0%)
Inkomplet resektion — R1	30 (9,3%)	32 (10,4%)
Inkomplet resektion — R2	5 (1,5%)	13 (4,2%)
Påbegyndt resektion	1 (0,3%)	0 (0,0%)
Ukendt	0 (0,0%)	1 (0,3%)
Tid fra start af neoadjuverende behandling** til kirurgi (uger)		
< 4 uger	12 (3,7%)	265 (86,3%)
4 til < 5 uger	47 (14,6%)	27 (8,8%)



5 til < 6 uger	92 (28,5%)	11 (3,6%)
≥ 6 uger	172 (53,3%)	4 (1,3%)
Deltagere med data	323	307
Median (<i>range</i>)	6,0 uger (0,3 - 16,1)	1,9 uger (0,3 - 10,4)

Tid fra afslutning af neoadjuverende behandling** til kirurgi (uger)

< 4 uger	249 (77,1%)	265 (86,3%)
4 til < 5 uger	45 (13,9%)	27 (8,8%)
5 til < 6 uger	17 (5,3%)	11 (3,6%)
≥ 6 uger	12 (3,7%)	4 (1,3%)
Deltagere med data	323	307
Median (<i>range</i>)	3,0 uger (0,3- 12,9)	2,0 uger (0,3 - 10,4)

Tid fra kirurgi til første adjuverende behandling (uger)

Deltagere med data	267	267
Median (<i>range</i>)	6,1 (1,7 - 17,0)	6,3 (3,1 - 24,7)

Dage indlagt på hospital fra kirurgi til udskrivelse (dage)

Deltagere med data	322	307
Median (<i>range</i>)	17 (2 – 140)	17 (1 – 114)

Forsinkelse i kirurgi***

Ja	38 (11,8%)	10 (3,3%)
<i>Adverse experience****</i>	11 (3,4%)	1 (0,3%)
Ændring i planlægning	9 (2,8%)	2 (0,7%)
Patienten <i>non-compliant</i>	1 (0,3%)	4 (1,3%)
Andet på grund af COVID-19	4 (1,2%)	2 (0,7%)
Andet ikke på grund af COVID-19	13 (4,0%)	1 (0,3%)
Nej	285 (88,2%)	297 (96,7%)

Postoperativ adjuverende CRT/RT

Med kirurgi i studiet og adjuverende CRT	100 (31,0%)	132 (43,0%)
--	-------------	-------------



Med kirurgi i studiet og adjuverende RT	266 (82,4%)	267 (87,0%)
---	-------------	-------------

* Én deltager, der blev randomiseret til SOC-gruppen, modtog 2 serier neoadjuverende pembrolizumab ved en fejl, gennemgik kirurgi og stoppede derefter studiebehandlingen uden adjuverende behandling; denne deltager er inkluderet i pembrolizumab+SOC-gruppen i *as-treated* population og i SOC-gruppen i *intention-to-treat* (ITT)-populationen.

**For patienter, der ikke modtog neoadjuverende behandling, er tiden fra randomisering til kirurgi angivet

***Kirurgi var planlagt til at finde sted inden for 6 uger (± 10 dage) efter randomisering for pembrolizumab+SOC-gruppen og inden for 4 uger (± 10 dage) efter randomisering for SOC-gruppen; kirurgi uden for denne tidsramme blev betragtet som forsinket.

**** En *adverse experience* er en potentiel behandlingsrelateret-bivirkning, der har forsinket kirurgi.

Som det ses i Tabel VI forårsagede neoadjuverende behandling ikke en forsinkelse i opstart af adjuverende behandling.

Tabel VI - Kumulativt antal deltagere, som påbegyndte adjuverende behandling efter kirurgi, per uge* [22]

Uger efter operation N (%)	Pembrolizumab+SOC (N = 267)	SOC (N = 267)
≤6	124 (46,4%)	93 (34,8%)
≤7	199 (74,5%)	172 (64,4%)
≤8	219 (82,0%)	205 (76,8%)
≤9	242 (90,6%)	233 (87,3%)
≤10	253 (94,8%)	242 (90,6%)

*alle randomiserede deltagere, som gennemgik operation og modtog adjuverende behandling. I pembrolizumab+SOC-gruppen var det planlagt, at adjuverende pembrolizumab skulle starte samtidig med postoperativ radioterapi eller kemoradioterapi.

I Tabel VII ses antal og årsag til at patienter i begge grupper, der ikke modtog adjuverende behandling, både opgjort på alle randomiserede patienter samt på de patienter, der undergik kirurgi. Den hyppigste årsag til manglende adjuverende behandling i pembrolizumab+SOC-gruppen var progressiv sygdom (48,9%), efterfulgt af tilbagetrækning af samtykke (17,0%) og bivirkninger (14,8%). I SOC-gruppen var der 35 patienter (46,3%) der blev randomiseret men ikke behandlet, som beskrevet tidligere. De hyppigste årsager til ikke at modtage adjuverende behandling var patientens tilbagekaldelse af samtykke (13,2%), bivirkninger (14,5%), lægens beslutning (11,8%) og progressiv sygdom (9,2%)

Blandt patienter, der blev opereret, men ikke modtog adjuverende behandling, var den hyppigste årsag til manglende adjuverende behandling i pembrolizumab+SOC-gruppen progressiv sygdom (50,0%) efterfulgt af bivirkninger hos 16,7%. Derudover var de hyppigste årsager til ikke at modtage adjuverende behandling i SOC-gruppen (af patienter der undergik kirurgi) bivirkninger (26,8%), lægelig beslutning (22%), progressiv sygdom (17,1%), og tilbagekaldelse af patientens samtykke (24,4%).

Tabel VII - Årsager til afbrydelse af studiet inden adjuverende behandling

Alle randomiserede patienter, der ikke modtog adjuverende behandling [22]



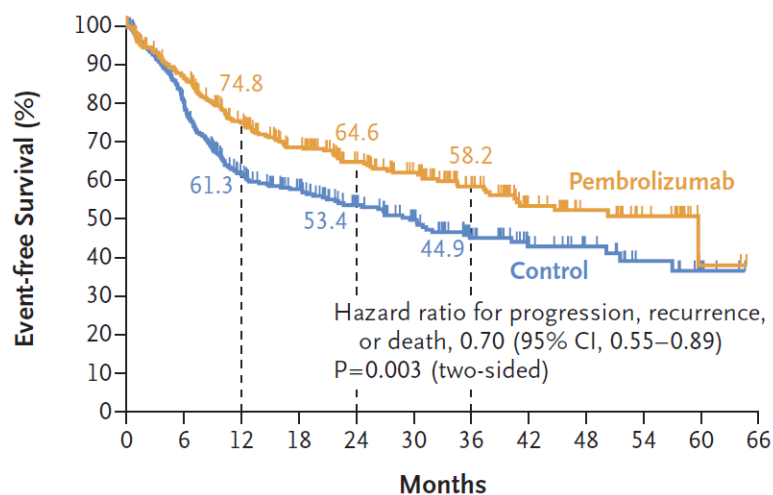
N (%)	Pembrolizumab+SOC (N = 88)	SOC (N = 76)
Randomiseret, ikke behandlet*	3 (3,4%)	35 (46,1%)
Bivirkning	13 (14,8%)	11 (14,5%)
Associeret med COVID-19	1 (1,1%)	0 (0,0%)
Klinisk progression	2 (2,3%)	1 (1,3%)
Manglende opfølgning	1 (1,1%)	0 (0,0%)
Manglende overholdelse af studiemedicin	1 (1,1%)	2 (2,6%)
Ikke-studie onkologisk behandling	2 (2,3%)	1 (1,3%)
Lægelig beslutning	8 (9,1%)	9 (11,8%)
Associeret med COVID-19	1 (1,1%)	0 (0,0%)
Progressiv sygdom	43 (48,9%)	7 (9,2%)
Tilbagekaldelse af patientens samtykke	15 (17,0%)	10 (13,2%)
Patienter, der undergik kirurgi, men som ikke modtog adjuverende behandling [19]		
N (%)	Pembrolizumab+SOC (N = 54)	SOC (N = 41)
Bivirkning	9 (16,7%)	11 (26,8%)
Klinisk progression	2 (3,7%)	1 (2,4%)
Manglende overholdelse af studiedrug	1 (1,9%)	2 (4,9%)
Ikke-studie onkologisk behandling	1 (1,9%)	1 (2,4%)
Lægelig beslutning	6 (11,1%)	9 (22,0%)
Progressiv sygdom	27 (50,0%)	7 (17,1%)
Tilbagekaldelse af patientens samtykke	8 (14,8%)	10 (24,4%)

*hverken systemisk behandling eller kirurgi



Hændelsesfri overlevelse i CPS≥1 - populationen

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

Figure II - Kaplan-Meier kurve af EFS i CPS≥1 population [21]

Fra interimanalyse 1 med data cut-off d. 25. juli 2024

Tabel VIII - Analyse af EFS i CPS≥1 populationen [19]

	Pembrolizumab+S OC (n = 347)	SOC (n = 335)	Absolut forskel i EFS rater
Antal events (%)	128 (36,9%)	156 (46,6%)	
Dødsfald (%)	63 (18,2%)	62 (18,5%)	
Fjernmetastaser (%)	24 (6,9%)	51 (15,2%)	
Lokal og fjernmetastaser (%)	4 (1,2%)	6 (1,8%)	
Lokal progressiv sygdom/recidiv (%)	37 (10,7%)	37 (11,0%)	
Median EFS (95% CI)	59,7 mdr. (95% CI: 37,9; NR)	29,6 mdr. (95% CI: 19,5; 41,9)	
HR for EFS (95% CI)	0,70 (95% CI: 0,55; 0,89)		
p-værdi	p=0,00140		
EFS-rater i % (95% CI)			
- 12 mdr.	74,8% (69,6; 79,2)	61,3% (55,5; 66,5)	13,5%
- 24 mdr.	64,6% (58,8; 69,8)	53,4% (47,4; 59,1)	11,2%
- 36 mdr.	58,2% (51,9; 64,0)	44,9% (38,4; 51,2)	13,3%

Fra interimanalyse 1 med data cut-off d. 25. juli 2024



Hændelsesfri overlevelse (*event-free survival*, EFS) blev vurderet af BICR ud fra kriterier i RECIST version 1.1. Hændelsesfri overlevelse blev defineret som tiden fra randomisering til radiografisk sygdomsprogression under den neoadjuverende fase, der forhindrer kirurgi, lokal eller fjern progression eller recidiv på billeddiagnostik eller biopsi, eller død af enhver årsag [21]. I pembrolizumab+SOC-gruppen blev den første billeddiagnostiske vurdering på studiet udført efter afslutningen af 2 serier neoadjuverende pembrolizumab, cirka 6 uger efter randomisering (og før operationen). Billeddiagnostik ved screening fungerede som præoperativ skanning i kontrolgruppen. Hvis der gik mere end 14 dage mellem den præoperative skanning og operationen i én af grupperne, skulle billeddiagnostikken gentages. Efter operationen blev der foretaget billeddiagnostik 12 uger efter sidste dosis adjuverende kemoradioterapi, derefter hver 3. måned frem til slutningen af år 3, og hver 6. måned frem til slutningen af år 5 [22].

Ved den første interimanalyse resulterede behandling med pembrolizumab+SOC i en statistisk signifikant og klinisk relevant forbedring af hændelsesfri overlevelse sammenlignet med SOC med en Hazard Ratio (HR) på 0,70 (95% CI: 0,55; 0,89), $p=0,0034$ (Figure II og Tabel VIII). Det vil sige, at der er en reduktion i risikoen for død, recidiv som fjernmetastaser eller lokalrecidiv på 30% ved at tillægge neoadjuverende og adjuverende pembrolizumab til nuværende standardbehandling. Median EFS var længere i pembrolizumab+SOC-gruppen sammenlignet med SOC-gruppen (59,7 mdr. (95% CI: 37,9; NR) vs. 29,6 mdr. (95% CI: 19,5; 41,9)). Ved 12 måneder var den estimerede EFS-rate for pembrolizumab+SOC-gruppen 74,8% (95% CI: 69,6; 79,2) og 61,3% (95% CI: 55,5; 66,5) for SOC-gruppen, og dermed var der en absolut forskel i EFS-raterne på 13,5%-point. Kurverne fortsætter herefter med at være adskilt til fordel for pembrolizumab, og ved 36 måneder ses i pembrolizumab+SOC-gruppen en estimeret EFS-rate på 58,2% (95% CI: 51,9; 64,0), mens der i SOC-gruppen var en EFS-rate på 44,9% (95% CI: 38,4; 51,2). Se Figure II og Tabel VIII.

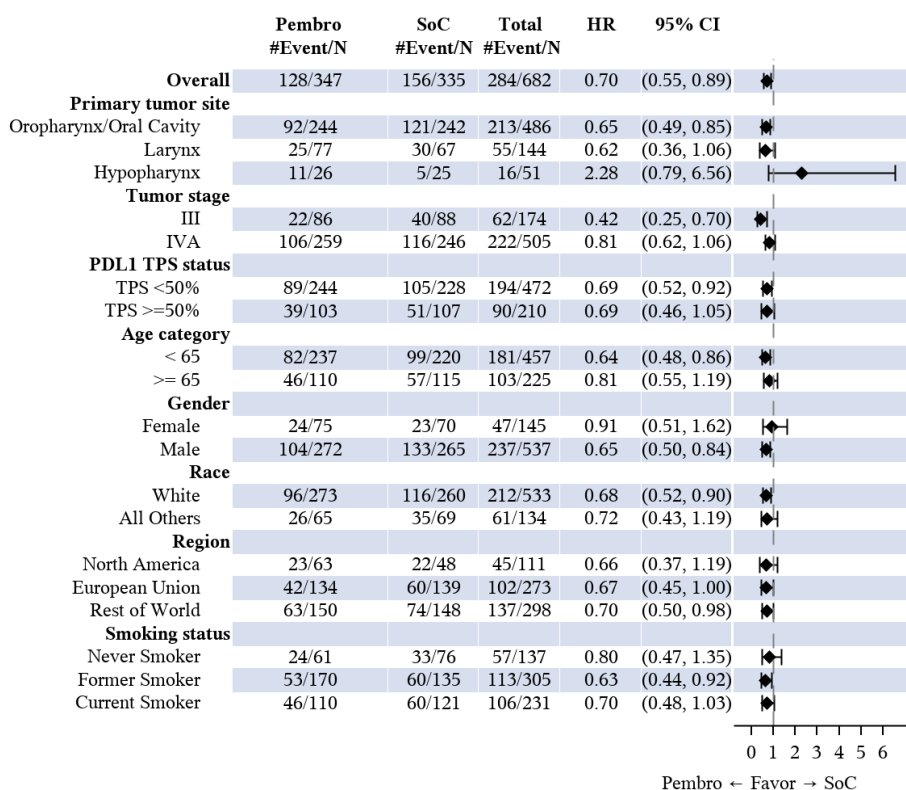


Figure III - EFS i præ-definerede subgrupper i CPS≥1 population [19]

Fra interimanalyse 1 med data cut-off d. 25. juli 2024

Som det ses i Figure III er behandling med pembrolizumab+SOC fordelagtig i forhold til SOC for så vidt angår EFS på tværs af de præ-definerede subgrupper [19].

Patologisk respons i CPS≥1 populationen

Tabel IX - Analyse af *major pathological response* baseret på BIPR-vurdering (CPS≥1-populationen) [21]

	Pembrolizumab + SOC (n=347)	SOC (n=335)
MPR, n (%)	34 (9,8%)	0
Estimeret forskel (95% CI)	9,8%-point (7,0; 13,3)	
p-værdi	<0,00001	
pCR, n (%)	11 (3,2%)	0
Estimeret forskel (95% CI)	3,1%-point (1,6; 5,6)	
p-værdi	NA	

MPR = *Major pathological response*

pCR = patologisk komplet respons

Fra interimanalyse 1 med data cut-off d. 25. juli 2024



Major pathological response (MPR) blev defineret som $\leq 10\%$ tilbageværende kræftceller i den resecerede primærtumor eller resecerede lymfeknuder efter operation. 34 patienter (9,8%) i CPS ≥ 1 -populationen opnåede MPR i pembrolizumab+SOC-gruppen. Ingen patienter i CPS ≥ 1 SOC-gruppen opnåede MPR. Det betyder, at der var en estimeret forskel på 9,8% (7,0; 13,3). Komplet patologisk respons (pCR) blev defineret som fravær af tilbageværende kræftceller i det fjernede primære tumorpræparat samt i alle undersøgte regionale lymfeknuder. Der var 11 patienter (3,2 %) i pembrolizumab+SOC-gruppen, der opnåede komplet respons. Det giver en estimeret forskel på 3,1% (1,6; 5,6) i sammenligning med SOC-gruppen, hvor ingen opnåede komplet respons [21]. Se Tabel IX

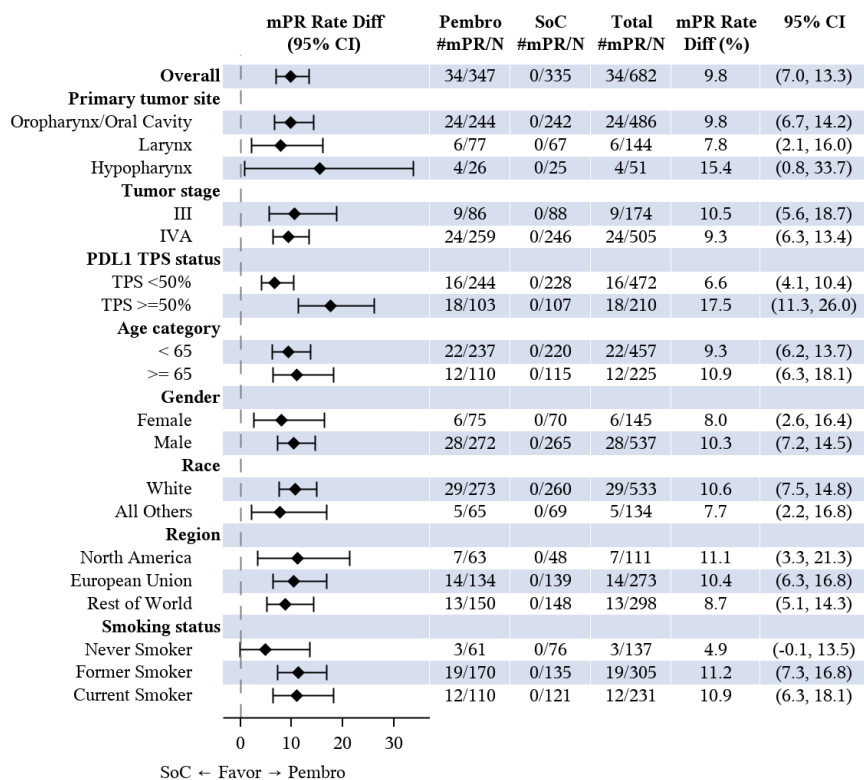


Figure IV - MPR i præ-definerede subgrupper i CPS ≥ 1 population [19]

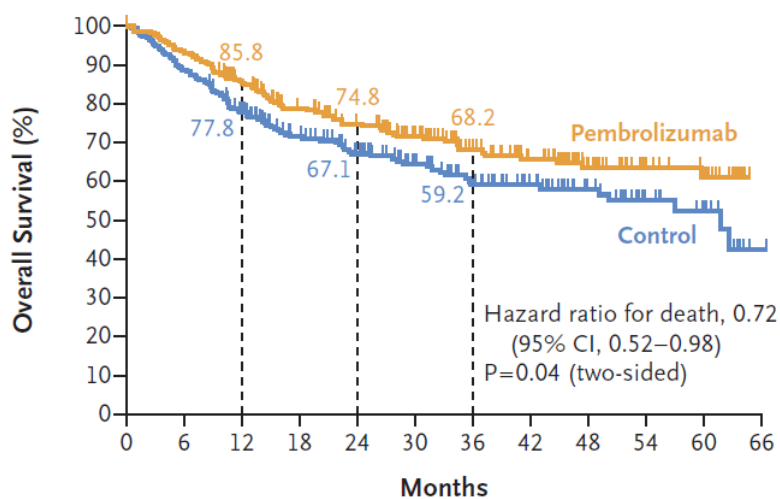
Fra interimanalyse 1 med data cut-off d. 25. juli 2024

Som det ses i Figure IV er behandling med pembrolizumab+SOC fordelagtig i forhold til SOC for så vidt angår MPR på tværs af de prædefinerede subgrupper



Samlet overlevelse

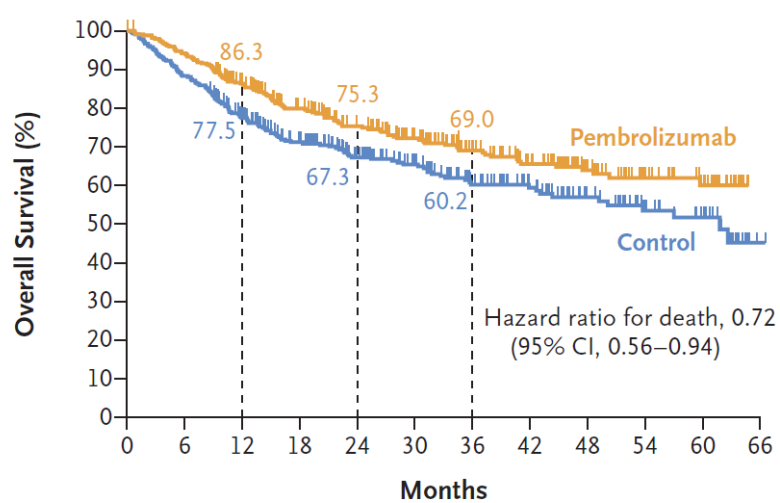
A CPS-10 Population



No. at Risk

Pembrolizumab	234	218	191	161	143	120	89	70	47	32	22	0
Control	231	205	173	142	113	91	74	56	40	25	17	1

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

Figure V - Kaplan-Meier kurve af OS i CPS $\geq$ 10-populationen (A) og i CPS $\geq$ 1-populationen (B) [21]

Fra interimanalyse 1 med data cut-off d. 25. juli 2024



Tabel X - Analyse af OS i CPS $\geq$ 1 populationen [19]

	Pembrolizumab+SOC (n = 347)	SOC (n = 335)	Absolut forskul i OS- rater
Antal events (%)	106 (30,5%)	128 (38,2%)	
Median OS (95% CI)	NR (95% CI: NR; NR)	61,8 mdr. (95% CI: 49,2; NR)	
HR for OS (95% CI)	0,72 (95% CI: 0,56; 0,94)		
p-værdi	p=0,00666		
OS-rater i % (95% CI)			
- 12 mdr.	86,3% (82,2; 89,5)	77,5% (72,6; 81,6)	8,8%
- 24 mdr.	75,3% (70,2; 79,7)	67,3% (61,7; 72,2)	8%
- 36 mdr.	69,0% (63,3; 74,0)	60,2% (54,1; 65,8)	8,8%

Fra interimanalyse 1 med data cut-off d. 25. juli 2024

Ifølge den statistiske analyseplan skulle en statistisk signifikant forbedring af samlet overlevelse først vises i CPS $\geq$ 10-gruppen, før der blev testet videre i henholdsvis CPS $\geq$ 1-populationen samt i hele studiepopulationen. Hazard ratioen for OS var i CPS $\geq$ 10-gruppen 0,72 (95% CI 0,52; 0,98), p=0,01793 (en-sidet p-værdi) [19]. Fordi den protokol-specificerede grænse for statistisk signifikans var p=0,0104, er forskellen i OS mellem de to grupper ikke statistisk signifikant. Derfor blev OS ikke formelt testet i de øvrige grupper. I den publicerede artikel af Uppaluri *et al* 2025 [21] er p-værdien opgivet som to-sidet (p=0,04) grundet krav fra tidsskriftet *The New England Journal of Medicine* [21].

I CPS $\geq$ 1 populationen fandtes der en HR på OS på 0,72 (95% CI: 0,56; 0,94), p=0,00666. Der var registreret dødsfald hos henholdsvis 106 patienter (30,5%) i pembrolizumab+SOC-gruppen og 128 patienter (38,2%) i SOC-gruppen [19]. Ved 12 måneder var den estimerede OS-rate for pembrolizumab+SOC-gruppen 86,3% (82,2; 89,5) og 77,5% (72,6; 81,6) for SOC-gruppen, og dermed var der en absolut forskel i OS-raterne på 8,8%-point. Kurverne fortsætter herefter med at være adskilt til fordel for pembrolizumab, og ved 24 måneder ses i pembrolizumab+SOC-gruppen en estimeret OS-rate på 75,3% (70,2; 79,7), mens der i SOC-gruppen var en OS-rate på 67,3% (61,7; 72,2), hvilket resulterer i en absolut forskel på OS-raterne ved 24 måneder på 8%-point. Ved 36 måneder var den absolutte forskel i OS-rater på 8,8 % med en OS-rate i pembrolizumab+SOC-gruppen på 69,0 (63,3; 74,0), mens den i SOC-gruppen var 60,2 (54,1; 65,8) [19] – se Tabel X. Som det ses i Figure V peger data på, at tilføjelsen af pembrolizumab til standardbehandling kan forbedre overlevelsen sammenlignet med standardbehandling, og analysen gentages ved næste protokol-specificerede interimanalyse. Som beskrevet tidligere viser et korrelationsstudie, at i studier der undersøger effekten af neoadjuverende og adjuverende behandlinger i patienter med resektabel lokalavanceret hoved-halskræft, findes en stærk korrelation mellem EFS og OS [20]. Dette betyder, at en effekt af en behandling på EFS sandsynligvis også vil resultere i en effekt på den samlede overlevelse. Det skal dog bemærkes, at ingen af studierne inkluderede immun-onkologisk behandling.



Test for proportional hazards

Antagelserne om *proportional hazards* for OS og EFS blev vurderet ved *Grambsch and Therneau* test samt visuel inspektion af log-hazard ratio kurverne.

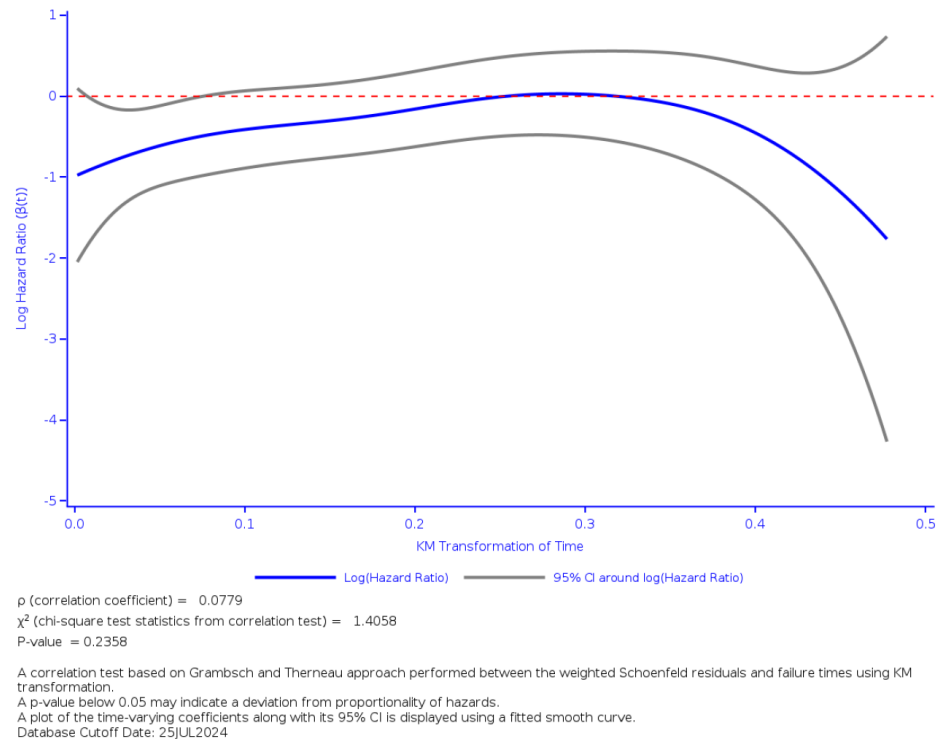


Figure VI - Test for proportional hazards (OS)

Baseret på den visuelle inspektion af Figure VI og p-værdien på 0,2358 er der ikke noget der tyder på, at antagelsen om *proportional hazards* for OS bør afvises.

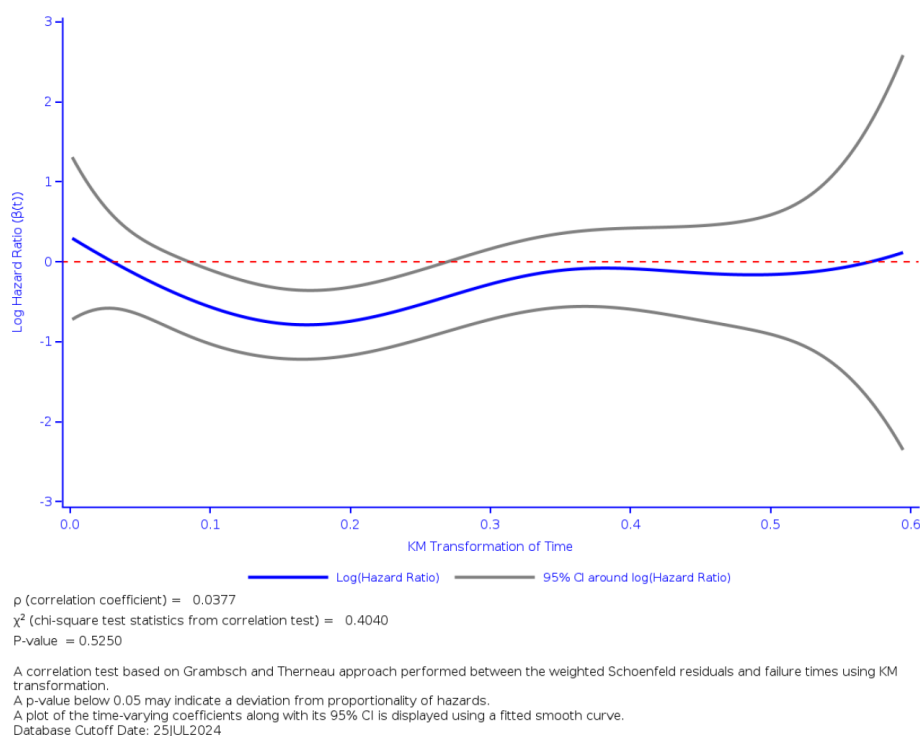


Figure VII - Test for proportional hazards (EFS)

Baseret på den visuelle inspektion af Figure VII og p-værdien på 0,5250 er der ikke noget der tyder på, at antagelsen om *proportional hazards* for EFS bør afvises.

7. Komparative analyser af effekt

Da ansøgningen er baseret på *head-to-head* Studiet KEYNOTE-689 er afsnit 7 ikke relevant.

7.1.1 Forskelle i definitioner af effektmål mellem studierne

N/A

7.1.2 Syntesemetode

N/A

7.1.3 Resultater fra den komparative analyse



Tabel 11. Resultater fra den komparative analyse af [intervention] vs. [komparator] for [patientpopulation]

Effektmål	[Intervention] (N=x)	[Komparator] (N=x)	Resultat
N/A			

7.1.4 Effekt – resultater pr. [effektmål]

N/A



8. Modellering af effekt i den sundhedsøkonomiske analyse

N/A

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

N/A

8.1.1 Ekstrapolering af effektdata

N/A

8.1.1.1 Ekstrapolering af [effektmål 1]

N/A

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

Metode/tilgang	Beskrivelse/antagelse
----------------	-----------------------

N/A

8.1.1.2 Ekstrapolering af [effektmål 2]

N/A

8.1.2 Beregning af transitionssandsynligheder

Tabel 13. Transitioner i den sundhedsøkonomiske model

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

N/A

8.2 Præsentation af effektdata fra [yderligere dokumentation]

N/A

8.3 Modelleringseffekter af efterfølgende behandlinger

N/A



8.4 Andre antagelser vedrørende effekt i modellen

N/A

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

N/A

Tabel 14. Estimeret i modellen

	Modelleret gennemsnit [effektmål] (reference i Excel)	Modelleret median [effektmål] (reference i Excel)	Observeret median fra relevant studie
--	---	---	---------------------------------------

N/A

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

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

N/A



9. Sikkerhed

9.1 Sikkerhedsdata fra den kliniske dokumentation

Alle sikkerhedsdata er fra den første interimanalyse med data *cut-off* d. 25. juli 2024 med en median opfølgningstid i CPS $\geq$ 1-populationen på 30,0 mdr. (0,5 - 60,6 mdr.) i pembrolizumab+SOC-gruppen og 23,4 mdr. (0,5 - 60,5 mdr.).

Tabel XI, Tabel XII og Tabel XIII herunder angiver data på behandlingsvarighed i studiet og er angivet for den totale *as-treated* population, som er defineret som alle deltagere, der modtog $\geq$ 1 dosis af forsøgsbehandling eller gennemgik kirurgi under studiet. Den totale *as-treated* population inkluderede 361 patienter i pembrolizumab+SOC-gruppen og 315 patienter i SOC-gruppen. Patienterne indgår i den gruppe, der svarer til den studiemedicin, de faktisk modtog. Tabel 16 og Tabel 17 beskriver kun sikkerhedsdata fra CPS $\geq$ 1-populationen (*as-treated* populationen).

Tabel XI - Total behandlingsvarighed i studiet [22]

<i>As-treated</i> population*	Pembrolizumab+SOC** N = 361	SOC N = 315
Total behandlingsvarighed i studiet inklusiv systemisk behandling, kirurgi og radioterapi		
Median (range)	9,1 mdr. (0,03 – 22,3)	2,9 mdr. (0,03 – 7,2)

**As-treated* populationen er defineret som alle deltagere, der har modtaget $\geq$ 1 dosis af studiebehandlingen eller kirurgi under studiet.

**Adjuverende pembrolizumab var planlagt til at starte samtidig med postoperativ radioterapi eller kemoradioterapi.

Tabel XII - Behandlingsvarighed i den neoadjuverende fase [22]

<i>As-treated</i> population*	Pembrolizumab** +SOC N = 361	SOC N = 315***
Behandlingsvarighed af neoadjuverende pembrolizumab****		
Median (range)	0,7 mdr. (0,03 – 1,1)	0,03 (0,03 – 0,03)
Antal serier af neoadjuverende pembrolizumab		
Median (range)	2,0 (1,0 - 2,0) *****	1,0 (1,0 – 1,0)

**As-treated* populationen blev defineret som alle deltagere, der modtog $\geq$ 1 dosis af forsøgsbehandling eller gennemgik kirurgi under studiet.

**Neoadjuverende og adjuverende pembrolizumab tilføjet standardbehandling. Adjuverende pembrolizumab var planlagt til at starte samtidig med postoperativ radioterapi eller kemoradioterapi.

***En deltager modtog 1 serie neoadjuverende pembrolizumab og blev derefter overført til

standardbehandling for resten af studiet. Denne deltager er medregnet i SOC-gruppen ved sikkerhedsanalyser.

****Neoadjuverende behandling før kirurgi i pembrolizumab+SOC-gruppen skulle påbegyndes inden for 3 dage efter randomisering eller så tæt på denne dato som muligt; varigheden blev beregnet fra første til sidste dosis.

*****I alt modtog 19 deltagere (5,3 %) 1 dosis, og 342 (94,7 %) modtog 2 doser.



Tabel XIII - Behandlingsvarighed i den adjuverende fase [22]

As-treated population*	Pembrolizumab+SOC**	SOC
Samlet varighed af adjuverende studiebehandling (måneder), inklusive systemisk behandling og radioterapi		
N	275	275
Median (<i>range</i>)	9,7 mdr. (0,03 - 18,9)	1,5 mdr. (0,1 - 2,4)
Varighed af pembrolizumab (mdr.)		
N	255	0
Median (<i>range</i>)	9,7 mdr. (0,03 – 18,9)	0 mdr.
Antal serier pembrolizumab		
N	255	0
Median (<i>range</i>)	15,0 (1,0 – 16,0)	0
Varighed af radioterapi (dage)		
N	274	275
Median (<i>range</i>)	44,0 dage (1,0 - 90,0)	45,0 dage (3,0 - 73,0)
Gennemført dosis af radioterapi (Gy)		
Median (<i>range</i>)	60,0 Gy (2,0 - 70,0)	66,0 Gy (6,0 – 72,0)
Varighed af cisplatin (mdr.)		
N	107	139
Median (<i>range</i>)	1,4 mdr. (0,0 - 1,8)	1,4 mdr. (0,0 - 1,7)
Antal serier cisplatin		
N	107	139
Median (<i>range</i>)	3,0 (1,0; 3,0)	3,0 (1,0; 3,0)
Total dosis ≥200 mg — antal (%)	95 (88,8)	126 (90,6)

*Den behandlede population blev defineret som alle deltagere, der modtog ≥1 dosis af forsøgsbehandling eller gennemgik kirurgi under studiet.

**Neoadjuverende og adjuverende pembrolizumab tilføjet til standardbehandling. Adjuverende pembrolizumab var planlagt til at starte samtidig med postoperativ radioterapi eller kemoradioterapi.

Den mediane totale behandlingsvarighed var ved interimanalysen henholdsvis 9,1 mdr. (0,03 - 22,3) i pembrolizumab+SOC-gruppen og 2,9 mdr. (0,03 - 7,2) i SOC-gruppen. Den længere behandlingstid i pembrolizumab+SOC reflekterer studiedesignet. Den mediane behandlingsvarighed i den neoadjuverende fase i *as-treated* populationen var 0,2 mdr. og 2 serier pembrolizumab i pembrolizumab+SOC-gruppen. I alt modtog 19 deltagere (5,3%) 1 dosis, og 342 (94,7%) modtog 2 doser i pembrolizumab+SOC-gruppen. I SOC-gruppen



modtog én deltager 1 serie neoadjuverende pembrolizumab og blev derefter overført til standardbehandling for resten af studiet. Denne deltager er medregnet i SOC-gruppen i sikkerhedsanalyserne.

Den mediane varighed af adjuverende pembrolizumab var 9,7 mdr. (0,03 - 18,9) med en median på 15 serier (1-16) (Tabel XII). Dette svarede også til den samlede varighed af adjuverende behandling for pembrolizumab+SOC-gruppen. For SOC-gruppen var den mediane adjuverende behandlingslængde på 1,5 mdr. (0,1 - 2,4). Forskellen i den adjuverende behandlingslængde mellem de 2 grupper reflekterer studiedesignet med en længere adjuverende behandling med pembrolizumab i pembrolizumab+SOC-gruppen. I forhold til radioterapi var der det samme antal i de to grupper, der modtog radioterapi, og for begge grupper varede behandling med radioterapi 44 - 45 dage.

I forhold til radioterapi dosis var der forskel på de to grupper, da pembrolizumab+SOC-gruppen modtog en median dosis på 60,0 Gy (2,0 - 70,0), mens SOC-gruppen modtog en median dosis på 66,0 Gy (6,0 - 72,0). Der var desuden en forskel på antallet af patienter, der modtog cisplatin, hvor antallet var 107 i pembrolizumab+SOC-gruppen og 139 i SOC-gruppen. Af patienter, der fik cisplatin, var der en sammenlignelig andel i hver gruppe der modtog en total dosis ≥ 200 mg cisplatin med 95 (88,8%) i pembrolizumab+SOC-gruppen og 126 (90,6%) i SOC-gruppen.

Det er værd at bemærke, at der en mindre andel af patienter i pembrolizumab+SOC-gruppen, der modtager cisplatin i forhold til SOC-gruppen (107 vs. 139) samt, at patienterne i pembrolizumab+SOC-gruppen modtager en lavere median stråledosis i forhold til SOC-gruppen (60 Gy vs. 66 Gy). Dette skyldes, at der er flere patienter i pembrolizumab+SOC-gruppen, der efter kirurgi blev vurderet til at være i lav risiko for tilbagefald i forhold til SOC-gruppen - se Tabel IV. At tillægge pembrolizumab som neoadjuverende behandling betyder derfor en de-intensivering af behandlingen i den adjuverende fase, hvor færre patienter skal behandles med cisplatin, samt flere modtager en lavere stråledosis.

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

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

I Appendix E listes alle alvorlige uønskede hændelser registreret i *All-Participants-as-Treated* (APaT) i KEYNOTE-689 samt antal patienter med ≥ 1 af disse. Desuden findes en liste over immunmedierede uønskede hændelser samt infusions-relaterede reaktioner, som kaldes "*adverse events of special interest*" (AEOSI). Det er prædefineret i studieprotokollen, hvilke immunmedierede uønskede hændelser samt infusions-



reaktioner, der indgår under AEOSI definitionen. Listen over AEOSI er konsistent med den kendte risiko i forbindelse med behandling med pembrolizumab. Som forventet er der generelt en højere incidens af AEOSI i pembrolizumab+SOC-gruppen sammenlignet med SOC-gruppen, hvilket skal ses i lyset af, at kun omkring halvdelen af patienterne i SOC-gruppen (139/275) blev behandlet med adjuverende cisplatin sammen med deres radioterapi, hvor imod den resterende halvdel af SOC-gruppen udelukkende blev behandlet med adjuverende radioterapi.

Fra Appendix E ses, at der var 43,8% af patienterne i pembrolizumab+SOC-gruppen, der oplevede en AEOSI, og 10% oplevede en AEOSI, der var grad ≥ 3 . Der var 10,8% af patienterne i SOC-gruppen, der oplevede en AEOSI og 0,6%, der oplevede en AEOSI, der var grad ≥ 3 . Det ses også, at de hyppigste immunmedierede uønskede hændelser samt infusionsreaktioner i pembrolizumab+SOC-gruppen er hypothyroidisme, pneumonitis og hyperthyroidisme [22].

I forhold til antal og andel dødsfald relateret til uønskede hændelser ses det i Appendix E, at der var 4 patienter (1,1%) i pembrolizumab-gruppen, der døde (én på grund af nyresvigt, én på grund af COVID-19-relateret lungebetændelse, én på grund af pneumonitis og én af ukendt årsag), mens én deltager (0,3%) i SOC-gruppen døde af uønskede hændelser (akut nyreskade) [21]. Disse data er på den totale *as-treated* population.

Generelt er incidensen sammenlignelig med den kendte bivirkningsprofil for pembrolizumab i kombination med (kemo-)radioterapi [25] og generelt sammenligneligt med referencedatasættet i Appendix L.

I Appendix L vises et referencedatasæt bestående af poolede sikkerhedsdata fra patienter inkluderet i KEYNOTE-689 og andre studier med pembrolizumab som monoterapi både angivet kun i hoved-halskræftpatienter samt poollet fra alle studier med pembrolizumab monoterapi ($n = 7631$). Det skal nævnes, at studierne inkluderet i dette referencesæt er i en lang række forskellige tumortyper og inkluderende patienter med forskellige baggrundskaraktistika [19].

Tabel 16. Oversigt over sikkerhedshændelser i CPS ≥ 1 populationen i KEYNOTE-689 (*as-treated* population) [23]

	Pembrolizumab + SOC (N=345)	SOC (N=300)	Forskel % (95% CI)
Antal uønskede hændelser, n	5129	3388	
Antal og andel af patienter med ≥ 1 uønskede hændelser, n (%)	333 (96,5%)	291 (97,0%)	-0,5 (-3,4; 2,5)
Antal alvorlige uønskede hændelser*, n	339	198	
Antal og andel af patienter med ≥ 1	171 (49,6%)	112 (37,3%)	12,2 (4,6; 19,7)



**alvorlige uønskede
hændelser*, n (%)**

Antal CTCAE-grad ≥ 3 hændelser, n	892	706	
Antal og andel af patienter med ≥ 1 CTCAE-grad ≥ 3 hændelser[§], n (%)	263 (76,2%)	224 (74,7%)	1,6 (-5,1; 8,3)
Antal bivirkninger, n	1957	1546	
Antal og andel af patienter med ≥ 1 bivirkninger, n (%)	281 (81,4%)	246 (82,0%)	-0,6 (-6,5; 5,5)
Antal og andel af patienter med dosisreduktion – som følge af bivirkning, n (%)	12 (3,5%)	8 (2,7%)	0,8 (-2,1; 3,7)
Antal og andel af patienter, der ophører med behandlingen uanset årsag, n (%)	186 (53,9%)	51 (17,0%)	36,9 (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 (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](#)).

Som det fremgår af Tabel 16 var raten af uønskede hændelser og bivirkninger i pembrolizumab+SOC-gruppen generelt sammenlignelig med raten i SOC-gruppen.

Der var flere patienter med alvorlig uønskede hændelser i pembrolizumab+SOC-gruppen end i SOC-gruppen (49,6% vs. 37,7%), og der var også flere patienter i pembrolizumab+SOC-gruppen, der ophørte med behandlingen uanset årsag sammenlignet med SOC-gruppen (53,9% vs. 17%) [23]. Igen skal dette ses i lyset af den tre gange så lange behandlingstid i pembrolizumab+SOC-gruppen som i SOC-gruppen.

I forhold til alvorlige uønskede hændelser, der forekommer hos mere end 5% af patienterne i én af grupperne, ses det fra Tabel 17 at incidensen af de listede grupper af uønskede hændelser generelt er sammenlignelig mellem pembrolizumab+SOC-gruppen og SOC-gruppen. *Gastrointestinal disorders* forekommer en smule oftere i



pembrolizumab+SOC-gruppen sammenlignet med SOC-gruppen (11,9% vs. 6,3%). Til gengæld forekom pneumoni hos 5,7% i SOC-gruppen sammenlignet med 3,5% i pembrolizumab. Igen skal sikkerhedsdata fra KEYNOTE-689 skal generelt ses i lyset af, at behandlingsvarigheden i pembrolizumab+SOC-gruppen var 3 gange så lang som i SOC-gruppen.

EPAR'en konkluderer ligeledes, at sikkerhedsprofilen for pembrolizumab i kombination med radioterapi ± cisplatin vurderes både at være som forventet og også at være håndterbar. Når pembrolizumab anvendes som kombinationsbehandling, synes den ikke at være forbundet med øget toksicitet, og der er ikke identificeret nye sikkerhedssignaler, selv på trods af den længere behandlingsvarighed sammenlignet med standardbehandling (SOC). De fleste af de registrerede bivirkninger kan tilskrives de cytotoxiske behandlinger (radioterapi og cisplatin), der gives sammen med pembrolizumab, og der blev ikke observeret tegn på øget toksicitet relateret til kombinationsbehandlingen [19].

Tabel 17. Alvorlige uønskede hændelser i CPS≥1 populationen, der forekommer hos mere end 5% af patienterne i én af grupperne (*as-treated* population) [23]

Uønskede hændelser	Pembrolizumab + SOC (N=345)		SOC (N=300)	
	Antal patienter med uønskede hændelser	Antal uønskede hændelser	Antal patienter med uønskede hændelser	Antal uønskede hændelser
<i>Gastrointestinal disorders, n (%)</i>	41 (11,9%)	50	19 (6,3%)	23
<i>General disorders and administration site conditions, n (%)</i>	22 (6,4%)	23	11 (3,7%)	11
<i>Infections and infestations, n (%)</i>	70 (20,3%)	85	49 (16,3%)	66
	<i>Pneumonia</i> 12 (3,5%)	14	17 (5,7%)	18
<i>Injury, poisoning and procedural complications, n (%)</i>	30 (8,7%)	36	16 (5,3%)	17
<i>Metabolism and nutrition disorders, n (%)</i>	18 (5,2%)	21	10 (3,3%)	12
<i>Respiratory, thoracic and mediastinal disorders, n (%)</i>	33 (9,6%)	41	15 (5,0%)	17



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

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

Tabel 18. Uønskede hændelser anvendt i den sundhedsøkonomiske model

Uønskede hændelser	Intervention	Komparator
--------------------	--------------	------------

NA

9.2 Sikkerhedsdata fra ekstern litteratur anvendt i den sundhedsøkonomiske model

NA



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

	Antal patienter med uønskede hændelser	Antal uønskede hændelser	Frekvens anvendt i den sundhedsøkonomiske model for intervention	Antal patienter med uønskede hændelser	Antal uønskede hændelser	Frekvens anvendt i den sundhedsøkonomiske model for komparator	Antal patienter med uønskede hændelser	Antal uønskede hændelser
--	--	--------------------------	--	--	--------------------------	--	--	--------------------------

NA



10. Dokumentation af helbredsrelateret livskvalitet

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

I KEYNOTE-689 var livskvalitet et sekundært effektmål og blev bl.a. vurderet ved *global health status* på *European Organization For Research And Treatment of Cancer* (EORTC) QLQ-C30 spørgeskemaet. I ansøgningen her rapporterer vi ændring fra baseline til uge 4 og 6 i den neoadjuverende fase i pembrolizumab+SOC-gruppen og ændring fra baseline til uge 25 og 51 efter afslutning af (kemo)radioterapi (den postadjuverende fase) i både pembrolizumab+SOC- og SOC-gruppen for patienter fra PRO FAS-populationen (patienter, med mindst én livskvalitetsmåling og som havde modtaget mindst én dosis af studiebehandlingen), uanset CPS-status.

Tabel 20. Oversigt over inkluderede instrumenter til helbredsrelateret livskvalitet

Måleinstrument	Kilde	Udnyttelse
EORTC-QLQ-C30	KEYNOTE-689	Klinisk effekt

10.1 Helbredsrelateret livskvalitet

10.1.1 Studiedesign og måleinstrument

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

10.1.2 Dataindsamling

Data blev indsamlet elektronisk før administration af studiemedicin ved baseline, i uge 4 og 6 i den neoadjuverende fase, i uge 1 og 4 i den adjuverende fase (radioterapi) og i uge 12, 25, 38, 51, 64, 77, 90, 103, 116, 129, 142, 194, og 246 i den postadjuverende fase (efter afslutning af (kemo)radioterapi)).

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



Tabel 21. Mønster med manglende data og fuldførelse [23]

Tidspunkt	Population for helbredsrelate ret livskvalitet N	Manglende værdier N (%)	Forventes at fuldføre N	Fuldførelse N (%)
	Antal patienter ved randomisering	Antal patienter, for hvem der mangler data (% af patienter ved randomiserin g)	Antal patienter ”i risiko” på tidspunkt X	Antal patienter, der fuldførte (% af patienter der forventes at fuldføre)
Baseline	Pembro+SoC 356	Pembro+SoC 16 (4,5%)	Pembro+SoC 355	Pembro+SoC 340 (95,8%)
	SoC 306	SoC 26 (8,5%)	SoC 281	SoC 280 (99,6%)
Neoadj. Uge 4	Pembro+SoC 356	Pembro+SoC 64 (18%)	Pembro+SoC 310	Pembro+SoC 292 (94,2%)
	SoC 306	SoC 1 (0,3%)	SoC 1	SoC 1 (100%)
Neoadj. Uge 6	Pembro+SoC 356	Pembro+SoC 16 (4,5%)	Pembro+SoC 340	Pembro+SoC 340 (100%)
	SoC 306	SoC 0 (0%)	SoC 2	SoC 2 (100%)
Adj. Uge 1	Pembro+SoC 356	Pembro+SoC 76 (21,3%)	Pembro+SoC 330	Pembro+SoC 280 (84,8%)
	SoC 306	SoC 64 (21,6%)	SoC 291	SoC 240 (82,5%)
Adj. Uge 4	Pembro+SoC 356	Pembro+SoC 116 (32,5%)	Pembro+SoC 285	Pembro+SoC 240 (84,2%)
	SoC 306	SoC 57 (18,6%)	SoC 275	SoC 249 (90,5%)
Postadj. Uge 12	Pembro+SoC 356	Pembro+SoC 129 (36,3%)	Pembro+SoC 255	Pembro+SoC 227 (89,0%)
	SoC 306	SoC 76 (24,8%)	SoC 253	SoC 230 (90,9%)
Postadj. Uge 25	Pembro+SoC 356	Pembro+SoC 178 (50,0%)	Pembro+SoC 218	Pembro+SoC 178 (81,7%)
	SoC 306	SoC 134 (43,8%)	SoC 189	SoC 172 (91,0%)
Postadj. Uge 38	Pembro+SoC 356	Pembro+SoC 181 (50,9%)	Pembro+SoC 198	Pembro+SoC 175 (88,4%)
	SoC 306	SoC 158 (51,7%)	SoC 162	SoC 148 (91,4%)



Postadj.	Pembro+SoC 356	Pembro+SoC 210 (59,0%)	Pembro+SoC 165	Pembro+SoC 146 (88,5%)
Uge 51	SoC 306	SoC 172 (56,2%)	SoC 149	SoC 134 (89,9%)
Postadj.	Pembro+SoC 356	Pembro+SoC 218 (61,5%)	Pembro+SoC 152	Pembro+SoC 138 (90,8%)
Uge 64	SoC 306	SoC 193 (63,1%)	SoC 127	SoC 113 (89,0%)
Postadj.	Pembro+SoC 356	Pembro+SoC 234 (65,7%)	Pembro+SoC 132	Pembro+SoC 122 (92,4%)
Uge 77	SoC 306	SoC 205 (67,0%)	SoC 112	SoC 101 (90,2%)
Postadj.	Pembro+SoC 356	Pembro+SoC 247 (69,4%)	Pembro+SoC 116	Pembro+SoC 109 (94,0%)
Uge 90	SoC 306	SoC 210 (68,6%)	SoC 100	SoC 96 (96,0%)
Postadj.	Pembro+SoC 356	Pembro+SoC 263 (73,9%)	Pembro+SoC 104	Pembro+SoC 93 (89,4%)
Uge 103	SoC 306	SoC 224 (73,2%)	SoC 84	SoC 82 (97,6%)
Postadj.	Pembro+SoC 356	Pembro+SoC 264 (74,1%)	Pembro+SoC 95	Pembro+SoC 92 (96,8%)
Uge 116	SoC 306	SoC 236 (77,1%)	SoC 77	SoC 70 (90,9%)
Postadj.	Pembro+SoC 356	Pembro+SoC 277 (77,8%)	Pembro+SoC 81	Pembro+SoC 79 (97,5%)
Uge 129	SoC 306	SoC 247 (80,8%)	SoC 65	SoC 59 (90,8%)
Postadj.	Pembro+SoC 356	Pembro+SoC 305 (85,7%)	Pembro+SoC 67	Pembro+SoC 51 (76,1%)
Uge 142	SoC 306	SoC 258 (84,3%)	SoC 57	SoC 48 (84,2%)
Postadj.	Pembro+SoC 356	Pembro+SoC 318 (89,3%)	Pembro+SoC 43	Pembro+SoC 38 (88,4%)
Uge 194	SoC 306	SoC 278 (90,8%)	SoC 36	SoC 28 (77,8%)
Postadj.	Pembro+SoC 356	Pembro+SoC 349 (98,0%)	Pembro+SoC 12	Pembro+SoC 7 (58,3%)
Uge 246	SoC 306	SoC 298 (97,4%)	SoC 10	SoC 8 (80,0%)

10.1.3 Resultater for helbredsrelateret livskvalitet

Data er opgjort for PRO FAS-populationen (patienter, med mindst én livskvalitetsmåling og som havde modtaget mindst én dosis af studiebehandlingen) uanset CPS-score. Resultaterne er fra analysen med data *cut-off* 25. juli 2024.



I Figure VIII herunder ses de gennemsnitlige ændringer i EORTC-QLQ-C30 (med 95% konfidensintervaller) fra baseline og frem til uge 246 i den adjuverende og postadjuverende fase for både pembrolizumab+SOC- og SOC-gruppen.

I Tabel 22 ses resultater ved baseline og ved uge 4 og 6 i den neoadjuverende fase samt for uge 25 og 51 i den postadjuverende fase. Desuden er forskellen fra baseline i LS Means og forskellen i LS Means mellem pembrolizumab+SOC- og SOC-gruppen præsenteret. Analyserne er baseret på en *constrained longitudinal data analysis* (cLDA) model med PRO-scoren som responsvariabel og *treatment by study visit interaction* og stratifikationsparametrene som kovariater.

Baseret på figur og tabel er der ikke noget, der tyder på, at tillæg af pembrolizumab påvirker den helbredsrelaterede livskvalitet.

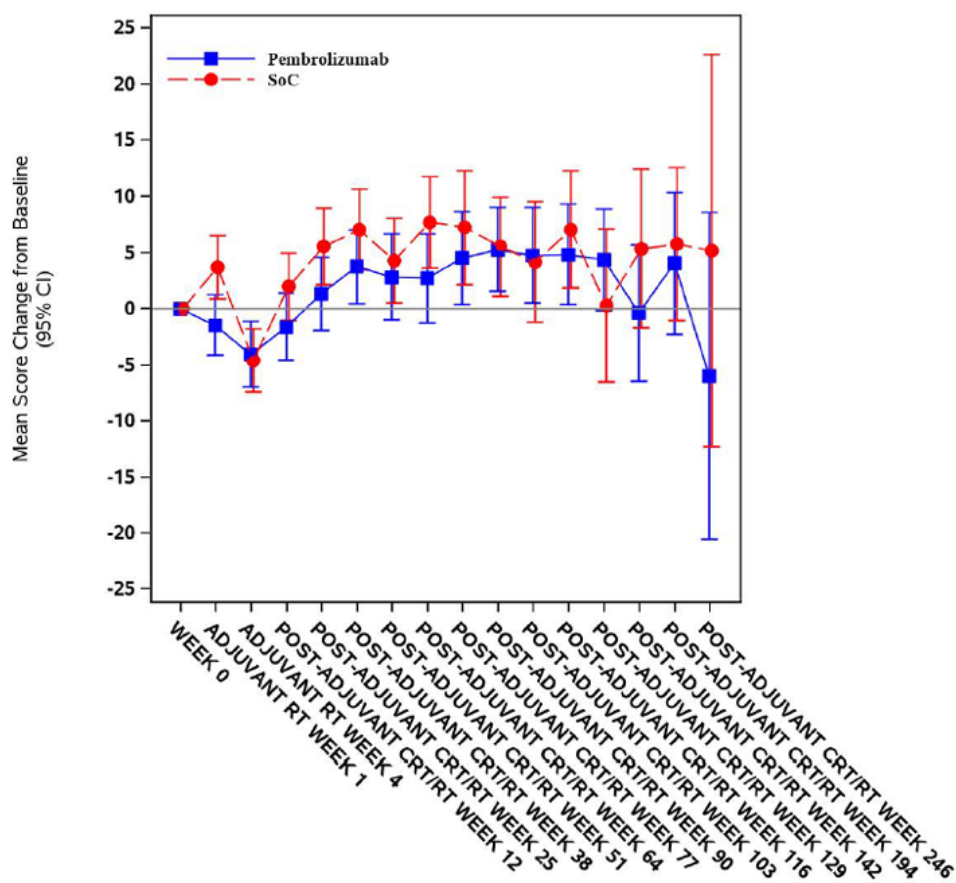


Figure VIII - Gennemsnitlige ændringer fra baseline i EORTC-QLQ-30 [19]



Tabel 22. Sammenfattet statistik om helbredsrelateret livskvalitet ved EORTC QLQ-C30 i PRO FAS populationen [23]

	Pembrolizumab+SOC		SOC		Pembrolizumab+SOC vs. SOC
	N*	Mean (SD)	N*	Mean (SD)	N# Ændring fra baseline Forskel i LS Means (95% CI) p-værdi
Baseline	340	63,73 (20,31)	280	62,71 21,50	NA
Neoadj. uge 4	292	66,52 (20,51)	NA	NA	352 Pembro+SOC: 2,35 (0,20; 4,50)
Neoadj. uge 6	340	63,16 (22,25)	NA	NA	354 Pembro+SOC: -0,97 (-3,19; 1,26)
Postadj. uge 25	178	69,34 (18,59)	172	70,40 (18,63)	356 Pembro+SOC: 3,69 (1,03; 6,34) 306 SoC: 4,98 (2,26; 7,70) Pembro+SOC vs.SOC: -1,29 (-4,78; 2,20) p=0,4671
Postadj. uge 51	146	71,00 (18,08)	134	70,52 (19,05)	356 Pembro+SOC: 4,44 (1,64; 7,23) 306 SOC: 4,05 (1,13; 6,97) Pembro+SOC vs.SOC: 0,39 (-3,35; 4,13) p=0,8379

*Antal patienter, der fuldførte på det givne tidspunkt

Antal deltagere i analysepopulationen i hver behandlingsarm

10.2 Nytteværdier anvendt i den sundhedsøkonomiske model

N/A

10.2.1 Beregning af nytteværdier

N/A



10.2.1.1 Mapping

N/A

10.2.2 Beregning af disutility-værdier

N/A

10.2.3 Resultater af nytteværdier

N/A

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

	Resultat er [95% CI]	Instrum ent	Anvendt takst (værdi angivet)	Kommentarer
--	--------------------------------	----------------	--	-------------

N/A

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

N/A

10.3.1 Studiedesign

N/A

10.3.2 Dataindsamling

N/A

10.3.3 Resultater for helbredsrelateret livskvalitet

N/A

10.3.4 Resultater for nytteværdier

N/A

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

	Resultat er [95% CI]	Instrum ent	Anvendt takst (værdi angivet)	Kommentarer
--	--------------------------------	----------------	--	-------------

N/A



Tabel 25. Oversigt over litteraturbaserede nytteværdier (HSUV'er)

	Resultat er [95% CI]	Instrum ent	Anvendt takst (værdi angivet)	Kommentarer
N/A				



11. Ressourceforbrug og tilknyttede omkostninger

N/A

11.1 Lægemidler - intervention og komparator

N/A

Tabel 26. Lægemidler anvendt i modellen

Lægemiddel	Dosis	Relativ dosisintensitet	Frekvens	Hætteglasdeling
N/A				

11.2 Lægemidler - co-administration

N/A

11.3 Administrationsomkostninger

N/A

Tabel 27. Administrationsomkostninger anvendt i modellen

Administrationstype	Frekvens	Enhedsomkostning [DKK]	DRG-kode	Reference
N/A				

11.4 Omkostninger til sygdomshåndtering

N/A

Tabel 28. Omkostninger til sygdomshåndtering anvendt i modellen

Aktivitet	Frekvens	Enhedsomkostning [DKK]	DRG-kode	Reference
N/A				



11.5 Omkostninger forbundet med håndtering af uønskede hændelser

N/A

Tabel 29. Omkostning forbundet med håndtering af uønskede hændelser

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

N/A

11.6 Efterfølgende behandlingsomkostninger

N/A

Tabel 30. Lægemidler ved efterfølgende behandlinger

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

N/A

11.7 Patientomkostninger

N/A

Tabel 31. Patientomkostninger anvendt i modellen

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

N/A

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

N/A



12. Resultater

N/A

12.1 Oversigt over base case

Tabel 32. Oversigt over base case

Funktion	Beskrivelse
----------	-------------

N/A

12.1.1 Base case-resultater

N/A

Tabel 33. Base case-resultater, diskonterede estimer

	[Intervention]	[Komparator]	Forskel
--	----------------	--------------	---------

N/A

12.2 Følsomhedsanalyser

N/A

12.2.1 Deterministiske følsomhedsanalyser

N/A

Tabel 34 Resultater af one-way-følsomhedsanalyser

Ændring	Årsag/ baggrund / kilde	Inkremen -telle omkostni n-ger (DKK)	Inkremen tel effekt (QALY)	ICER (DKK/QA LY)
---------	----------------------------------	--	----------------------------------	------------------------

N/A

12.2.2 Probabilistiske følsomhedsanalyser

N/A



13. Budgetkonsekvensanalyse

N/A

Antal patienter (herunder antagelser om markedsandel)

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

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

N/A

Budgetkonsekvens

Tabel 36. Forventet budgetkonsekvens ved at anbefale lægemidlet til indikationen

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

N/A



14. Liste over eksperter

N/A



15. Referencer

1. *Kræftens bekæmpelse - hoved-kalskræft*. 2025; Available from: <https://www.cancer.dk/find-kraeftsygdom/hoved-halskraeft-halscancer/>.
2. *Treatment with cisplatin concomitantly with radiotherapy for head and neck squamous cell carcinoma - Nationale retningslinjer - Danish Head and Neck cancer Group (DAHANCA)*. 2020.
3. *sundhed.dk - Hoved- og halskræft - symptomer*. 2025; Available from: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/information-til-praksis/hovedstaden/almen-praksis/patientbehandling/patientforloeb/forloebbeskrivelser-icpc/r-luftveje/hoved-hals-kraeft/>.
4. Chow, L.Q.M., *Head and Neck Cancer*. N Engl J Med, 2020. **382**(1): p. 60-72.
5. *Radiotherapy Guidelines - Nationale retningslinjer - Danish Head and Neck cancer Group (DAHANCA)*. 2020.
6. *NATIONALE RETNINGSLINJER FOR UDREDNING, BEHANDLING, REHABILITERING OG KONTROLFORLØB FOR PATIENTER MED PHARYNX- OG LARYNX-CANCER I DANMARK -Danish Head and Neck Cancer Group (DAHANCA)*. 2014.
7. *Behandling af planocellulært karcinom i mundhulen Nationale retningslinjer - Danish Head and Neck cancer Group (DAHANCA)*. 2025.
8. Lacas, B., et al., *Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): An update on 107 randomized trials and 19,805 patients, on behalf of MACH-NC Group*. Radiother Oncol, 2021. **156**: p. 281-293.
9. Zheng, D., et al., *Real-world recurrence and survival in locoregionally advanced head and neck squamous cell carcinoma (LA HNSCC) treated with surgery and adjuvant radiotherapy with or without systemic therapy: A SEER-Medicare analysis*. JCO Oncology Practice, 2025. **21**(10_suppl): p. 546-546.
10. *Danish Head and Neck Cancer Group (DAHANCA) database - årsrapport 2022*. 2022.
11. Overgaard, J., et al., *Five compared with six fractions per week of conventional radiotherapy of squamous-cell carcinoma of head and neck: DAHANCA 6 and 7 randomised controlled trial*. Lancet, 2003. **362**(9388): p. 933-40.
12. Bentzen, J., et al., *Locally advanced head and neck cancer treated with accelerated radiotherapy, the hypoxic modifier nimorazole and weekly cisplatin. Results from the DAHANCA 18 phase II study*. Acta Oncol, 2015. **54**(7): p. 1001-7.
13. *Kræftens bekæmpelse - Livet med mundhulekræft*. 2025; Available from: <https://www.cancer.dk/mundhulekraeft-tungekraeft/livet-med-mundhulekraeft/>.
14. *NORDCAN - association of the Nordic cancer Registries*. 2025 [cited 2025 10. Sep]; Available from: https://nordcan.iarc.fr/en/dataviz/prevalence?cancers=50&sexes=0&populations=208&multiple_cancers=1.
15. *Merck Sharp & Dohme LLC - Protocol 689-08*. 2023.
16. EMA, *Keytruda - Product Information*. 2025.
17. Bernier, J., et al., *Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer*. N Engl J Med, 2004. **350**(19): p. 1945-52.
18. *Medicinrådets anbefaling af pembrolizumab som (neo)adjuverende behandling af tidlig triple-negativ brystkræft*. 2024.
19. *European Medicine Agency - CHMP extension of indication variation assessment report, KEYNOTE-689. 18. sep 2025. EMA/VR/0000245108*. 2025.



20. Zheng, D., et al., *Meta-analysis to Investigate the Correlation Between Event-Free Survival and Overall Survival in Patients with Resectable Locally Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma*. *Adv Ther*, 2025. **42**(11): p. 5794-5810.
21. Uppaluri, R., et al., *Neoadjuvant and Adjuvant Pembrolizumab in Locally Advanced Head and Neck Cancer*. *N Engl J Med*, 2025. **393**(1): p. 37-50.
22. Uppaluri, R., et al., *Neoadjuvant and Adjuvant Pembrolizumab in Locally Advanced Head and Neck Cancer_supplementary Appendix*. *N Engl J Med*, 2025. **393**(1): p. 37-50.
23. **Merck Sharp & Dohme LLC. Clinical Study Report, Keytruda (MK-3475) - Keynote 689 Interim Analysis 1 - P689V01MK3475 (DATA ON FILE - CONFIDENTIAL)**. 2024.
24. Lilja-Fischer, J.K., et al., *HPV testing versus p16 immunohistochemistry in oropharyngeal squamous cell carcinoma: results from the DAHANCA 19 study*. *Acta Oncol*, 2023. **62**(11): p. 1384-1388.
25. **European Medicine Agency - CHMP extension of indication variation assessment report, KEYNOTE-A18 EMA/89258/2024**. European Medicines Agency; 2024. .



Appendix A. Studiekarakteristika

Tabel 37. Vigtigste karakteristika for inkluderede studier

Studienavn: KEYNOTE-689		NCT-nummer: NCT03765918
Formål	At vurdere sikkerhed og effekt af perioperativ pembrolizumab i tillæg til (kemo)radioterapi til patienter med resektabel lokalavanceret planocellulært karcinom i hoved-hals regionen	
Publikationer – titel, forfatter, tidsskrift, år	Uppaluri R et al: Neoadjuvant and Adjuvant Pembrolizumab in Locally Advanced Head and Neck Cancer. New Engl J Med 2025 [21, 22]	
Studietype og - design	KEYNOTE-689 er et internationalt, multicenter, ublindet, randomiseret, aktiv-kontrolleret fase 3 studie af pembrolizumab som perioperativ behandling i tillæg til nuværende standardbehandling af patienter med resektabel lokalavanceret planocellulært karcinom i hoved-hals regionen. Studiet inkluderede deltagere fra 192 centre i 24 lande på tværs af <i>Asia-Pacific</i> , Europa, Nordamerika samt Sydamerika.	
Antal forsøgsdeltagere (N)	N=714	
Primære inklusionskriterier	<i>Inclusion Criteria:</i> • <i>Has histologically confirmed new diagnosis of resectable, non-metastatic, squamous cell carcinoma that is either: Stage III Human Papillomavirus (HPV) positive oropharyngeal primary that is tumor size (T) 4, lymph node involvement (N) 0-2, no distant metastases (M0); Stage III or IVA oropharyngeal HPV negative; or Stage III or IVA larynx/hypopharynx/oral cavity primaries.</i> • <i>Is eligible for primary surgery based on investigator decision and per local practice</i> • <i>Female and male participants of reproductive potential must agree to use adequate contraception throughout the study period and for up to 180 days after the last dose of study therapy.</i> • <i>Male participants must refrain from donating sperm throughout the study period and for up to 180 days after the last dose of study therapy</i> • <i>Female participant that is not pregnant or breastfeeding</i> • <i>Has evaluable tumor burden (measurable and/or non-measurable tumor lesions) assessed by computed tomography (CT) scan or magnetic resonance imaging</i>	



(MRI), based on Response Evaluation Criteria in Solid Tumors Version 1.1 (RECIST 1.1)

- *Has provided newly obtained core or excisional biopsy of a tumor lesion not previously irradiated*
- *Has results from testing of HPV status for oropharyngeal cancer defined as p16*
- *Has Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status of 0 or 1 performed within 10 days of randomization*

**Primære
eksklusionskriterie
r**

Exclusion Criteria:

- *Has Stage T4B and/or N3 locoregionally advanced head and neck squamous cell carcinoma (LA HNSCC) and/or distant metastases*
- *Has cancer outside of the oropharynx, larynx, and hypopharynx or oral cavity. such as nasopharyngeal, sinus, other para-nasal, or other unknown primary head and neck cancer (HNC)*
- *Female participant who has a positive urine pregnancy test within 72 hours prior to study start or within 24 hours prior to the start of radiotherapy with or without cisplatin.*
- *Has received prior therapy with an anti-programmed cell death receptor 1 (PD-1), anti-programmed cell death receptor ligand 1(PD-L1), or anti-programmed cell death receptor ligand 2 (PD-L2) agent or with an agent directed to another co-inhibitory T-cell receptor*
- *Has received prior radiotherapy treatment or systemic anti-cancer therapy including investigational agents for the HNC under study prior to study start*
- *Has received a live vaccine within 30 days prior to randomization*
- *Is currently participating in or has participated in a study of an investigational agent or has used an investigational device within 4 weeks prior to randomization*
- *Has a diagnosis of immunodeficiency or is receiving systemic steroid therapy (in dosing exceeding 10 mg daily of prednisone equivalent) or any other form of immunosuppressive therapy within 7 days prior to randomization*
- *Has a known additional malignancy that is progressing or has required active treatment within the past 3 years with the exception of basal cell carcinoma of the skin, squamous cell carcinoma of the skin, or carcinoma in situ (e.g. in situ*



cervical cancer or breast carcinoma) that have undergone potentially curative therapy

- *Has radiographically detectable (even if asymptomatic and/or previously treated) central nervous system metastases and/or carcinomatous meningitis*
- *Has Grade ≥ 2 audiometric hearing loss*
- *Has Grade ≥ 2 neuropathy*
- *Has Grade 3-4 bleeding due to the underlying malignancy*
- *Has received major surgery or has not recovered adequately from the toxicity and/or complications from the intervention prior to study start*
- *Has had previous allogeneic tissue/solid organ transplant*
- *Has severe hypersensitivity ($\geq$ Grade 3) to pembrolizumab and/or any of its excipients, radiotherapy, cisplatin or their analogs*
- *Has an active autoimmune disease that has required systemic treatment in past 2 years*
- *Has a history of (non-infectious) pneumonitis that required steroids or has current pneumonitis*
- *Has an active infection requiring systemic therapy*
- *Has a known history of human immunodeficiency virus (HIV) infection*
- *Has a known history of or is positive for Hepatitis B (defined as hepatitis B surface antigen [HBsAg] reactive) or known active Hepatitis C (defined as Hepatitis C virus [HCV] ribonucleic acid is detected).*
- *Has a history or current evidence of any condition, therapy, or laboratory abnormality that might confound the results of the study, interfere with the participant's participation for the full duration of the study, or is not in the best interest of the participant to participate, in the opinion of the investigator*
- *Has a known psychiatric or substance abuse disorder that would interfere with the participant's ability to cooperate with the requirements of the study.*

Intervention

2 serier pembrolizumab 200 mg i.v. Q3W i den neoadjuverende fase samt 3 serier pembrolizumab 200 mg i.v. Q3W i kombination med (kemo)radioterapi (2 Gy per fraktion daglig i 30 fraktioner/2 Gy per fraktion daglig i 33 fraktioner + cisplatin 100 mg/m² Q3W) efterfulgt af 12 serier pembrolizumab 200 mg i.v. Q3W i den adjuverende fase.

N=363



Komparator(er)	Post-operativ (kemo)radioterapi er baseret på en patologisk risikovurdering efter kirurgi: Lavrisiko: 2 Gy per fraktion daglig i 30 fraktioner Højrisiko: 2 Gy per fraktion daglig i 33 fraktioner + cisplatin 100 mg/m² Q3W i 3 serier N=351
Opfølgningstid	Median opfølgningstid i CPS≥1-populationen på 30,0 måneder (0,5–60,6) i pembrolizumab+SOC-gruppen og 23,4 måneder (0,5–60,5) SOC-gruppen.
Bruges studiet i den sundhedsøkonomiske model?	Nej
Primære, sekundære og eksplorative endepunkter	<u>Primære effektmål</u> Hændelsesfri-overlevelse (event-free survival, EFS) <u>Sekundære effektmål</u> Samlet overlevelse (OS) <i>Major pathological response</i> (MPR) Patologisk komplet respons (pCR) Uønskede hændelser (AE) Behandlingsrelaterede uønskede hændelser af enhver grad Afbrydelse af studiedeltagelse som følge af uønskede hændelser (AE)
Analysemetode	For effektdata rapporterer vi resultater fra <i>intention-to-treat</i> (ITT) populationen. Stikprøvestørrelsen var planlagt således, at CPS-10-populationen ville give forsøget omtrent 94,9 % styrke til at påvise superioritet med hensyn til hændelsesfri overlevelse ved et ensidet alfa-niveau på 0,025 i pembrolizumab-gruppen, med en underliggende hazard-ratio på 0,62, og mere end 99,9 % styrke til at påvise en absolut forskel mellem grupperne på 25 procentpoint vedr. <i>major pathological response</i>. Den samlede type I-fejl-rate på tværs af primære og udvalgte sekundære endepunkter og multiple populationer blev kontrolleret ved et ensidet alfa-niveau på 2,5 % ved anvendelse af den grafiske metode af Maurer og Bretz. En sekventiel teststrategi blev anvendt; superioritet med hensyn til hændelsesfri overlevelse blev først testet ved stratificeret log-rank test i CPS-10-populationen ved et ensidet alfa-niveau på 0,025, dernæst i CPS-1-populationen ved et ensidet alfa-niveau på 0,025 og endelig i den samlede population ved et ensidet alfa-niveau på 0,025, hvis hver foregående nul-hypotese blev forkastet.



Grænser blev udledt ved brug af en Lan–DeMets O’Brien–Fleming *spending*-funktion. På baggrund af den prædefinerede multiplicitetsjusteringsstrategi, hvis alle nul-hypoteser for hændelsesfri overlevelse blev forkastet, blev alfa-niveauet omfordelt til udvalgte sekundære hypoteser (*major pathological response* , testet ved stratificeret Miettinen og Nurminen-metode, ensidet alfa-niveau på 0,0005; samlet overlevelse, testet ved stratificeret log-rank test, ensidet alfa-niveau på 0,0245) i CPS-10-populationen.

Ensidede P-grænser var 0,01378 i CPS-10-populationen, 0,01242 i CPS-1-populationen og 0,01196 i den samlede population for hændelsesfri overlevelse og 0,0005 i hver population for *major pathological response* samt 0,0104 for samlet overlevelse i CPS-10-populationen. Protokollen specificerede rapportering af ensidede P-værdier, men i publikationen rapporteres to-sidede P-værdier i overensstemmelse med tidsskriftets politik.

Undergruppeanalyser	Randomisering med stratificering efter PD-L1-status (TPS; $\geq 50\%$ vs. $< 50\%$, tumorstadiet (III vs. IVA) og primær tumorlokation (mundsvælg eller mundhule vs. strube vs. nederste del af svælg).
Andre relevante oplysninger	Baselinekarakteristika for CPS ≥ 1 -populationen ses herunder



Baseline karakteristik for CPS≥1-populationen [19]

	Pembrolizumab		SoC		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	347		335		682	
Sex						
Male	272	(78.4)	265	(79.1)	537	(78.7)
Female	75	(21.6)	70	(20.9)	145	(21.3)
Age (Years)						
< 65	237	(68.3)	220	(65.7)	457	(67.0)
≥ 65	110	(31.7)	115	(34.3)	225	(33.0)
Mean	59.5		60.4		59.9	
SD	10.0		10.0		10.0	
Median	60.0		61.0		60.0	
Range	29 to 82		22 to 87		22 to 87	
Race						
American Indian Or Alaska Native	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
Asian	47	(13.5)	42	(12.5)	89	(13.0)
Black Or African American	8	(2.3)	9	(2.7)	17	(2.5)
Multiple	9	(2.6)	16	(4.8)	25	(3.7)
American Indian Or Alaska Native, Black Or African American, White	2	(0.6)	2	(0.6)	4	(0.6)
American Indian Or Alaska Native, White	1	(0.3)	7	(2.1)	8	(1.2)
Black Or African American, White	4	(1.2)	6	(1.8)	10	(1.5)
Native Hawaiian Or Other Pacific Islander, Asian	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
Native Hawaiian Or Other Pacific Islander, White	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
White, Asian	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
Native Hawaiian Or Other Pacific Islander	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.3)
White	273	(78.7)	260	(77.6)	533	(78.2)
Missing	9	(2.6)	6	(1.8)	15	(2.2)
Ethnicity						
Hispanic Or Latino	54	(15.6)	43	(12.8)	97	(14.2)
Not Hispanic Or Latino	285	(82.1)	285	(85.1)	570	(83.6)
Not Reported	4	(1.2)	4	(1.2)	8	(1.2)
Unknown	0	(0.0)	2	(0.6)	2	(0.3)



Missing	4	(1.2)	1	(0.3)	5	(0.7)
Region						
North America	63	(18.2)	48	(14.3)	111	(16.3)
European Union	134	(38.6)	139	(41.5)	273	(40.0)
Rest of World	150	(43.2)	148	(44.2)	298	(43.7)
PD-L1 Status by TPS Score						
TPS <50%	244	(70.3)	228	(68.1)	472	(69.2)
TPS ≥50%	103	(29.7)	107	(31.9)	210	(30.8)
Primary Tumor Site						
Oropharynx	34	(9.8)	37	(11.0)	71	(10.4)
Oral Cavity	210	(60.5)	205	(61.2)	415	(60.9)
Larynx	77	(22.2)	67	(20.0)	144	(21.1)
Hypopharynx	26	(7.5)	25	(7.5)	51	(7.5)
Missing	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
ECOG PS						
0	187	(53.9)	201	(60.0)	388	(56.9)
1	160	(46.1)	134	(40.0)	294	(43.1)
HPV Status						
Positive	11	(3.2)	14	(4.2)	25	(3.7)
Negative	336	(96.8)	320	(95.5)	656	(96.2)
Unknown	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
Overall Cancer Staging at Baseline						
III	86	(24.8)	88	(26.3)	174	(25.5)
IVA	259	(74.6)	246	(73.4)	505	(74.0)
IVB	2	(0.6)	0	(0.0)	2	(0.3)
Missing	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
Cancer T Staging at Baseline						
T1	8	(2.3)	4	(1.2)	12	(1.8)
T2	48	(13.8)	47	(14.0)	95	(13.9)
T3	107	(30.8)	109	(32.5)	216	(31.7)
T4	10	(2.9)	14	(4.2)	24	(3.5)
T4A	174	(50.1)	159	(47.5)	333	(48.8)
T4B	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
Missing	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)



Cancer N Staging at Baseline						
N0	90	(25.9)	80	(23.9)	170	(24.9)
N1	74	(21.3)	71	(21.2)	145	(21.3)
N2	31	(8.9)	29	(8.7)	60	(8.8)
N2A	12	(3.5)	7	(2.1)	19	(2.8)
N2B	80	(23.1)	87	(26.0)	167	(24.5)
N2C	57	(16.4)	60	(17.9)	117	(17.2)
N3	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
N3B	2	(0.6)	0	(0.0)	2	(0.3)
Missing	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
Cancer M Staging at Baseline						
M0	347	(100.0)	334	(99.7)	681	(99.9)
Missing	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
Smoking Status						
Never Smoker	61	(17.6)	76	(22.7)	137	(20.1)
Former Smoker	170	(49.0)	135	(40.3)	305	(44.7)
Current Smoker	110	(31.7)	121	(36.1)	231	(33.9)
Unknown	6	(1.7)	3	(0.9)	9	(1.3)
Cigarette use (packs per year)						
0 (No Cigarette use)	61	(17.6)	76	(22.7)	137	(20.1)
<=10	64	(18.4)	68	(20.3)	132	(19.4)
>10	206	(59.4)	180	(53.7)	386	(56.6)
Unknown	16	(4.6)	11	(3.3)	27	(4.0)
Alcohol use						
Yes	238	(68.6)	228	(68.1)	466	(68.3)
No	103	(29.7)	104	(31.0)	207	(30.4)
Unknown	6	(1.7)	3	(0.9)	9	(1.3)
SD=Standard deviation.						
European Union category in this table includes European Economic Area, United Kingdom and Switzerland.						
Database Cutoff Date: 25JUL2024.						



Appendix B. Resultater vedr. effekt pr. studie

Tabel 38. Resultater fra KEYNOTE-689 i CPS≥1-populationen

Effektmål	Studiearm	N	Resultat (CI)	Estimeret absolut forskel i effekt			Estimeret relativ forskel i effekt			Beskrivelse af metoder anvendt til estimering	Referencer
				Forsk el	95% CI	P-værdi	Forsk el	95% CI	P-værdi		
Hændelse sfri overlevels e (EFS)	Pembrolizu mab+SOC	347	59,7 (37,9; NR) måneder	30,1 mdr.	NA	NA	0,70	0,55; 0,89	0,00140	The primary hypothesis for EFS and key secondary hypothesis for OS will be evaluated by comparing the pembrolizumab arm to the SoC arm using a stratified log-rank test. Estimation of the hazard ratio (HR) will be done using a stratified Cox regression model. Event rates over time will be estimated within each treatment group using the Kaplan-Meier method.	Uppaluri et al
	SOC	335	29,6 (19,1;41,6) måneder								



Effektmål	Studiearm	N	Resultat (CI)	Estimeret absolut forskel i effekt			Estimeret relativ forskel i effekt			Beskrivelse af metoder anvendt til estimering	Referencer
				Forsk el	95% CI	P-værdi	Forsk el	95% CI	P-værdi		
Major pathological response (MPR)	Pembrolizumab+SOC	347	34 (9,8%)	9,8 %-point	7,0;13,3	<0,00001	NA	NA	NA	The primary hypothesis for mPR will be evaluated by comparing the pembrolizumab arm to the SoC arm using the stratified Miettinen and Nurminen method with strata weighting by sample size. The between-treatment difference in percentages, its 95% confidence interval (CI) and p-value will be calculated by means of the Miettinen and Nurminen method, with stratification according to primary tumor site (oropharynx or oral cavity vs. larynx vs. hypopharynx) and tumor stage (III vs. IVA).	Uppaluri et al
	SOC	335	0								



Effektmål	Studiearm	N	Resultat (CI)	Estimeret absolut forskel i effekt			Estimeret relativ forskel i effekt			Beskrivelse af metoder anvendt til estimering	Referencer
				Forsk el	95% CI	P-værdi	Forskel	95% CI	P-værdi		
Komplet patologisk respons (pCR)	Pembrolizumab+SOC	347	11 (3,2%)	3,2 %-point	1,6; 5,6	NA	NA	NA	NA	<i>Incidence was estimated by means of the Clopper-Pearson method; the between-group difference was estimated by means of the Miettinen and Nurminen stratified method.</i>	Uppaluri et al
	SOC	335	0								
Samlet overlevelse (OS)	Pembrolizumab+SOC	347	NR (NR; NR) måneder	NA	NA	NA	HR: 0,72	0,56; 0,94	0,00666	Som ovenfor	Uppaluri et al
	SOC	335	61,8 (49,2; NR) måneder								



Appendix C. Komparativ analyse af effekt

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

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

N/A



Appendix D. Ekstrapolering

N/A

D.1 Ekstrapolering af [effektmål 1]

D.1.1 Datainput

D.1.2 Model

D.1.3 Proportionale hazarder

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

D.1.5 Vurdering af visuel fit

D.1.6 Vurdering af hazard-funktioner

D.1.7 Validering og diskussion af ekstrapolerede kurver

D.1.8 Justering af baggrunds dødelighed

D.1.9 Justering for behandlingsskift/overkrydsning

D.1.10 Aftagende effekt

D.1.11 Kureringspunkt

D.2 Ekstrapolering af [effektmål 2]



Appendix E. Alvorlige uønskede hændelser

Alvorlige uønskede hændelser hos >0% af patienter [23]

Table 14.3-35
Participants With Serious Adverse Events
(Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
(APaT Population)

	Pembrolizumab		SoC	
	n	(%)	n	(%)
Participants in population	361		315	
with one or more adverse events	179	(49.6)	116	(36.8)
with no adverse events	182	(50.4)	199	(63.2)
Blood and lymphatic system disorders	7	(1.9)	10	(3.2)
Anaemia	3	(0.8)	3	(1.0)
Disseminated intravascular coagulation	1	(0.3)	0	(0.0)
Febrile neutropenia	1	(0.3)	5	(1.6)
Hypercoagulation	1	(0.3)	0	(0.0)
Leukopenia	0	(0.0)	1	(0.3)
Lymphadenopathy	1	(0.3)	0	(0.0)
Pancytopenia	0	(0.0)	1	(0.3)
Cardiac disorders	11	(3.0)	5	(1.6)
Acute myocardial infarction	1	(0.3)	0	(0.0)
Atrial fibrillation	2	(0.6)	1	(0.3)
Atrial flutter	1	(0.3)	0	(0.0)
Bradyarrhythmia	0	(0.0)	1	(0.3)
Bradycardia	0	(0.0)	1	(0.3)
Cardiac arrest	0	(0.0)	1	(0.3)
Cardiovascular disorder	1	(0.3)	0	(0.0)
Myocardial infarction	1	(0.3)	1	(0.3)
Myocarditis	1	(0.3)	0	(0.0)
Pulmonary valve incompetence	1	(0.3)	0	(0.0)
Supraventricular tachycardia	2	(0.6)	0	(0.0)
Ventricular tachycardia	1	(0.3)	0	(0.0)
Congenital, familial and genetic disorders	1	(0.3)	0	(0.0)
Tracheo-oesophageal fistula	1	(0.3)	0	(0.0)
Endocrine disorders	5	(1.4)	1	(0.3)
Adrenal insufficiency	4	(1.1)	0	(0.0)
Hypophysitis	1	(0.3)	0	(0.0)
Hypopituitarism	0	(0.0)	1	(0.3)
Gastrointestinal disorders	42	(11.6)	19	(6.0)
Abdominal pain	1	(0.3)	0	(0.0)



Participants With Serious Adverse Events
(Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
(APaT Population)

	Pembrolizumab		SoC	
	n	(%)	n	(%)
Gastrointestinal disorders	42	(11.6)	19	(6.0)
Autoimmune pancreatitis	1	(0.3)	0	(0.0)
Colitis	6	(1.7)	0	(0.0)
Constipation	1	(0.3)	0	(0.0)
Diarrhoea	4	(1.1)	2	(0.6)
Duodenal ulcer perforation	0	(0.0)	2	(0.6)
Dysphagia	7	(1.9)	2	(0.6)
Enteritis	1	(0.3)	0	(0.0)
Gastric perforation	1	(0.3)	0	(0.0)
Gastrointestinal fistula	0	(0.0)	1	(0.3)
Gastrointestinal haemorrhage	2	(0.6)	0	(0.0)
Gastrointestinal motility disorder	1	(0.3)	0	(0.0)
Ileus	1	(0.3)	0	(0.0)
Ileus paralytic	1	(0.3)	0	(0.0)
Inguinal hernia	1	(0.3)	0	(0.0)
Intestinal obstruction	1	(0.3)	1	(0.3)
Large intestine perforation	0	(0.0)	2	(0.6)
Lower gastrointestinal haemorrhage	0	(0.0)	1	(0.3)
Mesenteric arterial occlusion	1	(0.3)	0	(0.0)
Mouth haemorrhage	4	(1.1)	0	(0.0)
Nausea	1	(0.3)	3	(1.0)
Oesophageal fistula	0	(0.0)	1	(0.3)
Oesophageal stenosis	0	(0.0)	2	(0.6)
Oesophagitis	0	(0.0)	1	(0.3)
Oral cavity fistula	1	(0.3)	0	(0.0)
Pancreatitis acute	1	(0.3)	0	(0.0)
Salivary gland fistula	2	(0.6)	0	(0.0)
Stomatitis	6	(1.7)	2	(0.6)
Subileus	1	(0.3)	0	(0.0)
Swollen tongue	1	(0.3)	0	(0.0)
Thrombosis mesenteric vessel	1	(0.3)	0	(0.0)
Tongue necrosis	1	(0.3)	1	(0.3)
Vomiting	0	(0.0)	1	(0.3)
General disorders and administration site conditions	23	(6.4)	11	(3.5)
Complication associated with device	0	(0.0)	1	(0.3)



Participants With Serious Adverse Events
(Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
(APaT Population)

	Pembrolizumab		SoC	
	n	(%)	n	(%)
General disorders and administration site conditions	23	(6.4)	11	(3.5)
Death	3	(0.8)	2	(0.6)
Face oedema	1	(0.3)	0	(0.0)
Fatigue	1	(0.3)	0	(0.0)
General physical health deterioration	2	(0.6)	2	(0.6)
Impaired healing	1	(0.3)	0	(0.0)
Implant site thrombosis	1	(0.3)	0	(0.0)
Inflammation	1	(0.3)	0	(0.0)
Localised oedema	1	(0.3)	0	(0.0)
Malaise	1	(0.3)	0	(0.0)
Mucosal inflammation	2	(0.6)	0	(0.0)
Multiple organ dysfunction syndrome	0	(0.0)	2	(0.6)
Peripheral swelling	1	(0.3)	0	(0.0)
Procedural failure	0	(0.0)	1	(0.3)
Pyrexia	7	(1.9)	1	(0.3)
Sudden death	0	(0.0)	2	(0.6)
Swelling face	1	(0.3)	0	(0.0)
Hepatobiliary disorders	8	(2.2)	1	(0.3)
Autoimmune hepatitis	1	(0.3)	0	(0.0)
Biliary obstruction	0	(0.0)	1	(0.3)
Cholecystitis acute	1	(0.3)	0	(0.0)
Hepatitis acute	1	(0.3)	0	(0.0)
Immune-mediated hepatitis	5	(1.4)	0	(0.0)
Immune system disorders	1	(0.3)	1	(0.3)
Anaphylactic shock	1	(0.3)	0	(0.0)
Transplant rejection	0	(0.0)	1	(0.3)
Infections and infestations	71	(19.7)	51	(16.2)
Abscess neck	0	(0.0)	1	(0.3)
Abscess oral	0	(0.0)	1	(0.3)
Atypical pneumonia	1	(0.3)	0	(0.0)
Bacteraemia	0	(0.0)	1	(0.3)
Bronchitis	1	(0.3)	0	(0.0)
Bronchitis bacterial	1	(0.3)	0	(0.0)



Participants With Serious Adverse Events
(Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
(APaT Population)

	Pembrolizumab		SoC	
	n	(%)	n	(%)
Infections and infestations	71	(19.7)	51	(16.2)
COVID-19	2	(0.6)	3	(1.0)
COVID-19 pneumonia	3	(0.8)	2	(0.6)
Cellulitis	3	(0.8)	1	(0.3)
Clostridial infection	1	(0.3)	0	(0.0)
Device related infection	1	(0.3)	2	(0.6)
Gastrointestinal infection	1	(0.3)	0	(0.0)
Incision site abscess	0	(0.0)	1	(0.3)
Infection parasitic	0	(0.0)	1	(0.3)
Infective glossitis	1	(0.3)	0	(0.0)
Intervertebral discitis	1	(0.3)	0	(0.0)
Klebsiella infection	0	(0.0)	1	(0.3)
Lower respiratory tract infection	0	(0.0)	1	(0.3)
Lung abscess	0	(0.0)	1	(0.3)
Mucosal infection	2	(0.6)	0	(0.0)
Oral candidiasis	1	(0.3)	0	(0.0)
Oropharyngeal candidiasis	1	(0.3)	0	(0.0)
Osteomyelitis	0	(0.0)	2	(0.6)
Pneumonia	13	(3.6)	18	(5.7)
Pneumonia aspiration	8	(2.2)	2	(0.6)
Pneumonia bacterial	1	(0.3)	1	(0.3)
Pneumonia pneumococcal	1	(0.3)	0	(0.0)
Pneumonia viral	1	(0.3)	0	(0.0)
Post procedural infection	1	(0.3)	0	(0.0)
Postoperative abscess	1	(0.3)	0	(0.0)
Postoperative wound infection	5	(1.4)	9	(2.9)
Pseudomonas infection	1	(0.3)	0	(0.0)
Pulmonary sepsis	4	(1.1)	1	(0.3)
Pyelonephritis	1	(0.3)	0	(0.0)
Respiratory tract infection	1	(0.3)	0	(0.0)
Sepsis	1	(0.3)	1	(0.3)
Septic shock	4	(1.1)	4	(1.3)
Sialoadenitis	1	(0.3)	1	(0.3)
Sinusitis	1	(0.3)	0	(0.0)
Skin infection	5	(1.4)	1	(0.3)
Soft tissue infection	1	(0.3)	2	(0.6)
Staphylococcal bacteraemia	1	(0.3)	0	(0.0)



Participants With Serious Adverse Events
(Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
(APaT Population)

	Pembrolizumab		SoC	
	n	(%)	n	(%)
Injury, poisoning and procedural complications	34	(9.4)	16	(5.1)
Stoma site haemorrhage	0	(0.0)	1	(0.3)
Tracheal obstruction	1	(0.3)	0	(0.0)
Wound complication	1	(0.3)	0	(0.0)
Wound dehiscence	8	(2.2)	2	(0.6)
Wound haemorrhage	1	(0.3)	1	(0.3)
Investigations	4	(1.1)	7	(2.2)
Alanine aminotransferase increased	2	(0.6)	0	(0.0)
Aspartate aminotransferase increased	1	(0.3)	1	(0.3)
Blood creatinine increased	0	(0.0)	2	(0.6)
Neutrophil count decreased	0	(0.0)	1	(0.3)
SARS-CoV-2 test positive	1	(0.3)	1	(0.3)
White blood cell count decreased	1	(0.3)	2	(0.6)
Metabolism and nutrition disorders	18	(5.0)	10	(3.2)
Alcohol intolerance	1	(0.3)	0	(0.0)
Decreased appetite	1	(0.3)	2	(0.6)
Dehydration	1	(0.3)	2	(0.6)
Electrolyte imbalance	2	(0.6)	0	(0.0)
Feeding intolerance	0	(0.0)	1	(0.3)
Hypercalcaemia	2	(0.6)	2	(0.6)
Hyperglycaemia	0	(0.0)	1	(0.3)
Hyperglycaemic hyperosmolar nonketotic syndrome	1	(0.3)	0	(0.0)
Hyperkalaemia	0	(0.0)	1	(0.3)
Hypematraemia	1	(0.3)	1	(0.3)
Hypocalcaemia	1	(0.3)	0	(0.0)
Hypoglycaemia	1	(0.3)	0	(0.0)
Hypokalaemia	1	(0.3)	1	(0.3)
Hyponatraemia	2	(0.6)	1	(0.3)
Malnutrition	1	(0.3)	0	(0.0)
Metabolic disorder	1	(0.3)	0	(0.0)
Refeeding syndrome	1	(0.3)	0	(0.0)
Type 2 diabetes mellitus	2	(0.6)	0	(0.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	4	(1.1)	0	(0.0)
Back pain	1	(0.3)	0	(0.0)



Participants With Serious Adverse Events
(Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
(APaT Population)

	Pembrolizumab		SoC	
	n	(%)	n	(%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	4	(1.1)	0	(0.0)
Osteonecrosis of jaw	1	(0.3)	0	(0.0)
Pain in extremity	1	(0.3)	0	(0.0)
Soft tissue necrosis	1	(0.3)	0	(0.0)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	9	(2.5)	4	(1.3)
Adenocarcinoma of colon	1	(0.3)	1	(0.3)
Laryngeal squamous cell carcinoma	0	(0.0)	1	(0.3)
Lung adenocarcinoma	1	(0.3)	0	(0.0)
Myelodysplastic syndrome	1	(0.3)	0	(0.0)
Oesophageal squamous cell carcinoma	1	(0.3)	0	(0.0)
Pancreatic neoplasm	0	(0.0)	1	(0.3)
Papillary thyroid cancer	1	(0.3)	1	(0.3)
Tumour associated fever	1	(0.3)	0	(0.0)
Tumour haemorrhage	3	(0.8)	0	(0.0)
Nervous system disorders	5	(1.4)	6	(1.9)
Bell's palsy	1	(0.3)	0	(0.0)
Brain oedema	0	(0.0)	2	(0.6)
Cerebral ischaemia	1	(0.3)	0	(0.0)
Cerebrovascular accident	1	(0.3)	0	(0.0)
Epilepsy	0	(0.0)	1	(0.3)
Syncope	2	(0.6)	3	(1.0)
Product issues	4	(1.1)	0	(0.0)
Device dislocation	2	(0.6)	0	(0.0)
Device leakage	2	(0.6)	0	(0.0)
Internal device exposed	1	(0.3)	0	(0.0)
Psychiatric disorders	2	(0.6)	0	(0.0)
Delirium	1	(0.3)	0	(0.0)
Suicidal ideation	1	(0.3)	0	(0.0)
Renal and urinary disorders	10	(2.8)	11	(3.5)
Acute kidney injury	6	(1.7)	9	(2.9)
Chronic kidney disease	0	(0.0)	2	(0.6)



Participants With Serious Adverse Events
(Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
(APaT Population)

	Pembrolizumab		SoC	
	n	(%)	n	(%)
Renal and urinary disorders	10	(2.8)	11	(3.5)
Immune-mediated nephritis	1	(0.3)	0	(0.0)
Prerenal failure	1	(0.3)	0	(0.0)
Renal failure	1	(0.3)	2	(0.6)
Tubulointerstitial nephritis	1	(0.3)	0	(0.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	34	(9.4)	15	(4.8)
Acute respiratory distress syndrome	0	(0.0)	1	(0.3)
Acute respiratory failure	1	(0.3)	2	(0.6)
Aspiration	0	(0.0)	1	(0.3)
Atelectasis	0	(0.0)	1	(0.3)
Chronic obstructive pulmonary disease	1	(0.3)	0	(0.0)
Dyspnoea	4	(1.1)	0	(0.0)
Epistaxis	1	(0.3)	0	(0.0)
Haemoptysis	1	(0.3)	0	(0.0)
Interstitial lung disease	2	(0.6)	0	(0.0)
Laryngeal fistula	0	(0.0)	1	(0.3)
Laryngeal haemorrhage	0	(0.0)	1	(0.3)
Laryngeal obstruction	1	(0.3)	0	(0.0)
Laryngeal oedema	1	(0.3)	0	(0.0)
Laryngeal stenosis	1	(0.3)	0	(0.0)
Obstructive airways disorder	1	(0.3)	0	(0.0)
Oropharyngeal fistula	2	(0.6)	4	(1.3)
Pleural effusion	1	(0.3)	0	(0.0)
Pneumonitis	5	(1.4)	0	(0.0)
Pneumothorax	1	(0.3)	0	(0.0)
Pulmonary embolism	6	(1.7)	2	(0.6)
Pulmonary haemorrhage	1	(0.3)	0	(0.0)
Pulmonary mass	1	(0.3)	0	(0.0)
Respiratory arrest	0	(0.0)	1	(0.3)
Respiratory failure	5	(1.4)	1	(0.3)
Stridor	1	(0.3)	0	(0.0)
Tracheal inflammation	1	(0.3)	0	(0.0)
Tracheal stenosis	1	(0.3)	0	(0.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	4	(1.1)	1	(0.3)
Erythema multiforme	1	(0.3)	0	(0.0)



Participants With Serious Adverse Events
(Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
(APaT Population)

	Pembrolizumab		SoC	
	n	(%)	n	(%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	4	(1.1)	1	(0.3)
Rash	1	(0.3)	0	(0.0)
Skin necrosis	1	(0.3)	0	(0.0)
Subcutaneous emphysema	0	(0.0)	1	(0.3)
Urticarial dermatitis	1	(0.3)	0	(0.0)
Vascular disorders	8	(2.2)	5	(1.6)
Arterial haemorrhage	2	(0.6)	1	(0.3)
Haematoma	2	(0.6)	2	(0.6)
Hypotension	1	(0.3)	0	(0.0)
Inferior vena caval occlusion	0	(0.0)	1	(0.3)
Lymphatic fistula	1	(0.3)	0	(0.0)
Lymphoedema	2	(0.6)	0	(0.0)
Vascular occlusion	0	(0.0)	1	(0.3)
Every participant is counted a single time for each applicable row and column. Serious AEs up to 90 days of last administration of the entire study treatment, including protocol-specified surgery, are included. MedDRA Version: 27.0 preferred terms "Neoplasm progression", "Malignant neoplasm progression" and "Disease progression" not related to the study treatment are excluded. Database Cutoff Date: 25JUL2024.				

Source: [P689V01MK3475: adam-adsl; adae]



Immunmedierede uønskede hændelser og infusionsreaktioner i KEYNOTE-689 [22, 23]

Table 14.3-66
Participants With Adverse Events of Special Interest (AEOSI)
(Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
(APaT Population)

	Pembrolizumab		SoC	
	n	(%)	n	(%)
Participants in population	361		315	
with one or more adverse events	158	(43.8)	34	(10.8)
with no adverse events	203	(56.2)	281	(89.2)
Adrenal Insufficiency	7	(1.9)	0	(0.0)
Adrenal insufficiency	6	(1.7)	0	(0.0)
Primary adrenal insufficiency	1	(0.3)	0	(0.0)
Colitis	9	(2.5)	1	(0.3)
Colitis	9	(2.5)	1	(0.3)
Gastritis	5	(1.4)	1	(0.3)
Gastritis	5	(1.4)	1	(0.3)
Hepatitis	8	(2.2)	1	(0.3)
Autoimmune hepatitis	1	(0.3)	0	(0.0)
Hepatitis	1	(0.3)	1	(0.3)
Hepatitis acute	1	(0.3)	0	(0.0)
Immune-mediated hepatitis	5	(1.4)	0	(0.0)
Hyperthyroidism	32	(8.9)	10	(3.2)
Hyperthyroidism	32	(8.9)	10	(3.2)
Hypoparathyroidism	1	(0.3)	1	(0.3)
Hypoparathyroidism	1	(0.3)	1	(0.3)
Hypophysitis	2	(0.6)	1	(0.3)
Hypophysitis	1	(0.3)	0	(0.0)
Hypopituitarism	1	(0.3)	1	(0.3)
Hypothyroidism	89	(24.7)	17	(5.4)
Hypothyroidism	89	(24.7)	17	(5.4)
Infusion Reactions	4	(1.1)	2	(0.6)
Drug hypersensitivity	1	(0.3)	1	(0.3)
Hypersensitivity	2	(0.6)	1	(0.3)
Infusion related reaction	1	(0.3)	0	(0.0)



Participants With Adverse Events of Special Interest (AEOSI)
(Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
(APaT Population)

	Pembrolizumab		SoC	
	n	(%)	n	(%)
Myocarditis	1	(0.3)	0	(0.0)
Myocarditis	1	(0.3)	0	(0.0)
Myositis	1	(0.3)	0	(0.0)
Myositis	1	(0.3)	0	(0.0)
Nephritis	3	(0.8)	0	(0.0)
Glomerulonephritis acute	1	(0.3)	0	(0.0)
Immune-mediated nephritis	1	(0.3)	0	(0.0)
Tubulointerstitial nephritis	1	(0.3)	0	(0.0)
Pancreatitis	5	(1.4)	0	(0.0)
Autoimmune pancreatitis	1	(0.3)	0	(0.0)
Pancreatitis	3	(0.8)	0	(0.0)
Pancreatitis acute	1	(0.3)	0	(0.0)
Pneumonitis	20	(5.5)	0	(0.0)
Interstitial lung disease	2	(0.6)	0	(0.0)
Pneumonitis	19	(5.3)	0	(0.0)
Severe Skin Reactions	10	(2.8)	2	(0.6)
Dermatitis exfoliative	1	(0.3)	0	(0.0)
Erythema multiforme	3	(0.8)	0	(0.0)
Exfoliative rash	1	(0.3)	0	(0.0)
Pruritus	2	(0.6)	0	(0.0)
Rash	1	(0.3)	0	(0.0)
Rash maculo-papular	2	(0.6)	0	(0.0)
Skin necrosis	1	(0.3)	2	(0.6)
Thyroiditis	2	(0.6)	1	(0.3)
Thyroiditis	2	(0.6)	1	(0.3)
Uveitis	1	(0.3)	0	(0.0)

Participants With Adverse Events of Special Interest (AEOSI)
(Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
(APaT Population)

	Pembrolizumab		SoC	
	n	(%)	n	(%)
Uveitis	1	(0.3)	0	(0.0)
Iridocyclitis	1	(0.3)	0	(0.0)
Every participant is counted a single time for each applicable row and column. Non-serious AEs up to 30 days and serious AEs up to 90 days of last administration of the entire study treatment, including protocol-specified surgery, are included. MedDRA Version: 27.0 Database Cutoff Date: 25JUL2024.				

Source: [P689V01MK3475: adam-adsl; adae]



Table S11: Immune-Mediated Adverse Events and Infusion Reactions in the As-Treated Population.*

Events	Pembrolizumab† N = 361		Control N = 315	
	Any grade	Grade ≥3	Any grade	Grade ≥3
Total‡	156 (43.2)	36 (10.0)	32 (10.2)	2 (0.6)
Hypothyroidism	89 (24.7)	0	17 (5.4)	0
Hyperthyroidism	32 (8.9)	0	10 (3.2)	0
Pneumonitis	20 (5.5)	6 (1.7)§	0	0
Severe skin reactions	10 (2.8)	6 (1.7)	2 (0.6)	1 (0.3)
Colitis	9 (2.5)	8 (2.2)	1 (0.3)	0
Hepatitis	8 (2.2)	7 (1.9)	1 (0.3)	0
Adrenal insufficiency	7 (1.9)	4 (1.1)	0	0
Gastritis	5 (1.4)	0	1 (0.3)	0
Pancreatitis	5 (1.4)	3 (0.8)	0	0
Nephritis	3 (0.8)	2 (0.6)	0	0
Hypophysitis	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)
Thyroiditis	2 (0.6)	0	1 (0.3)	0
Hypoparathyroidism	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
Myocarditis	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
Myositis	1 (0.3)	0	0	0
Uveitis	1 (0.3)	0	0	0

Data are n (%).

*The as-treated population was defined as all participants who received at least 1 dose of study treatment or in-study surgery.

†Neoadjuvant and adjuvant pembrolizumab added to standard-of-care. Adjuvant pembrolizumab was planned to start concomitantly with postoperative radiotherapy or chemoradiotherapy.

‡Infusion reactions, reported separately, occurred in 4 participants (1.1%) in the pembrolizumab group and in 2 participants (0.6%) in the control group; no grade 3 or higher infusion reactions occurred.

§Included one grade 5 event.

Antal og andel af dødsfald relateret til uønskede hændelser [21]

Table 3. Summary of Treatment-Related Adverse Events in the As-Treated Population.*				
Event	Pembrolizumab (N=361)		Control (N=315)	
	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3
	number of participants (percent)			
Any adverse event	294 (81.4)	161 (44.6)	258 (81.9)	135 (42.9)
Discontinuation of trial treatment due to adverse event	64 (17.7)		39 (12.4)	
Death due to adverse event	4 (1.1)		1 (0.3)	
Serious adverse event	69 (19.1)		33 (10.5)	



Appendix F. Helbredsrelateret livskvalitet

N/A



Appendix G. Probabilistiske følsomhedsanalyser

N/A

Tabel 40. Oversigt over parametre i PSA

N/A



Appendix H. Litteratursøgninger for den kliniske vurdering

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

Tabel 41. Bibliografiske databaser inkluderet i litteratursøgningen

N/A

Tabel 42. Andre kilder inkluderet i litteratursøgningen

N/A

Tabel 43. Konferencemateriale inkluderet i litteratursøgningen

N/A

H.1.1 Søgestrategier

N/A

Tabel 44. Søgestrategi for [navn på database]

N/A

H.1.2 Systematisk valg af studier

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

N/A



Tabel 46. Oversigt over studiedesign for studier inkluderet i analyserne

N/A

H.1.3 Ekskluderede fuldtekstreferencer

H.1.4 Kvalitetsvurdering

H.1.5 Ikke-offentliggjorte data



Appendix I. Litteratursøgninger for helbredsrelateret livskvalitet

I.1 Helbredsrelateret livskvalitet

N/A

Tabel 47. Bibliografiske databaser inkluderet i litteratursøgningen

N/A

Tabel 48. Andre kilder inkluderet i litteratursøgningen

N/A

Tabel 49. Konferencemateriale inkluderet i litteratursøgningen

N/A

I.1.1 Søgestrategier

N/A

Tabel 50. Søgestrategi for [navn på database]

N/A

I.1.2 Kvalitetsvurdering og generaliserbarhed af estimater

I.1.3 Ikke-offentliggjorte data



Appendix J. Litteratursøgninger for input til den sundhedsøkonomiske model

J.1 Ekstern litteratur til input i den sundhedsøkonomiske model

N/A

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

Tabel 51. Kilder inkluderet i søgningen

N/A

J.1.2 Eks. målrettet litteratursøgning efter [estimer]

Tabel 52. Kilder inkluderet i den målrettede litteratursøgning

N/A



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

Melanom

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

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

Ikke-småcellet lungecancer (NSCLC)

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

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

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

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

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

KEYTRUDA som monoterapi er indiceret til behandling af lokalt avanceret eller metastatisk ikke-småcellet lungecancer hos voksne efter tidligere behandling med minimum én kemoterapi, og hvis tumorer udtrykker PD-L1 med TPS $\geq 1\%$. Patienter med EGFR- eller ALK-positive mutationer i tumor bør også have været i targeteret behandling inden behandling med KEYTRUDA.

Malignt pleuralt mesotheliom (MPM)

KEYTRUDA, i kombination med pemetrexed og platinbaseret kemoterapi, er indiceret til førstelinjebehandling af voksne med ikke-resektabelt ikke-epiteloidt pleuralt mesotheliom.

**Klassisk Hodgkins lymfom (cHL)**

KEYTRUDA som monoterapi er indiceret til behandling af recidiverende eller refraktært klassisk Hodgkins lymfom hos voksne og pædiatriske patienter i alderen 3 år og derover, som har oplevet svigt af autolog stamcelletransplantation (ASCT), eller har oplevet svigt efter at have fået mindst 2 forudgående behandlinger, når ASCT ikke er en behandlingsmulighed.

Urotelialt karcinom

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

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

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

Planocellulært hoved-hals karcinom (HNSCC)

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

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

Renalcellekarcinom (RCC)

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

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

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

Cancertyper med høj mikrosatellitinstabilitet (MSI-H) eller mismatch repair-defekt (dMMR)**Kolorektal cancer (CRC)**

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



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

Ikke-kolorektal cancer

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

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

Esophagus karcinom

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

Triple-negativ brystkræft (TNBC)

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

Vurderet af MR

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

Endometriecancer (EC)

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

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

Cervixcancer

KEYTRUDA, i kombination med kemostrålebehandling (udvendig strålebehandling efterfulgt af brachyterapi), er indiceret til behandling af FIGO 2014 stadie III - IVA lokal avanceret cervixcancer hos voksne, som ikke har modtaget forudgående definitiv behandling. **Vurderet af MR**



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

Adenokarcinom i ventrikel eller den gastroesophageale overgang (GEJ)

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

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

Galdevejskræft (Biliary Tract Carcinoma (BTC))

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



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

	KN-689 Pembrolizuma b		KN-689 SoC		Pembrolizumab Monotherapy HNSCC Pool		Pembrolizumab Monotherapy Reference Safety Dataset	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	361		315		909		7,631	
with one or more adverse events	348	(96.4)	305	(96.8)	882	(97.0)	7,375	(96.6)
with no adverse event	13	(3.6)	10	(3.2)	27	(3.0)	256	(3.4)
with drug-related ^a adverse events	294	(81.4)	258	(81.9)	562	(61.8)	5,462	(71.6)
with toxicity grade 3-5 adverse events	275	(76.2)	233	(74.0)	512	(56.3)	3,514	(46.0)
with toxicity grade 3-5 drug-related adverse events	161	(44.6)	135	(42.9)	134	(14.7)	1,208	(15.8)
with serious adverse events	179	(49.6)	116	(36.8)	404	(44.4)	2,742	(35.9)
with serious drug-related adverse events	69	(19.1)	33	(10.5)	88	(9.7)	840	(11.0)
who died	25	(6.9)	24	(7.6)	79	(8.7)	346	(4.5)
who died due to a drug-related adverse event	4	(1.1)	1	(0.3)	8	(0.9)	42	(0.6)
discontinued drug due to an adverse event	88	(24.4)	45	(14.3)	120	(13.2)	1,066	(14.0)
discontinued drug due to a drug- related adverse event	64	(17.7)	39	(12.4)	50	(5.5)	639	(8.4)
discontinued drug due to a serious adverse event	47	(13.0)	11	(3.5)	96	(10.6)	714	(9.4)
discontinued drug due to a serious drug-related adverse event	27	(7.5)	8	(2.5)	32	(3.5)	347	(4.5)
^a Determined by the investigator to be related to the drug. Grades are based on NCI CTCAE version 4.03 Non-serious adverse events up to 30 days of last treatment and serious adverse events up to 90 days of last treatment are included. MedDRA preferred terms "Neoplasm Progression", "Malignant Neoplasm Progression" and "Disease Progression" not related to the drug are excluded. Database cutoff date for KN-689: 25JUL2024								



Appendix M. Efterfølgende behandling

Efterfølgende behandling per type behandling og per behandlingslinje [19]

Table 13: Participants With Subsequent Treatment by Type for HNSCC (ITT Population)

	Pembrolizumab		SoC		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	363		351		714	
Post-Study Radiotherapy						
Yes	47	(12.9)	39	(11.1)	86	(12.0)
No	316	(87.1)	312	(88.9)	628	(88.0)
Post-Study Surgery						
Yes	15	(4.1)	10	(2.8)	25	(3.5)
No	348	(95.9)	341	(97.2)	689	(96.5)
Post-Study Systemic Therapy						
Yes	70	(19.3)	78	(22.2)	148	(20.7)
No	293	(80.7)	273	(77.8)	566	(79.3)
Post-Study 1L R/M Systemic Therapy						
Yes	70	(19.3)	78	(22.2)	148	(20.7)
No	293	(80.7)	273	(77.8)	566	(79.3)
Post-Study 2L R/M Systemic Therapy						
Yes	20	(5.5)	24	(6.8)	44	(6.2)
No	343	(94.5)	327	(93.2)	670	(93.8)
Post-Study 3L R/M Systemic Therapy						
Yes	8	(2.2)	12	(3.4)	20	(2.8)
No	355	(97.8)	339	(96.6)	694	(97.2)
Post-Study 4L R/M Systemic Therapy						
Yes	2	(0.6)	2	(0.6)	4	(0.6)
No	361	(99.4)	349	(99.4)	710	(99.4)
Post-Study 5L or Greater R/M Systemic Therapy						
Yes	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
No	362	(99.7)	351	(100.0)	713	(99.9)
Database Cutoff Date: 25JUL2024.						

Medicinrådet**Sekretariat**

Dampfærgevej 21-23, 3. sal
2100 København Ø

+ 45 70 10 36 00

medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk