

Medicinrådets vurdering
af pembrolizumab som
førstelinjebehandling af
recidiverende eller
metastatisk
planocellulær hoved-
halskræft

Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og indikationsudvidelser skal anbefales som mulig standardbehandling. Medicinrådet udarbejder også behandlingsvejledninger og rekommandationer for anvendelse af medicin på sygehusene. Derudover kan Medicinrådet tage andre typer sager op, der handler om medicinanvendelse.

Om vurderingsrapporten

Vurderingsrapporten indeholder Medicinrådets vurdering af, hvilken værdi lægemidlet har for patienten i forhold til nuværende standardbehandling.

Værdien for patienten og omkostningerne for samfundet danner grundlaget for Medicinrådets beslutning om, hvorvidt lægemidlet anbefales som mulig standardbehandling. Dette sammenfatter vi i Medicinrådets anbefaling vedr. lægemidlet.

Lægemidlet er vurderet efter Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser, som du kan finde på Medicinrådets hjemmeside under siden Metoder.

Godkendt af Medicinrådet 19. maj 2020

Dokumentnummer 76307

Versionsnummer 1.0

© Medicinrådet, 2020. Publikationen kan frit refereres med tydelig kildeangivelse.

Medicinrådet, Dampfærgevej 27-29, 3. th., 2100 København Ø

www.medicinraadet.dk

Sprog: dansk

Format: pdf

Indhold

1	Medicinrådets konklusion	4
2	Begreber og forkortelser	6
3	Introduktion.....	7
3.1	Hoved- halskræft.....	7
3.2	Pembrolizumab	7
3.3	Nuværende behandling	8
4	Metode	9
5	Resultater	10
5.1	Litteratur.....	10
5.1.1	Gennemgang af studier.....	11
5.2	Databehandling og analyse	12
5.2.1	Evidensens kvalitet	13
6	Klinisk spørgsmål 1	14
6.1.1	Effektestimater og kategorier	14
6.1.2	Fagudvalgets konklusion vedr. klinisk spørgsmål 1.....	17
6.2	Klinisk spørgsmål 2	18
6.2.1	Effektestimater og kategorier	18
6.2.2	Fagudvalgets konklusion vedr. klinisk spørgsmål 2.....	20
6.3	Klinisk spørgsmål 3	20
6.3.1	Effektestimater og kategorier	20
6.3.2	Fagudvalgets konklusion vedr. klinisk spørgsmål 3.....	23
6.4	Klinisk spørgsmål 4	24
6.4.1	Effektestimater og kategorier	24
6.4.2	Fagudvalgets konklusion vedr. klinisk spørgsmål 4.....	25
6.5	Klinisk spørgsmål 5	26
6.5.1	Effektestimater og kategorier	26
6.5.2	Fagudvalgets konklusion vedr. klinisk spørgsmål 5.....	29
7	Fagudvalgets samlede konklusion.....	31
8	Andre overvejelser	32
9	Relation til behandlingsvejledning.....	33
10	Referencer	34
11	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet.....	35
12	Versionslog	36
13	Bilag 1: Evidensens kvalitet.....	37

13.1	Cochrane, Risk of Bias.....	37
13.2	GRADE-profil.....	38
14	Bilag 2: Baselinekarakteristika	41

1 Medicinrådets konklusion

Medicinrådet vurderer, at pembrolizumab som monoterapi eller i kombination med platin og 5-FU samlet set er et bedre alternativ end standardbehandling som 1. linje systemisk palliativ behandling til patienter med hoved-halskræft, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med $CPS \geq 1$. Rådet vurderer, at de fleste patienter bør tilbydes pembrolizumab monoterapi på grund af den bedre bivirkningsprofil. Dog vil der for patienter med stor tumorbyrde/hurtig sygdomsprogression og god almentilstand være grund til at overveje behandling med kombinationsbehandling fremfor monoterapi trods den øgede mængde af bivirkninger ved kombinationsbehandlingen.

- Medicinrådet vurderer, at pembrolizumab som monoterapi eller i kombination med platin og 5-FU giver en **moderat merværdi** sammenlignet med standardbehandling (platin + 5-FU + cetuximab) som førstelinjebehandling af patienter med metastaserende eller inoperabel planocellulær hoved-halskræft, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med $CPS > 1$. Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav.
- Medicinrådet finder, at den samlede værdi af pembrolizumab som monoterapi eller i kombination med platin og 5-FU **ikke kan kategoriseres** sammenlignet med standardbehandling (paclitaxel + capecitabin) som førstelinjebehandling af patienter med metastaserende eller inoperabel planocellulær hoved-halskræft, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med $CPS > 1$. Rådet vurderer dog, at pembrolizumab som monoterapi eller i kombination med platin og 5-FU samlet set ud fra en narrativ sammenligning ser ud til at have en bedre effekt på overlevelse, samt at pembrolizumab som monoterapi har en bedre sikkerhedsprofil end standardbehandling (paclitaxel + capecitabin).
- Medicinrådet vurderer, at pembrolizumab som monoterapi giver en **merværdi af ukendt størrelse** sammenlignet med pembrolizumab i kombination med platin og 5-FU som førstelinjebehandling af patienter med metastaserende eller inoperabel planocellulær hoved-halskræft, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med $CPS > 1$. Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav.

Medicinrådet vurderer, at der for patienter med stor tumorbyrde/hurtig sygdomsprogression og god almentilstand vil være grund til at overveje behandling med pembrolizumab i kombination med platin og 5-FU fremfor monoterapi trods den øgede mængde af bivirkninger ved kombinationsterapien.

Vurderingen er baseret på evidens af meget lav kvalitet.

Medicinrådet kategoriserer lægemidlers værdi i en af følgende kategorier:

- **Stor merværdi:** Der er påvist en stor forbedring i effektforhold i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis markant forbedret overlevelse, markant reduktion i forekomsten af alvorlige symptomer og/eller alvorlige bivirkninger.
- **Moderat merværdi:** Der er påvist en moderat forbedring i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis moderat forbedret overlevelse, moderat reduktion i forekomsten af symptomer og/eller bivirkninger.
- **Lille merværdi:** Der er påvist en lille forbedring i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis en dokumenteret forbedret overlevelse, en reduktion i forekomsten af symptomer og/eller bivirkninger.
- **Merværdi af ukendt størrelse:** Der er påvist en forbedring i forhold til gældende standardbehandling, men størrelsen af forbedring kan ikke bestemmes. Lægemidlets merværdi er som minimum lille, men kunne også være moderat eller stor.
- **Ingen dokumenteret merværdi:** Der er ikke påvist en merværdi i forhold til gældende standardbehandling. Omvendt tyder den tilgængelige evidens heller ikke på, at der er en negativ værdi.
- **Negativ værdi:** Der er påvist en negativ værdi i forhold til gældende standardbehandling.

Samlet værdi kan ikke kategoriseres: På grund af usikkerheder omkring effektforhold er det ikke muligt at kategorisere lægemidlets samlede værdi.

Medicinrådet vurderer kvaliteten af de data, der ligger til grund for vurderingen af lægemidlet (evidensens kvalitet) i en af følgende GRADE-kategorier:

- **Høj:** Nye studier vil med meget lav sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Moderat:** Nye studier vil med lav sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Lav:** Nye studier vil med moderat sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Meget lav:** Nye studier vil med høj sandsynlighed ændre konklusionen.

2 Begreber og forkortelser

AUC5:	5 x arealet under kurven for koncentration i forhold til tid
CI:	Konfidensinterval
CPS:	<i>Combined positive Score</i>
DAHANCA:	<i>Danish Head and Neck Cancer Group</i>
EBV:	Epstein-Barr Virus
EMA:	<i>European Medicines Agency</i>
EORTC:	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i>
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
GRADE:	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation System</i> (system til vurdering af evidens)
HPV:	Human papillomavirus
HR:	<i>Hazard ratio</i>
OR:	<i>Odds ratio</i>
PD-1:	<i>Programmed cell death-1</i>
PD-L1 / 2:	<i>Programmed cell death-ligand 1 / 2</i>
PS:	<i>Performancestatus</i>
QLQ-C30:	<i>Quality of Life Questionnaire-Core 30</i>
RR:	Relativ risiko
TPS:	<i>Tumor proportion score</i>

3 Introduktion

Formålet med Medicinrådets vurdering af pembrolizumab monoterapi eller i kombination med kemoterapi som mulig standardbehandling i første linje af patienter med metastaserende eller inoperabel planocellulær hoved-halskræft, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med CPS > 1 er at vurdere den værdi, lægemidlet har sammenlignet med dansk standardbehandling. Vurderingen er udarbejdet, fordi Medicinrådet har modtaget en endelig ansøgning fra Merck Sharp & Dohme (MSD Danmark Aps). Vi modtog ansøgningen den 2. marts 2020.

3.1 Hoved- halskræft

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

Ca. 14.000 borgere i Danmark har aktuelt eller har tidligere haft hoved-halskræft, heraf er mere end 95 % planocellulære [1]. Ifølge *Danish Head and Neck Cancer Group* (DAHANCA) var der 1.298 nye tilfælde af planocellulær hoved-halskræft i 2018 [2]. Ca. 30 % får recidiv, som typisk opstår op til ca. 1,5 år efter den initiale behandling, som kan være kirurgi og/eller stråling eller kemoradioterapi. Der er flest tilfælde af recidiv hos patienter med mundhulekræft eller nedre del af svælget [3,4]. Fagudvalget skønner, at der årligt er ca. 140 patienter i Danmark, som efter recidiv ikke er egnet til kurativ behandling. Heraf er der ca. 100 patienter, der kandiderer til palliativ systemisk førstelinjebehandling. De øvrige ca. 40 patienter får palliativ strålebehandling eller palliativ smertelindring. Det er kun patienter med PD-L1-ekspression på *Combined positive Score* (CPS) ≥ 1 og normalt funktionsniveau (performancestatus, PS 0-1), som vil kandidere til behandling med pembrolizumab. Dermed anslår fagudvalget, at ud af de 100 patienter, der er kandidater til systemisk førstelinjebehandling, er der 50-60 patienter pr. år, der vil kunne tilbydes pembrolizumab i første linje.

Pr. definition er der forskel på PS 0 og 1, men i forhold til prognose og valg af behandling skelner man ikke imellem de to stadier. I praksis er det afgørende skel mellem PS 1 og 2. For patienter med PS 0-1, målt ved behandlingsstart, er der en medianoverlevelse på 9,3-10,1 måneder [4,5] afhængigt af, hvilket regime patienten er behandlet med, mens den er ca. 5 måneder for patienter med dårligere funktion (PS 2) [4]. Funktionsniveauet hos danske patienter med recidiv varierer meget. Ubehandlet er medianoverlevelsen for lokalt udbredt planocellulært karcinom eller dissemineret sygdom kun få måneder, men dette er behæftet med stor usikkerhed, idet de fleste patienter vælger at blive behandlet.

3.2 Pembrolizumab

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

Den anbefalede dosis af pembrolizumab som monoterapi er enten 200 mg hver 3. uge eller 400 mg hver 6. uge administreret som intravenøs infusion over 30 minutter. Den anbefalede dosis af pembrolizumab som en del af kombinationsbehandling er 200 mg hver 3. uge administreret som intravenøs infusion over

30 minutter. Pembrolizumab anvendes indtil bekræftet progression, intolerabel toksicitet eller gennemførelse af 24 måneders behandling.

Pembrolizumab er i forvejen godkendt til en række andre kræftformer såsom modermærkekræft, ikke-småcellet lungekræft, blærekræft og Hodgkins lymfom. Pembrolizumab er også godkendt til recidiverende eller metastaserende planocellulært karcinom i hoved-hals, som palliativ systemisk andenlinjebehandling. Disse patienter skal være progredieret på eller efter platinindeholdende behandling, være i performancestatus 0-1 og have udtryk af PD-L1 $\geq 50\%$ vurderet på væv fra tumor ved *Tumor Proportion Score* (TPS).

Udtryk af PD-L1 kan vurderes ved immunohistokemisk undersøgelse på histologisk materiale, hvor det opgøres hvor mange celler i tumor, der udtrykker PD-L1 i forhold til det samlede antal tumorceller. Hvis udtrykket vurderes på tumorceller, kaldes undersøgelsen *Tumor Proportion Score* (TPS). Hvis udtrykket vurderes på både tumorceller og associerede immunceller, kaldes undersøgelsen *Combined Positive Score* (CPS).

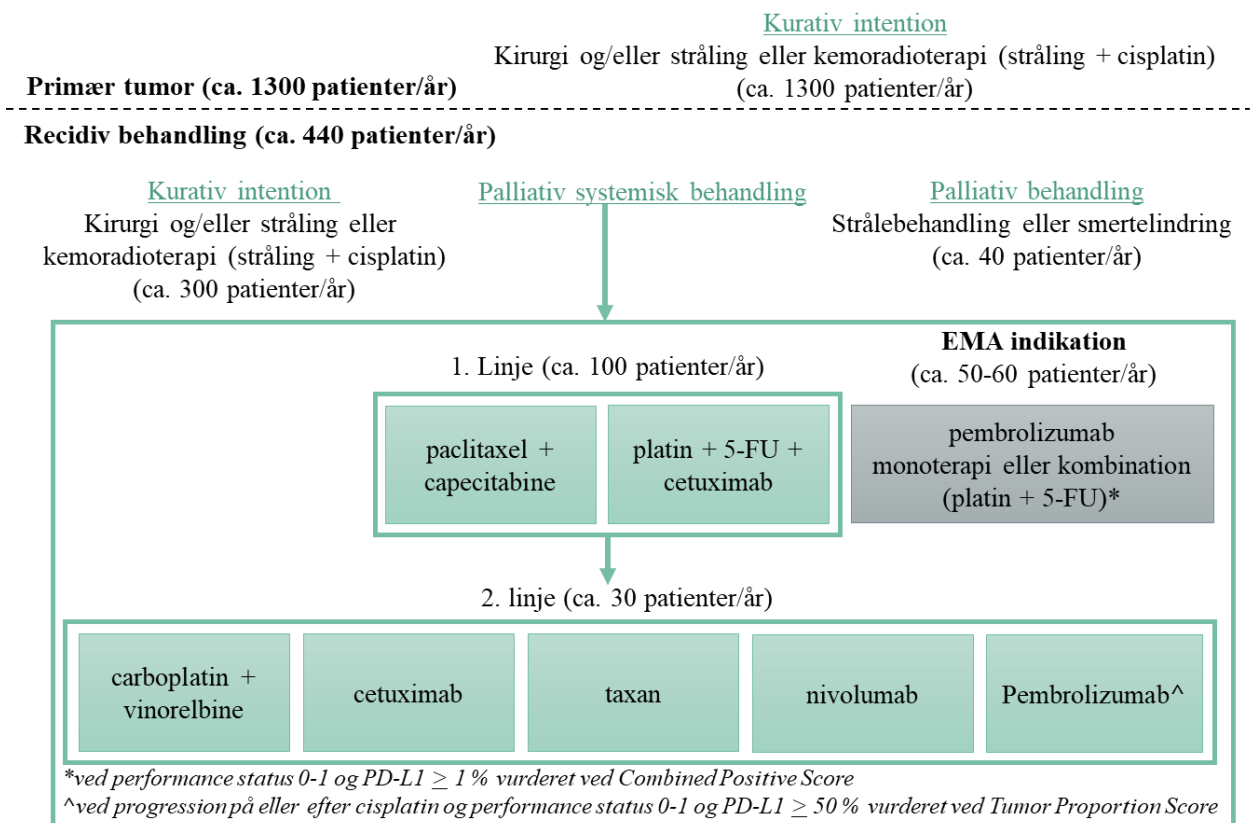
Der er ikke påvist en prognostisk værdi af PD-L1-ekspression i en strålebehandlet population. Hos patienter, der behandles efter recidiv, har PD-L1-ekspression en prædiktiv værdi i forhold til effekten af behandling med anti-PD-1-lægemidler [6].

3.3 Nuværende behandling

Den primære behandling af planocellulær hoved-halskræft er med kurativt sigte og består af kirurgi eller stråling eller en kombination af de to. Strålebehandling kan suppleres med systemisk platinbaseret kemoterapi (kemoradioterapi). Ved recidiverende eller metastaserende planocellulær hoved-halskræft overvejes først mulighed for (fornyet) kurativt intenderet behandling med kirurgi eller stråling eller en kombination af de to eller kemoradioterapi [4]. Når potentielle kurative behandlinger er udtømte, eller patienterne ikke kandiderer til lokalbehandling, kan patienterne tilbydes systemisk livsforlængende behandling.

Danske patienter i systemisk førstelinjebehandling behandles fortrinsvis med paclitaxel + capecitabin. Det er også muligt at give platin + 5-fluorouracil (5-FU) + cetuximab (det såkaldte EXTREME regime). I dansk praksis benyttes platinbaseret kemoterapi relativt sjældent i første linje af recidivbehandlingen. Dette regime har høj toksicitet og gives kun til patienter i god almentilstand [4]. Fagudvalget vurderer, at knap 25 % får denne behandling. Den samlede behandlingsalgoritme er beskrevet i figur 1.

Paclitaxel og capecitabin er ikke godkendt af EMA til hoved-halskræft som førstelinje systemisk behandling (off-label anvendelse). Begge lægemidler har dog den tidligere anvendte danske indikation ”visse maligne lidelser” og anvendes herunder til hoved-halskræft. 5-FU og cetuximab er godkendt af EMA til recidiverende eller metastaserende planocellulær hoved-halskræft i kombination med platinbaseret behandling (herunder cisplatin eller carboplatin).



Figur 1: Behandlingsalgoritme for planocellulært hoved- og halskræft med estimerede antal patienter pr. år. Den grå boks angiver EMA-indikationen for pembrolizumab til første linje, som denne vurderingsrapport omhandler.

4 Metode

Medicinrådets protokol for vurdering af pembrolizumab som førstelinjebehandling af recidiverende eller metastatisk planocellulær hoved-halskræft beskriver sammen med Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser, hvordan vi vil vurdere lægemidlets værdi for patienterne. Tabel 1 giver en oversigt over de kliniske spørgsmål samt de forkortelser, der er anvendt for henholdsvis intervention og komparatorer.

Tabel 1: Oversigt over de kliniske spørgsmål. For at øge læsevenligheden er rækkefølgen af de kliniske spørgsmål ændret i forhold til protokollen. Desuden er spørgsmål 5 ændret så pembrolizumab monoterapi er intervention, og pembrolizumab kombinationsbehandling er komparator.

Spørgsmål*	Klinisk spørgsmål	Intervention forkortelse	Komparator forkortelse
<i>Indikation: førstelinjebehandling af patienter med metastaserende eller inoperabel planocellulær hoved-halskræft, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med CPS > 1</i>			
1	Hvad er værdien af pembrolizumab monoterapi sammenlignet med standardbehandling (platin + 5-FU + cetuximab)?	Pembro mono	EXTREME
2	Hvad er værdien af pembrolizumab monoterapi sammenlignet med standardbehandling (paclitaxel + capecitabin)?	Pembro mono	Paclitaxel + capecitabin
3	Hvad er værdien af pembrolizumab i kombination med platin og 5-FU sammenlignet med standardbehandling (platin + 5-FU + cetuximab)?	Pembro komb.	EXTREME
4	Hvad er værdien af pembrolizumab i kombination med platin og 5-FU sammenlignet med standardbehandling (paclitaxel + capecitabin)?	Pembro komb.	Paclitaxel + capecitabin
5	Er der klinisk betydende forskel på værdien af pembrolizumab monoterapi, sammenlignet med pembrolizumab i kombination med platin og 5-fluorouracil (5-FU) kemoterapi?	Pembro mono	Pembro komb.

5 Resultater

5.1 Litteratur

Nedenfor beskriver og vurderer vi den litteratur, som ansøger har anvendt i sin endelige ansøgning.

Ansøger har den 4. november 2019 foretaget en litteratursøgning, som følger søgestrategien angivet i protokollen. Ansøger har ved denne søgning identificeret 282 studier via Medline og 64 via CENTRAL, i alt 326 unikke referencer. Heraf har ansøger inkluderet tre publikationer, som fremgår af Tabel 2. Medicinrådets vurdering baseres på disse tre publikationer, samt på data fra EMAs European Public Assessment Report (EPAR) [7].

Tabel 2: studier inkluderet til vurdering af pembrolizumab til førstelinjebehandling af hoved-halskræft sammenlignet med standardbehandling

Publikation	Navn (NCT-nummer)	Studietype	Antal deltagere	Datoer for studiestart og forventet afslutning	Data cut-off og opfølgningstid	Relevant for klinisk spørgsmål (effekt mål)
Burtness et al. <i>Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study.</i> Lancet 2019;1-14. [8]	KN048 Keynote-048 (NCT02358031)	Randomiseret, ublindede fase III-studie udført på 200 centre i 37 lande	Pembro mono: 301 Pembro komb.: 281 EXTREME: 300	Studiestart: 19. marts 2015 Faktisk primær studieafslutning: 25. februar 2019 Forventet studieafslutning: 17. januar 2020	25. februar 2019 Median opfølgningstid: Pembro mono: 11,5 mdr. Pembro komb.: 13 mdr. EXTREME: 10,7 mdr.	1 + 3: direkte analyse (OS, bivirkninger, livskvalitet) 2 + 4: narrativ sammenligning 5: indirekte sammenligning (OS, bivirkninger, livskvalitet)
Bentzen and Hansen. <i>Phase II analysis of paclitaxel and capecitabine in the treatment of recurrent or disseminated squamous cell carcinoma of the head and neck region.</i> Head Neck 2007;29(1):47-51. [9]	TX Taxol/Xeloda (paclitaxel + capecitabine)	Single arm fase II-studie udført på tre centre i Danmark	N = 50	Studiestart: Januar 2001 Studieafslutning: april 2003	-	2 + 4: narrativ sammenligning (OS, bivirkninger)
Bentzen et al. <i>A Non Platinum Regimen for the Treatment of Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck Region. Results From an Extended Phase II Study With Paclitaxel and Capecitabine.</i> Front. Oncol. 2018;8:243. [10]	TX Taxol/Xeloda (paclitaxel + capecitabine)	Ekstension af single arm fase II-studie [9]	N = 183	-	Ca. 5 års opfølgning	2 + 4: narrativ sammenligning af bivirkninger

5.1.1 Gennemgang af studier

KN048

Ansøger har for effektmålet overlevelse indsendt resultater opdelt på baggrund af PDL1-ekspression målt ved CPS: for den samlede indikation $CPS \geq 1$ og de to undergrupper $CPS 1-19$ og $CPS \geq 20$. For effektmål relateret til bivirkninger og livskvalitet har ansøger indsendt resultater for hele studiepopulationen uanset PDL-1-status.

Karakteristika

Patienter med $CPS \geq 1$ blev randomiseret til at modtage henholdsvis pembro mono ($n = 301$), pembro komb. ($n = 281$) eller EXTREME ($n = 300$). Der rapporteres i KN048 på alle effektmål specificeret i protokollen. Den mediane opfølgningstid er ca. 1 år. Der anvendes analyser på ITT-populationen.

KN048 er et randomiseret, åbent fase III-studie, hvor 882 patienter med tilbagevendende og ikke-resektabel eller metastatisk hovedhalskræft blev randomiseret 1:1:1 til at modtage pembrolizumab monoterapi, pembrolizumab i kombination med kemoterapi (platin + 5-FU) eller EXTREME-regimet (platin + 5-FU + cetuximab). Pembrolizumab blev i begge eksperimentelle arme administreret som 200 mg hver tredje uge indtil progression, uacceptabel toksicitet, patient eller behandlers beslutning eller maksimalt 35 serier. Patienter i kontrolarmen (EXTREME-regimet) modtog cetuximab 400 mg/m^2 efterfulgt af vedligeholdelsesdoser på 250 mg/m^2 hver uge. Patienter i kemoterapiholdige behandlingsarme modtog carboplatin (AUC 5) eller cisplatin 100 mg/m^2 i kombination med 5-fluorouracil (5-FU) 1000 mg/m^2 pr. dag i fire dage i hver treugers cyklus i maksimalt seks serier. Cross-over var ikke tilladt som en del af studiet, men en del patienter modtog efterfølgende behandling, herunder immunterapi.

Population

Fagudvalget vurderer, at baselinekarakteristika er ensartet fordelt mellem de tre arme (bilag 2). Fagudvalget vurderer, at studiepopulationen er lidt anderledes end den danske population, der vil blive tilbudt pembrolizumab. Således vil danske patienter, der har progression indenfor 6 mdr. efter kurativ behandling, blive tilbudt pembrolizumab. Ligeledes patienter der har haft en anden type kræft indenfor 5 år, men er klinisk recidivfri. Begge forhold er eksklusionskriterier i KN048. Disse forskelle forventes imidlertid ikke at have afgørende betydning på effekten af pembrolizumab, og studiepopulationen vurderes dermed at svare til den danske population, der ville være kandidater til behandling med pembrolizumab. Dog tager fagudvalget forbehold for den generelle selektion, der foretages i randomiserede studier, idet der med eksklusionskriterier fravælges patienter med specificerede komorbiditeter. Dette betyder, at effekten, der rapporteres i studiet, muligvis er overestimeret sammenlignet med den forventede effekt i virkeligheden. Fagudvalget ligger yderligere til grund for validiteten af KN048-studiet, at resultaterne for EXTREME-armen er sammenlignelig med det oprindelige EXTREME-studie [11].

TX

Kombination paclitaxel + capecitabin blev undersøgt i en single-arm fase II-undersøgelse på tre centre i Danmark [9,10]. Formålet var at undersøge effekten af et kemoterapiregime, der formodedes at være mindre toksisk end platinholdige regimer. 183 patienter med tilbagevendende og ikke-resektabel eller metastatisk hovedhalskræft blev tilbudt paclitaxel 175 mg/m^2 hver tredje uge (Q3W) i kombination med capecitabin 825 mg/m^2 to gange om dagen på dag 1-14 i hver treugers cyklus. Der var ingen komparator i studiet, og en statistisk sammenligning kan derfor ikke foretages. Data er tilgængelige for OS, men for øvrige effektmål er data enten ikke tilgængelige eller rapporteret på en måde, der ikke tillader sammenligning med KN048. Data stratificeret efter PD-L1-udtryk er heller ikke tilgængelige. De primære endepunkter var responsrate og toksicitet, mens OS og compliance var sekundære endepunkter.

I begge publikationer baseret på studiet fra hhv. 2007 [9] og 2018 [10] blev bivirkninger opgjort efter det ældre WHO-system, der ifølge studiets forfattere ikke umiddelbart er sammenligneligt med CTCAE, som

anvendes i KN048 [8]. Bivirkninger er i det tilgrundliggende studie opgjort for de individuelle typer og ikke som en samlet frekvens af patienter, der oplevede mindst en bivirkning.

Populationer i KN048 og TX

Patientpopulationerne i de to studier er ensartet fordelt med hensyn til baselinekarakteristika med enkelte relevante undtagelser. Fagudvalget vurderer, at studierne KN048 og TX adskiller sig på følgende vis, hvilket vurderes at have betydning for sammenligningen:

- TX er et populationsbaseret studie, og populationen er dermed mindre selekteret end i KN048, som er et klinisk randomiseret studie. Denne forskel på studiernes design kan betyde, at effekten af pembrolizumab er overestimeret i KN048 i forhold til den forventede effekt i virkeligheden og i forhold til den effekt der ses af paclitaxel + capeticabin i TX-studiet.
- Der er forskel på, hvilke patienter der kan indgå i de to studier på grund af behandlingerne. De fleste patienter vil kunne tåle behandling med paclitaxel + capeticabin, som derfor tilbydes patienter uanset almentilstand. EXTREME-regimet er derimod en meget toksisk behandling, som kun kan tilbydes patienter med god almentilstand. Det betyder, at populationen i TX-studiet kan have andre lidelser, som var eksklusionsårsag i KN-048, herunder KOL (kronisk obstruktiv lungesygdom), mavesår, nedsat leverfunktion, rygning – alle faktorer, som kan have betydning for effekten af behandlingen. Dermed er populationen i TX-studiet mere repræsentativ for den danske population af patienter med hoved-halskræft, og fagudvalget er opmærksomme på, at ovennævnte faktorer kan underestimere effekten af paclitaxel + capeticabin i forhold til effekten af pembrolizumab.
- TX-studiet er ældre end KN048, hvilket har betydning, fordi man i dag har bedre muligheder i form af mere aggressiv behandling med kurativt potentiale, både kirurgisk, stråleterapi og kemoterapi. Desuden er der i dag også en bedre håndtering af bivirkninger. Dette bevirker samlet set, at gruppen af patienter, der reciderer nu, har andre karakteristika end tidligere. Det er ikke klart, hvilken påvirkning disse forhold samlet set har på effekten af behandlingerne i studierne.
- På tidspunktet for TX-studiet blev der oftest ikke tilbudt flere efterfølgende effektive behandlingslinjer, mens ca. halvdelen fik efterfølgende behandling i KN048 (se afsnit 7, tabel 8). Dette forventes at underestimere effekten af paclitaxel + capeticabin.

5.2 Databehandling og analyse

Nedenfor beskriver vi ansøgers databehandling og analyse for hvert effektmål.

Til besvarelse af klinisk spørgsmål 1, 3 og 5 har ansøger foretaget sammenlignende statistiske analyser for samtlige af de i protokollen definerede effektmål. For spørgsmål 1 og 3 er der foretaget en direkte analyse. For spørgsmål 5 har ansøger foretaget en indirekte analyse, begrundet i at studiet ikke var designet til en direkte sammenligning mellem pembro mono og pembro komb., og at der dermed ikke var statistisk styrke til at foretage en direkte sammenligning. Det var ikke muligt at foretage sammenlignende analyser for klinisk spørgsmål 2 og 4, hvor ansøger har foretaget en narrativ sammenligning af OS og beskrivelser af bivirkningerne. Ansøger bemærker, at konklusioner vedrørende sammenligningerne i spørgsmål 2 og 4 skal drages med forsigtighed grundet begrænsninger i tilgængelige data.

Vi har ikke fundet anledning til at foretage ændringer af beregninger foretaget af ansøger. Dog er der af hensyn til læsevenligheden for klinisk spørgsmål 5 foretaget en omregning, så pembro mono er intervention og pembro komb. er komparator.

Nedenfor følger ansøgers bemærkninger til indsendte data fra KN048-studiet samt fagudvalgets kommenterer hertil:

- Data cut-off er den 25. februar 2019, hvor den mediane opfølgningstid for pembro mono var 11,5 måneder (range: 0,2-45,7). Med hensyn til overlevelse er der observeret eventrater på henholdsvis 75,8 % (213/281) ved pembro komb., 78,7 % (237/301) ved pembro mono og 88 % (264/300) ved EXTREME. Ansøger præsenterer 1- og 2-års data fra KN048, som, på baggrund af ovenstående eventrater, må betragtes som modne data.
- For overlevelse har ansøger fremsendt resultater for hele indikation $CPS \geq 1$ og for opdelingen $CPS 1-19$ og $CPS \geq 20$. Data vedrørende bivirkninger er baseret på "All Subjects as Treated" (ASaT) population, uafhængigt af PD-L1-udtryk.
 - Fagudvalget vurderer, at det for overlevelse er relevant at vurdere undergrupper af PD-L1-ekspression separat, som indsendt af ansøger.
- Data vedrørende livskvalitet er baseret på "the Full Analysis Set" (FAS)-population, uafhængigt af PD-L1-udtryk. Det vil sige, at der for bivirkninger og livskvalitet også er inkluderet data for patienter som har $CPS < 1$ og dermed er uden for den godkendte EMA-indikation. Det er ca. 15 % af patienterne i studiet, der har $CPS < 1$.
 - Fagudvalget vurderer, at livskvalitet og bivirkninger ved pembrolizumab ikke vil adskille sig væsentlig mellem PD-L1-undergrupper, og at de indsendte resultater er tilstrækkelige.
 - Fagudvalget vurderer, at da det ifølge EMAs *European Public Assessment Report* (EPAR) [7] fremgår, at patienter med $CPS < 1$ ikke har effekt af pembrolizumab sammenlignet med standardbehandling, vil inklusion af denne population potentielt trække i negativ retning for effektestimater og dermed give et mere konservativt estimat for livskvalitet og behandlingsophør grundet bivirkninger. Da det kun drejer sig om 15 % af populationen, anser fagudvalget ikke dette for at være problematisk.
- Ansøger har indsendt data for livskvalitet målt ved forskellige spørgeskemaer og opgjort på forskellige subskalaer. Førsteprioriteten i protokollen var data indsamlet ved spørgeskemaet EORTC QLQ-H&N35 og opgjort ved henholdsvis 3 og 6 måneder. Ansøger har indsendt data fra EORTC QLQ-H&N35, men opgjort som ændring fra baseline til 15 uger. Ansøger bemærker, at data for livskvalitet skal fortolkes med forsigtighed, da der er tale om selvrapporterede data i et ublindt studie, hvilket kan tænkes at medføre bias.
 - Fagudvalget vurderer, at de indsendte data er acceptable.

5.2.1 Evidensens kvalitet

Studierne er vurderet ved Cochranes risk of bias tool 2.0. Vurdering af risikoen for bias ved de enkelte studier fremgår af bilag 1.

For klinisk spørgsmål 2 og 4 er der tale om en narrativ sammenligning, hvor det ene studie ikke er randomiseret. Evidensens kvalitet kan derfor ikke vurderes.

For klinisk spørgsmål 1, 3 og 5 er GRADE anvendt til at foretage en systematisk og transparent vurdering af kvaliteten af evidensen. Nedenfor følger en beskrivelse af vurderingen af evidensens kvalitet. Vurdering af risiko for bias samt GRADE-profil fremgår af bilag 1.

Inkonsistens og unøjagtighed

Datagrundlaget for klinisk spørgsmål 1, 3 og 5 er KN048-studiet (NCT02358031). Da der kun er ét studie, er der for alle spørgsmål og alle effektmål nedgraderet ét niveau for inkonsistens. Dette skyldes, at man ikke kan antage at resultaterne ville være i overensstemmelse, hvis man gentog det kliniske studie. Når der er nedgraderet for inkonsistens, fordi der kun foreligger ét studie, er der ikke samtidigt nedgraderet for unøjagtighed af samme årsag. For nogle af effektmålene er estimaterne imidlertid usikre, idet konfidensintervallet indeholder estimater, der ville give forskellige tolkninger. For andre effektmål er der ikke angivet et estimat for usikkerheden. I begge tilfælde er der nedgraderet ét niveau for unøjagtighed.

Risiko for bias

KN048-studiet indebærer risiko for bias af flere årsager. Det fremgår af protokollen, som kan tilgås på clinicaltrials.gov, at der er foretaget adskillige ændringer, hvad angår effektmål, opfølgningstid, subgrupper og undersøgelse af PD-L1 (fra TPS til CPS). På grund af dette vurderes, at der er en risiko for selektiv rapportering af resultater. Det vil sige, at de resultater, der viser den bedste effekt, er udvalgt og bliver rapporteret, hvorimod resultater, der ikke viser den ønskede effekt, ikke rapporteres.

Desuden er studiet ublindat, hvilket indebærer en risiko for rapporteringsbias. Det vil sige, at der er en risiko for at patienterne er påvirkede af deres viden om, hvilken behandling de får, når de eksempelvis skal udfylde et spørgeskema vedrørende livskvalitet, eller fortælle om hvilke bivirkninger de oplever. Tilsvarende kan viden om behandlingen påvirke, hvorvidt de ansvarlige personer i det kliniske studie vurderer, at en uønsket hændelse har relation til behandlingen og dermed kan anses for en bivirkning. Dermed er der for effektmålene relateret til livskvalitet og bivirkninger nedgraderet ét niveau for risiko for bias. For effektmålet livskvalitet er der nedgraderet yderligere ét niveau, fordi der kun er data for omkring 60 % af patienterne ved uge 15, hvor data er indsamlet. Det er uklart, hvad årsagen er til, at der ikke er data for alle patienterne, men en del har formentlig ikke udfyldt spørgeskemaer om livskvalitet ved studiestart, da livskvalitet som effektmål først blev tilføjet senere. Det må også antages, at en del af patienterne er frafaldet studiet, enten på grund af et uacceptabelt niveau af bivirkninger eller dødsfald. Disse patienter må antages at have en dårligere livskvalitet, hvorfor det indebærer en påvirkning af resultatet for livskvalitet og dermed en risiko for bias.

Indirekthed

Fagudvalget vurderer, at populationen i KN048-studiet er tilsvarende de danske patienter, der ville være kandidater til behandling med pembrolizumab, hvad angår funktionsniveau, idet der i begge tilfælde er tale om patienter med performancestatus 0-1. I studiet indgår EXTREME-regimet, og fagudvalget vurderer, at patienter, som er egnede til at gennemgå dette regime, generelt har et bedre helbred end den gennemsnitlige patient i dansk klinisk praksis. Studiet har samtidig nogle in- og eksklusionskriterier blandt andet i forhold til komorbiditet, som i nogen grad adskiller studiepopulationen fra den danske population, der ville være kandidater til behandling med pembrolizumab. Fagudvalget vurderer imidlertid ikke, at studiepopulationen er afgørende anderledes end de danske patienter. Studieresultaterne kan derfor forventes at kunne overføres til danske forhold. Evidensgrundlaget er således ikke indirekte i en grad, så der bør nedgraderes for det.

Samlet vurdering af evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet er meget lav for klinisk spørgsmål 1, 3 og 5, hvilket betyder, at nye studier med høj sandsynlighed kan ændre konklusionen.

6 Klinisk spørgsmål 1

Hvad er værdien af pembrolizumab monoterapi som førstelinjebehandling af patienter med metastaserende eller inoperabel planocellulær hoved-halskræft, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med CPS ≥ 1 , sammenlignet med platin + 5-FU + cetuximab (EXTREME)?

6.1.1 Effektestimater og kategorier

Af tabel 3 fremgår de absolutte og relative effektforskelle, de foreløbige og aggregerede kategorier, den samlede kategori og den samlede kvalitet af evidensen for klinisk spørgsmål 1.

Table 3: Kategorier og resultater for klinisk spørgsmål 1: pembrolizumab monoterapi sammenlignet med platin + 5-FU + cetuximab (EXTREME).

Effekt mål	Måleenhed	Vigtighed	Forskel i absolutte tal		Forskel i relative tal		Aggregeret værdi pr. effekt mål
			Forskel [95 % CI]	Foreløbig værdi	Forskel [95 % CI]	Foreløbig værdi	
Samlet overlevelse (OS)	Medianoverlevelse (MKRF 3 mdr.)	Kritisk	Indikation: CPS ≥ 1: 2,0 mdr. Subgrupper: CPS 1-19: 0,7 mdr. CPS ≥ 20: 4,1 mdr.	kan ikke kategoriseres	Indikation: CPS ≥ 1: 0,74 [0,61;0,90] Subgrupper: CPS 1-19: 0,86 [0,66;1,12] CPS ≥ 20: 0,58 [0,44;0,78]	moderat merværdi	lille merværdi
	Overlevelseshastighed ved 12 mdr. (MKRF 10 %-point)		Indikation: CPS ≥ 1: 6,8 %-point Subgrupper: CPS 1-19: 1,6 %-point CPS ≥ 20: 11,5 %-point	kan ikke kategoriseres	IA	IA	
	Overlevelseshastighed ved 24 mdr. (MKRF 10 %-point)		Indikation: CPS ≥ 1: 11,5 %-point Subgrupper: CPS 1-19: 6,1 %-point CPS ≥ 20: 16,2 %-point	kan ikke kategoriseres	IA	IA	
Bivirkninger*	Andel af patienter der får en eller flere grad 3-5 bivirkninger (MKRF 10 %-point)	Kritisk	-52,3 %-point [-45,5;-59,2]	merværdi af ukendt størrelse	0,25 [0,19;0,32]	stor merværdi	stor merværdi
Bivirkninger*	Andel af patienter der ophører med behandling pga. bivirkninger (MKRF 5 %-point)	Vigtigt	-15,1 %-point [-10,0;-20,4]	merværdi af ukendt størrelse	0,23 [0,13;0,41]	stor merværdi	stor merværdi
Livskvalitet*	EORTC QLQ-H&N35 ændring fra baseline - 15 uger (MKRF 10 point)	Kritisk	0,24 point [-3,34;3,82]	ingen dokumenteret merværdi	IA	IA	ingen dokumenteret merværdi
Samlet kategori for lægemidlets værdi		Moderat merværdi					
Kvalitet af den samlede evidens		Meget lav					

*Data er opgjort for hele populationen, uanset PD-L1-status.

MKRF: mindste klinisk relevante forskel.

IA: ikke angivet

Samlet overlevelse (OS) (kritisk)

Absolutte forskelle: Forskellen i medianoverlevelse var 2 måneder til fordel for pembro mono vs. EXTREME (12,3 vs. 10,3 mdr.). Forskellen er ikke klinisk relevant, jf. den i protokollen definerede mindste klinisk relevante forskel på 3 måneder. Der ses ingen klinisk relevant forskel i andelen af patienter, der fortsat er i live efter 1 år (forskul på 6,8 % point; 50,4 % i pembro mono-armen vs. 43,6 % i EXTREME-armen). Efter 2 år er der 11,5 %-point flere, der fortsat er i live i pembro mono-armen sammenlignet med EXTREME-armen (28,9 % vs. 17,4 %). Dette overstiger den mindste klinisk relevante forskel på 10 %-point. Da usikkerheden for de absolutte effektestimater ikke er angivet, kan værdien *ikke kategoriseres* baseret på disse estimater.

Relative forskelle: Den relative effektforskel viser en HR for overlevelse på 0,74 [0,62; 0,90]. Jf. Medicinrådets metoder har pembro mono en *moderat merværdi* baseret på denne effektforskel.

Samlet vurderer fagudvalget, at for effektmålet overlevelse har pembrolizumab monoterapi en *lille merværdi* for patienter med $CPS \geq 1$. Fagudvalget lægger vægt på, at der er klinisk relevante effekter både på den relative og de absolutte skalaer, dog i en størrelsesorden, der kun lige akkurat er klinisk relevant. Derfor vurderes den samlede merværdi at være lille fremfor moderat.

Fagudvalgets vurdering af subgrupper indenfor PD-L1

Ansøger har indsendt data for opdeling på baggrund af PD-L1-ekspression, CPS 1-19 og $CPS \geq 20$. De to grupper udgør to omtrent lige store subgrupper af den samlede indikation $CPS \geq 1$. For gruppen med $CPS > 20$ er der en klinisk relevant forskel på overlevelseshraten ved såvel 12 som 24 måneder, sammenlignet med EXTREME. Forskellen i medianoverlevelse er ligeledes klinisk relevant, vurderet på punkttestimatet. Det er dog ikke muligt at vurdere nøjagtigheden af dette estimat, da der ikke er konfidensintervaller. For gruppen med CPS 1-19 er der ingen klinisk relevant forskel i overlevelse, sammenlignet med EXTREME. Overordnet vurderer fagudvalget, at den observerede forskel i overlevelse for gruppen med $CPS \geq 1$ i høj grad skyldes gruppen med $CPS \geq 20$.

Bivirkninger: andel af patienter der får en eller flere grad 3-5 bivirkninger (kritisk)

Absolutte forskelle: Der er 52,3 %-point [45,5; 59,2] færre patienter, der oplever en eller flere grad 3-5 bivirkninger med pembro mono sammenlignet med EXTREME (17 vs. 69,3 %). Baseret på denne effektforskel har pembro mono en *merværdi af ukendt størrelse* for dette effektmål.

Relative forskelle: Den relative effektforskel for andelen med grad 3-5 bivirkninger er $RR = 0,25$ [0,19; 0,32]. Baseret på denne effektforskel har pembrolizumab som monoterapi en *stor merværdi* for dette effektmål.

Samlet vurderer fagudvalget, at for effektmålet andel af patienter, der får en eller flere grad 3-5 bivirkninger, har pembrolizumab monoterapi en *stor merværdi*, da behandlingen har en tydeligt fordelagtig bivirkningsprofil sammenlignet med EXTREME.

Fagudvalget vurderer, at pembro mono har få og sjældne alvorlige bivirkninger, og oftest er disse håndterbare med rette opmærksomhed. Typiske alvorlige bivirkninger er de autoimmune reaktioner så som immunpåvirkning af lunger og skjoldbruskkirtel og mere sjældent immunpåvirkning af lever og bugspytkirtel. Typiske bivirkninger af mindre alvorlig karakter er påvirkning af de celler, der dannes i knoglemarven med anæmi, leucopeni og trombocytopeni til følge. Disse bivirkninger er ofte ikke særlig udtalt og dermed ikke potentielt livstruende.

EXTREME-regimet har derimod en række alvorlige bivirkninger. Platinbaseret kemo og 5-FU er toksiske præparater med en række alvorlige bivirkninger, herunder leucopeni, febril neutropeni, og thrombocytopeni, som kan kræve hospitalisering og være potentielt livstruende. Herudover ses der gastrointestinale bivirkninger og nervepåvirkning. Regimet er meget toksisk, og patienterne oplever udtalt træthed og påvirket livskvalitet. Behandlingen kan kun gennemføres af patienter i god almen tilstand uden komorbiditet.

Bivirkninger: andel af patienter der ophører behandling pga. bivirkninger (vigtig)

Absolutte forskelle: Der er 15,1 %-point [10; 20,4] færre patienter, der ophører behandling pga. bivirkninger med pembro mono sammenlignet med EXTREME (4,7 vs. 19,9 %). Baseret på denne effektforskel har pembro mono en *merværdi af ukendt størrelse* for dette effektmål.

Relative forskelle: Den relative effektforskel for andelen, der ophører behandling pga. bivirkninger, er RR = 0,23 [0,13; 0,41]. Baseret på denne effektforskel har pembrolizumab som monoterapi en *stor merværdi* for dette effektmål.

Samlet vurderer fagudvalget, at for effektmålet andel af patienter, der ophører behandling på grund af bivirkninger, har pembrolizumab monoterapi en *stor merværdi*. Den lavere andel, der ophører behandling med pembro mono, er i overensstemmelse med den mere tolerable bivirkningsprofil for pembro mono sammenlignet med EXTREME.

Livskvalitet (kritisk)

Absolutte forskelle: Livskvalitet målt ved EORTC-QLQ HN35 viser, at der ikke er forskel mellem pembro mono- og EXTREME-behandlingerne. Forskellen i ændring fra baseline til uge 15 er på 0,24 point [-3,34; 3,82], hvilket er mindre end den kliniske relevante forskel på 10 point. Baseret på denne effektforskel har pembro mono *ingen dokumenteret merværdi* for dette effektmål. Ingen af behandlingsarmene medfører i sig selv en klinisk relevant ændring i livskvaliteten fra baseline til efter 15 ugers behandling (pembro mono 1,17 [-1,79; 4,12] og pembro komb 0,77 [-2,22; 3,76]).

Der er ingen relative effektforskelle for livskvalitet, så vurderingen baseres alene på den absolutte forskel.

Samlet vurderer fagudvalget, at for effektmålet livskvalitet har pembrolizumab monoterapi *ingen dokumenteret merværdi*.

Det er fagudvalgets erfaring, at EXTREME påvirker patienters livskvalitet markant. Dette skyldes, at det er en toksisk behandling, som medfører betydelige bivirkninger, og at man ved 5-FU-behandling skal bære en pumpe i 4 dage pr. cyklus samt modtage behandling på hospitalet én gang ugentligt. Ud fra fagudvalgets erfaringer med 2. linjebehandling med pembro mono påvirker denne behandling ikke patienternes livskvalitet i samme omfang som EXTREME. Denne kliniske erfaring er ikke afspejlet i resultater fra spørgeskemaet EORTC-QLQ HN35, hvor det blot kan konkluderes, at pembro mono ikke forringer livskvaliteten sammenlignet med standardbehandling.

6.1.2 Fagudvalgets konklusion vedr. klinisk spørgsmål 1

Fagudvalget vurderer, at pembrolizumab monoterapi som førstelinjebehandling af patienter med metastaserende eller inoperabel planocelullær hoved-halskræft, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med CPS ≥ 1 , giver en **moderat merværdi** sammenlignet med platin + 5-FU + cetuximab (EXTREME). Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav.

Fagudvalget lægger vægt på, at pembro mono ud fra en samlet vurdering af overlevelsesdata har en lille merværdi samtidig med, at bivirkningsprofilen er markant bedre ved pembro mono sammenlignet med EXTREME (stor merværdi). Der ses ingen dokumenteret forskel i livskvalitet.

Effekten på overlevelsen ved behandling med pembro mono frem for EXTREME er mest udtalt i gruppen af patienter med CPS ≥ 20 , hvor forskellen i både medianen og overlevelseshæfterne efter henholdsvis ét og to år er klinisk relevant bedre med pembro mono. Den observerede forskel i overlevelse for gruppen med CPS ≥ 1 er stor udstrækning båret af gruppen med CPS ≥ 20 , idet der i gruppen med CPS 1-19 ikke er påvist en bedre overlevelse. I den samlede gruppe CPS ≥ 1 ses ingen klinisk relevant gevinst for medianoverlevelse.

Fagudvalget bemærker, at når behandlingerne ikke har kurativt potentiale, er det særligt vigtigt, at bivirkningerne er acceptable for patienterne og ikke medfører forringet livskvalitet i den resterende levetid. Af de tilgængelige data ses ingen forskel på livskvaliteten, men forskellen i behandlingsophør grundet bivirkninger tyder på, at pembro mono tolereres bedre end EXTREME, og at patienterne i højere grad accepterer behandling med pembro mono. Ud fra disse betragtninger er fagudvalgets samlede vurdering, at pembro mono har en moderat merværdi sammenlignet med EXTREME.

Selv om der for gruppen med CPS mellem 1 og 19 ikke kan påvises en bedre overlevelse, vil denne gruppe af patienter stadig få en bedre behandlingsmulighed med pembro mono på grund af den bedre bivirkningsprofil sammenlignet med EXTREME.

6.2 Klinisk spørgsmål 2

Hvad er værdien af pembrolizumab monoterapi som førstelinjebehandling af patienter med metastaserende eller inoperabel planocellulær hoved-halskræft, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med CPS ≥ 1 , sammenlignet med paclitaxel + capecitabin?

6.2.1 Effektestimer og kategorier

Af tabel 4 fremgår studiedata vedr. overlevelse for klinisk spørgsmål 2. Fagudvalget har i vurderingen af effektforskelle taget højde for forskelle imellem KN048- og TX-studiet, som betyder, at populationen i TX-studiet er dårligere stillet i forhold til at opnå en effekt af behandlingen (se afsnit 5.1.1).

Tabel 4: Klinisk spørgsmål 2: Pembrolizumab monoterapi vs. paclitaxel + capecitabin. Kun estimer for overlevelse er tilgængelige for sammenligning.

		pembrolizumab monoterapi		paclitaxel + capecitabin	
		Indikation: CPS ≥ 1 (n = 257)	subgrupper		(n = 138)
			CPS 1-19 (n = 124)	CPS ≥ 20 (n = 133)	
Samlet overlevelse (OS)	Medianoverlevelse, mdr. [95 % CI]	12,3 [10,8;14,3]	10,8 [9,0;12,6]	14,8 [11,5;20,6]	9,3 [8,5;10,7]
	Overlevelseshæfter ved 12 mdr., % [95 % CI]	50,4 % [44,1;56,4]	44,0 % [35,1;52,5]	56,4 % [47,5;64,3]	33 %
	Overlevelseshæfter ved 24 mdr., % [95 % CI]	28,9 % [23,5;34,5]	22,0 % [15,1;29,6]	35,3 % [27,3;43,4]	14 %

Samlet overlevelse (OS) (kritisk)

Den mediane overlevelse for gruppen i behandling med pembro mono i KN048-studiet var 12,3 måneder [10,8;14,3]. Den mediane overlevelse for gruppen i behandling med paclitaxel + capecitabin i TX-studiet var 9,3 måneder [8,5;10,7]. Fagudvalget bemærker, at det er en naiv sammenligning, hvor der er betydelige forskelle i studiedesign og population.

Efter et års behandling med pembro mono i KN048 var der fortsat 50,4 % i live, mens der efter et års behandling med paclitaxel + capecitabin i TX-studiet var ca. 33 % i live. Efter to år var der henholdsvis 28,9 % og ca. 14 % i live. Estimerne fra TX-studiet er aflæst fra en overlevelseskurve, og det er ikke muligt at angive, hvor stor usikkerheden om estimerne er.

Fagudvalget vurderer, på baggrund af forskellene i overlevelsesraterne, at der er en bedre effekt af pembro mono sammenlignet med paclitaxel + capecitabin, til trods for usikkerheden om estimerne. Fagudvalget lægger vægt på forskellene i overlevelsesraterne efter henholdsvis et og to år, som indikerer, at en andel af patienterne har længerevarende effekt af behandling med pembro mono.

Fagudvalgets vurdering af subgrupper indenfor PD-L1

Den observerede forskel i overlevelse for gruppen med $CPS \geq 1$ skyldes i høj grad gruppen med $CPS \geq 20$, hvor der ses en højere medianoverlevelse sammenlignet med $CPS 1-19$ og højere overlevelsesrate efter både 1 og 2 år (se Tabel 4).

Bivirkninger: andel af patienter der får en eller flere grad 3-5 bivirkninger (kritisk)

Der blev i TX-studiet rapporteret på individuelle frekvenser af bivirkninger og ikke en samlet frekvens af patienter, der oplevede mindst en bivirkning. Bivirkningerne blev rapporteret ved WHO-kriterierne. Ved ca. fem års opfølgning var den hyppigst forekommende bivirkning af grad 3 alopeci (hårtab), med en frekvens på 34,6 %. Øvrige grad 3 bivirkninger var diarré (15,4 %), infektion (11,5 %), hand-foot-syndrom (8,8 %), neuropati (6,6 %) og hæmatologisk påvirkning (neutropeni 12,1 % og leukopeni 6 %) [10]. Desuden var der to dødsfald, som blev tilskrevet gastrointestinale infektioner. Fagudvalget vurderer, at hårtab kan påvirke livskvaliteten, men det er ikke alvorligt og fører sjældent til behandlingsophør. Hand-foot-syndrom er smertefuldt, og diarré er meget generende og kan være alvorligt.

I KN048 blev der rapporteret en samlet hyppighed af grad 3-5 behandlingsrelaterede bivirkninger på 17 % (12,7;21,3) af patienterne i pembro mono-armen. Immunterapi i form af pembrolizumab er generelt mere tåleligt for patienterne.

Fagudvalget vurderer, at pembro mono har få og sjældne alvorlige bivirkninger og oftest er disse håndterbare med rette opmærksomhed. Typiske alvorlige bivirkninger er de autoimmune reaktioner så som immunpåvirkning af lunger og skjoldbruskkirtel og mere sjældent immunpåvirkning af lever og bugspytkirtel. Typiske bivirkninger af mindre alvorlig karakter er påvirkning af de celler, der dannes i knoglemarven med anæmi, leucopeni og trombocytopeni til følge. Disse bivirkninger er ofte ikke særlig udtalt og dermed ikke potentielt livstruende.

Fagudvalget vurderer, at bivirkningerne ved pembro mono er mere acceptable for patienten end bivirkningerne ved paclitaxel + capecitabin.

Bivirkninger: andel af patienter der ophører behandling pga. bivirkninger (vigtig)

I KN048 er der ca. 11 % (34 ud af 300), der ophører behandling med pembro mono på grund af bivirkninger. Der foreligger ikke data for andel af patienter, der ophører behandling pga. hverken bivirkninger eller bivirkninger i TX-studiet, så det er ikke muligt at foretage en sammenligning. Det er dog fagudvalgets erfaring, at der er forholdsvis få patienter (< 10 %), i det hele taget, der ophører behandling med paclitaxel + capecitabin i dansk klinisk praksis.

Livskvalitet (kritisk)

Der foreligger ikke data for livskvalitet i TX-studiet, så det er ikke muligt at foretage en sammenligning.

6.2.2 Fagudvalgets konklusion vedr. klinisk spørgsmål 2

Den samlede værdi af pembrolizumab monoterapi sammenlignet med paclitaxel + capecitabin **kan ikke kategoriseres** jf. Medicinrådets metoder, da det ikke er muligt at gennemføre komparative analyser på grund af studiedesign og utilstrækkelig sammenlignelighed mellem studierne. Fagudvalgets konklusion er derfor baseret på en narrativ sammenligning. Evidensens kvalitet kan ikke vurderes.

Fagudvalget vurderer, at effekt og bivirkninger ved behandling med pembrolizumab monoterapi samlet set er bedre end ved behandling med paclitaxel + capecitabin.

Fagudvalget lægger vægt på, at pembrolizumab monoterapi ved en narrativ sammenligning ser ud til at have en bedre effekt på overlevelse end paclitaxel + capecitabin. Samtidig er bivirkningerne ved pembrolizumab monoterapi mere acceptable for patienterne.

6.3 Klinisk spørgsmål 3

Hvad er værdien af pembrolizumab i kombination med platin og 5-FU som førstelinjebehandling af patienter med metastaserende eller inoperabel planocellulær hoved-halskræft, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med CPS ≥ 1 , sammenlignet med platin + 5-FU + cetuximab (EXTREME)?

6.3.1 Effektestimater og kategorier

Af tabel 5 fremgår de absolutte og relative effektforskelle, de foreløbige og aggregerede kategorier, den samlede kategori og den samlede kvalitet af evidensen for klinisk spørgsmål 3.

Table 5: Kategorier og resultater for klinisk spørgsmål 3: pembrolizumab i kombination med platin og 5-FU sammenlignet med platin + 5-FU + cetuximab (EXTREME).

Effektmål	Måleenhed	Vigtighed	Forskelse i absolutte tal	Forskelse i relative tal		Aggregeret værdi pr. effektmål	
			Forskelse (95 % CI)	Føreløbig værdi	Forskelse, HR/RR (95 % CI)		Føreløbig værdi
Samlet overlevelse (OS)	Medianoverlevelse (MKRF 3 mdr.)	Kritisk	Indikation: CPS ≥ 1: 3,2 mdr. Subgrupper: CPS 1-19: 2,8 mdr. CPS ≥ 20: 3,7 mdr.	kan ikke kategoriseres	Indikation: CPS ≥ 1: 0,65 (0,53;0,80) Subgrupper: CPS 1-19: 0,71 (0,54;0,94) CPS ≥ 20: 0,60 (0,45;0,82)	stor merværdi	moderat merværdi
	Overlevelseshastighed ved 12 mdr. (MKRF 10 %-point)		Indikation: CPS ≥ 1: 11,5 %-point Subgrupper: CPS 1-19: 11,5 %-point CPS ≥ 20: 11 %-point	kan ikke kategoriseres	IA	IA	
	Overlevelseshastighed ved 24 mdr. (MKRF 10 %-point)		Indikation: CPS ≥ 1: 13,8 %-point Subgrupper: CPS 1-19: 11,4 %-point CPS ≥ 20: 16 %-point	kan ikke kategoriseres	IA	IA	
Bivirkninger*	Andel af patienter der får en eller flere grad 3-5 bivirkninger (MKRF 10 %-point)	Kritisk	2,4 %-point [-5,1; 10,0]	kan ikke kategoriseres	1,03 [0,93; 1,15]	kan ikke kategoriseres	kan ikke kategoriseres
Bivirkninger*	Andel af patienter der ophører med behandling pga. bivirkninger (MKRF 5 %-point)	Vigtigt	2,9 %-point [-3,8; 9,7]	kan ikke kategoriseres	1,15 [0,84; 1,58]	kan ikke kategoriseres	kan ikke kategoriseres
Livskvalitet*	EORTC QLQ-H&N35 Ændring fra baseline - 15 uger (MKRF 10 point)	Kritisk	0,4 point [-3,46; 4,26]	ingen dokumenteret merværdi	IA	IA	ingen dokumenteret merværdi
Samlet kategori for lægemidlets værdi		Moderat merværdi					
Kvalitet af den samlede evidens		Meget lav					

*Data er opgjort for hele populationen, uanset PD-L1 status.

IA: ikke angivet

Samlet overlevelse (OS) (kritisk)

Absolutte forskelle: Forskellen i medianoverlevelse var 3,2 måneder til fordel for pembro komb. vs. EXTREME (13,6 vs. 10,4 mdr.). Forskellen er klinisk relevant jf. den i protokollen definerede mindste klinisk relevante forskel på 3 måneder. Der ses ligeledes klinisk relevante forskel i andelen af patienter, der fortsat er i live efter 1 år (11,5 %-point; 55,0 % for pembro komb. vs. 43,5 % for EXTREME) og efter 2 år (13,8 %-point; 30,8 % for pembro komb. vs. 17,0 % for EXTREME). Da usikkerheden for de absolutte effektestimater ikke er angivet, kan værdien *ikke kategoriseres* baseret på disse estimater.

Relative forskelle: Den relative effektforskel viser en HR for overlevelse på 0,65 [0,53;0,80]. Jf. Medicinrådets metoder har pembro komb. en *stor merværdi* baseret på denne effektforskel.

Samlet vurderer fagudvalget, at for effektmålet overlevelse har pembrolizumab komb. en *moderat merværdi* for patienter med $CPS \geq 1$. Fagudvalget lægger vægt på, at der er klinisk relevante effekter både på den relative og absolutte skalaer. Effektforskellene på de absolutte skalaer er dog i en størrelsesorden, der kun lige akkurat er klinisk relevant, og derfor vurderes den samlede merværdi at være moderat fremfor stor.

Fagudvalgets vurdering af subgrupper indenfor PD-L1

Ansøger har indsendt data for opdeling på baggrund af PD-L1-ekspression, $CPS 1-19$ og $CPS \geq 20$. De to grupper udgør to omtrent lige store subgrupper af den samlede indikation $CPS \geq 1$. For gruppen med $CPS > 20$ er der en klinisk relevant forskel på både medianoverlevelse og overlevelseshraten ved såvel 12 som 24 måneder, sammenlignet med EXTREME. For gruppen med $CPS 1-19$ er forskellen i medianoverlevelse ikke klinisk relevant, sammenlignet med EXTREME, mens forskellene i overlevelseshraten ved såvel 12 som 24 måneder er klinisk relevante, sammenlignet med EXTREME. Overordnet vurderer fagudvalget, at der ikke er klinisk relevant forskel i effekt på tværs af subgrupperne, selv om den mediane overlevelse er en smule lavere i gruppen med $CPS 1-19$.

Bivirkninger: andel af patienter der får en eller flere grad 3-5 bivirkninger (kritisk)

Absolutte forskelle: Der er 2,4 %-point [-5,1;10,0] flere patienter, der oplever en eller flere grad 3-5 bivirkninger med pembro komb. sammenlignet med EXTREME (71,7 vs. 69,3 %). Baseret på denne forskel kan effekten af pembro komb. *ikke kategoriseres*, da konfidensintervallet er bredt, og usikkerheden om estimatet dermed er stor.

Relative forskelle: Den relative effektforskel for andelen med grad 3-5 bivirkninger er $RR = 1,03$ [0,93;1,15]. Baseret på denne forskel kan pembro komb. *ikke kategoriseres* for dette effektmål, da konfidensintervallet er bredt, og usikkerheden om estimatet dermed er stor.

Samlet vurderer fagudvalget, at for effektmålet andel af patienter, der får en eller flere grad 3-5 bivirkninger, kan pembro komb. *ikke kategoriseres*. Der er ikke påvist en klinisk relevant og ej heller statistisk signifikant forskel mellem pembro komb. og EXTREME for andelen med grad 3-5 bivirkninger.

I sammenligningen mellem pembro komb. og EXTREME er platinbaseret kemo og 5-FU en del af begge behandlinger, som derudover indeholder henholdsvis pembrolizumab og cetuximab.

Cetuximab i sig selv er ikke en bivirkningstung behandling, men den kan give uren hud. Der er dog set alvorlige infusionsreaktioner, men det forekommer yderst sjældent. Som beskrevet tidligere (afsnit 6.2.1) har pembrolizumab i sig selv få alvorlige bivirkninger, og oftest er disse håndterbare med rette opmærksomhed.

For både pembro komb. og EXTREME er det platinbaseret kemo og 5-FU, der forårsager hovedparten af bivirkningerne. De er begge toksiske præparater med en række alvorlige bivirkninger, herunder leucopeni, febril neutropeni og thrombocytopeni, som kan kræve hospitalisering og potentielt være livstruende. Herudover ses der gastrointestinale bivirkninger og nervepåvirkning. Regimet er meget toksisk, og

patienterne oplever udtalt træthed og påvirket livskvalitet. Behandlingen kan kun gennemføres af patienter i god almen tilstand uden komorbiditet.

Bivirkninger: andel af patienter der ophører behandling pga. bivirkninger (vigtig)

Absolutte forskelle: Der er 2,9 %-point [-3,8;9,7] flere patienter, der ophører behandling pga. bivirkninger med pembro komb. sammenlignet med EXTREME (22,8 % vs. 19,9 %). Baseret på denne forskel kan effekten af pembro komb. *ikke kategoriseres*, da konfidensintervallet er for bredt, og usikkerheden om estimatet dermed er stor.

Relative forskelle: Den relative effektforskel for andelen med grad 3-5 bivirkninger er $RR = 1,15 [0,84;1,58]$. Baseret på denne forskel kan pembro komb. *ikke kategoriseres* for dette effektmål, da konfidensintervallet er for bredt, og usikkerheden om estimatet dermed er stor.

Samlet vurderer fagudvalget, at for effektmålet andel af patienter, der ophører behandling pga. bivirkninger, kan pembro komb. *ikke kategoriseres*. Der er ikke påvist en klinisk relevant og ej heller statistisk signifikant forskel mellem pembro komb. og EXTREME for andelen, der ophører behandling pga. bivirkninger.

Livskvalitet (kritisk)

Absolutte forskelle: Livskvalitet målt ved EORTC-QLQ HN35 viser, at der ikke er forskel mellem pembro komb.- og EXTREME-behandlingerne. Forskellen i ændring fra baseline til uge 15 er på 0,40 point [-3,46;4,26], hvilket er mindre end den klinisk relevante forskel på 10 point. Baseret på denne effektforskel har pembro komb. *ingen dokumenteret merværdi* for dette effektmål. Ingen af behandlingerne medfører i sig selv en klinisk relevant ændring i livskvaliteten fra baseline til efter 15 ugers behandling (pembro komb. 1,17 [-1,79;4,12] og EXTREME 0,77 [-2,22;3,76]).

Der er ingen relative effektforskelle for livskvalitet, så vurderingen baseres alene på den absolutte forskel.

Samlet vurderer fagudvalget, at for effektmålet livskvalitet har pembrolizumab monoterapi *ingen dokumenteret merværdi*.

Det er fagudvalgets erfaring, at EXTREME påvirker patienternes livskvalitet markant, på grund af platinbaseret kemoterapi og 5-FU. Dette skyldes, at det er en toksisk behandling, som medfører betydelige bivirkninger, og at man ved 5-FU behandling skal bære en pumpe i 4 dage pr. cyklus samt modtage behandling på hospitalet én gang ugentligt. Dette vil også gøre sig gældende for pembro komb, da både platinbaseret kemoterapi og 5-FU ligeledes indgår i den behandling.

6.3.2 Fagudvalgets konklusion vedr. klinisk spørgsmål 3

Fagudvalget vurderer, at pembrolizumab i kombination med platin og 5-FU til patienter med metastaserende eller inoperabel planocelullær hoved-halskræft, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med $CPS \geq 1$ giver en **moderat merværdi** sammenlignet med cisplatin + 5-FU + cetuximab (EXTREME). Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav.

Fagudvalget lægger vægt på, at pembro komb. ud fra overlevelsedata har en moderat merværdi samtidig med, at bivirkningsprofilen vurderes ikke at være klinisk relevant dårligere ved pembro komb. sammenlignet med EXTREME (kan ikke kategoriseres på grund af usikkerhed om estimatet). Der ses ingen dokumenteret forskel i livskvalitet, og derfor ender fagudvalgets samlede vurdering for $CPS > 1$ på moderat merværdi.

Fagudvalget bemærker, at den observerede forskel i effekt på median overlevelse ved behandling med pembro komb. frem for EXTREME er numerisk en anelse større i gruppen af patienter med $CPS \geq 20$ i forhold til $CPS 1-19$. Der ses dog en klinisk relevant effektforskel i overlevelseshraten efter både et og to år i

begge subgrupper, dvs. for disse endepunkter er der en gevinst for en andel af patienterne, uanset niveauet af PD-L1-udtryk.

6.4 Klinisk spørgsmål 4

Hvad er værdien af pembrolizumab i kombination med platin og 5-FU som førstelinjebehandling af patienter med metastaserende eller inoperabel planocelullær hoved-halskræft, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med $CPS \geq 1$, sammenlignet med paclitaxel + capecitabin?

6.4.1 Effektestimater og kategorier

Af tabel 6 fremgår studiedata vedr. overlevelse for klinisk spørgsmål 4. Fagudvalget har i vurderingen af effektforskelle taget højde for forskelle imellem KN048- og TX-studiet, som betyder, at populationen i TX-studiet er dårligere stillet i forhold til at opnå en effekt af behandlingen (se afsnit 5.1.1).

Tabel 6: Klinisk spørgsmål 4: Pembrolizumab + kemoterapi vs. paclitaxel + capecitabin. Kun estimater for overlevelse er tilgængelige for sammenligning.

		pembrolizumab + kemoterapi			paclitaxel + capecitabin
		Indikation: CPS ≥ 1 (n = 242)	Subgrupper		(n = 138)
			CPS 1-19 (n = 116)	CPS ≥ 20 (n = 126)	
Samlet overlevelse (OS)	Medianoverlevelse, mdr. [95 % CI]	13,6 [10,4;15,5]	12,7 [9,4;15,3]	14,7 [10,3;19,3]	9,3 [8,5;10,7]
	Overlevelseshastighed ved 12 mdr., % [95 % CI]	55 % [48,5;60,0]	52,6 % [43,1;61,2]	57,1 % [48,0;65,2]	33 %
	Overlevelseshastighed ved 24 mdr., % [95 % CI]	30,8 % [25,1;36,7]	25,9 % [18,3;34,1]	35,4 % [27,2;43,8]	14 %

Samlet overlevelse (OS) (kritisk)

Den mediane overlevelse for gruppen i behandling med pembro komb. i KN048-studiet var 13,6 måneder [10,4;15,5]. Den mediane overlevelse for gruppen i behandling med paclitaxel + capecitabin i TX-studiet var 9,3 måneder [8,5;10,7]. Fagudvalget bemærker, at det er en naiv sammenligning, hvor der er betydelige forskelle i studiedesign og population.

Efter et års behandling med pembro komb. i KN048 var der fortsat mellem 55 % i live, mens der efter et års behandling med paclitaxel + capecitabin i TX-studiet var ca. 33 % i live. Efter to år var der henholdsvis 30,8 og ca. 14 % i live. Estimaterne fra TX-studiet er aflæst fra en overlevelseshastighedskurve, og det er ikke muligt at angive, hvor stor usikkerheden om estimaterne er.

Fagudvalget vurderer, på baggrund af forskellene i overlevelseshastighederne, at der er en bedre effekt af pembro komb. sammenlignet med paclitaxel + capecitabin, til trods for usikkerheden om estimaterne. Fagudvalget lægger vægt på forskellene i overlevelseshastighederne efter henholdsvis et og to år, som indikerer, at en andel af patienterne har længerevarende effekt af behandling med pembro komb.

Fagudvalgets vurdering af subgrupper indenfor PD-L1

Vurderet ud fra effektestimaterne kan det se ud, som om effekten er numerisk større i subgruppen med CPS ≥ 20 . Når usikkerheden om estimaterne tages i betragtning, kan det ikke konkluderes, at der er forskel på effekten i forhold til PD-L1-udtryk.

Bivirkninger: andel af patienter der får en eller flere grad 3-5 bivirkninger (kritisk)

Der blev i TX-studiet rapporteret på individuelle frekvenser af bivirkninger og ikke en samlet frekvens af patienter, der oplevede mindst en bivirkning. Bivirkningerne blev rapporteret ved WHO-kriterierne. Efter ca. fem års opfølgning var den hyppigst forekommende bivirkning af grad 3 alopeci (hårtab) med en frekvens på 34,6 %. Øvrige grad 3 bivirkninger var diarré (15,4 %), infektion (11,5 %), hand-foot-syndrom (8,8 %), neuropati (6,6 %) og hæmatologisk påvirkning (neutropeni 12,1 % og leukopeni 6 %) [10]. Desuden var der to dødsfald, som blev tilskrevet gastrointestinale infektioner. Fagudvalget vurderer, at hårtab kan påvirke livskvaliteten, men det er ikke alvorligt og fører sjældent til behandlingsophør. Hand-foot-syndrom er smertefuldt, og diarré er meget generende og kan være alvorligt.

I KN048 blev der rapporteret en samlet hyppighed af grad 3-5 behandlingsrelaterede bivirkninger på 71,7 % [66,4;77,1] af patienterne behandlet med pembro komb. Immunterapi i form af pembrolizumab er generelt mere tåleligt for patienterne, som beskrevet i afsnit 6.2.1. De observerede bivirkninger tilskrives dermed platinbaseret kemo og 5-FU, som begge er toksiske præparater med en række alvorlige bivirkninger, herunder leucopeni, febril neutropeni, og thrombocytopeni, som kan kræve hospitalisering og potentielt være livstruende. Herudover ses der gastrointestinale bivirkninger og nervepåvirkning. Regimet er meget toksisk, og patienterne oplever udtalt træthed og påvirket livskvalitet. Behandlingen kan kun gennemføres af patienter i god almen tilstand uden komorbiditet.

Fagudvalget vurderer, at behandling med pembro komb. medfører flere bivirkninger end paclitaxel + capecitabin.

Bivirkninger: andel af patienter der ophører behandling pga. bivirkninger (vigtig)

Der foreligger ikke data for andel af patienter, der ophører behandling pga. bivirkninger i TX-studiet.

Livskvalitet (kritisk)

Der foreligger ikke data for livskvalitet i TX-studiet.

6.4.2 Fagudvalgets konklusion vedr. klinisk spørgsmål 4

Den samlede værdi af pembrolizumab i kombination med platin og 5-FU sammenlignet med paclitaxel + capecitabin **kan ikke kategoriseres** jf. Medicinrådets metoder, da det ikke er muligt at gennemføre komparative analyser på grund af studiedesign og utilstrækkelig sammenlignelighed mellem studierne. Fagudvalgets konklusion er derfor baseret på en narrativ sammenligning. Evidensens kvalitet kan ikke vurderes.

Fagudvalget vurderer ud fra effekt og bivirkninger, at behandling med pembrolizumab i kombination med platin og 5-FU samlet set ikke er dårligere end behandling med paclitaxel + capecitabin. Fagudvalget lægger vægt på, at overlevelsesraterne efter 1 og 2 år ved behandling med pembro komb. ved en narrativ sammenligning ser ud til at være bedre sammenlignet med paclitaxel + capecitabin, vurderet på det foreliggende datagrundlag. Selv om der er observeret flere bivirkninger ved pembro komb., vurderer fagudvalget, at den øgede overlevelse gør pembro komb. til et relevant behandlingsalternativ. På grund af bivirkningsprofilen bør pembro komb. dog kun tilbydes til patienter, som har godt alment funktionsniveau uden betydende komorbiditeter.

6.5 Klinisk spørgsmål 5

Er der klinisk betydende forskel på værdien af pembrolizumab monoterapi som førstelinjebehandling af patienter med metastaserende eller inoperabel plancellulær hoved-halskræft, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med $CPS \geq 1$, sammenlignet med pembrolizumab i kombination med platin og 5-fluorouracil (5-FU) kemoterapi?

6.5.1 Effektestimater og kategorier

Af tabel 7 fremgår de absolutte og relative effektforskelle, de foreløbige og aggregerede kategorier, den samlede kategori og den samlede kvalitet af evidensen for klinisk spørgsmål 5.

Table 7: Clinical question 5: Pembrolizumab monotherapy vs. pembrolizumab + chemotherapy

Effect goal	Unit of measurement	Importance	Difference in absolute values		Difference in relative values		Aggregated value per effect goal
			Difference [95% CI]	Interim value	Difference [95% CI]	Interim value	
Overall survival (OS)	Median overall survival (MKRF 3 months)	Critical	Indication: CPS ≥ 1: -1,7 months [-6,2; 1,73] Subgroups: CPS 1-19: -2,28 months [-8,34; 1,86] CPS ≥ 20: 0,49 months [-6,52; 5,2]	Can not be categorized	Indication: CPS ≥ 1: 1,14 [0,86; 1,52] Subgroups: CPS 1-19: 1,20 [0,83; 1,79] CPS ≥ 20: 0,97 [0,65; 1,54]	Can not be categorized	Can not be categorized
	Overall survival rate at 12 months (MKRF 10 %-point)		Indication: CPS ≥ 1: -4,38 Subgroups: CPS 1-19: -6,77 CPS ≥ 20: 1,1	Can not be categorized	IA	IA	
	Overall survival rate at 24 months (MKRF 10 %-point)		Indication: CPS ≥ 1: -4,71 Subgroups: CPS 1-19: -6,65 CPS ≥ 20: 1,25	Can not be categorized	IA	IA	
Adverse effects*	Proportion of patients who get one or more grade 3-5 adverse effects (MKRF 10 %-point)	Critical	-54,74 %-point [-78,2; -37,1]	Interim value of unknown magnitude	0,24 [0,18; 0,31]	Large interim value	Large interim value
Adverse effects*	Proportion of patients who stop treatment due to adverse effects (MKRF 5 %-point)	Important	-18,16 %-point [-38,9; -7,3]	Interim value of unknown magnitude	0,20 [0,11; 0,39]	Large interim value	Large interim value
Quality of life*	EORTC QLQ-H&N35 Δ baseline-15 weeks (MKRF 10 point)	Critical	IA	Can not be categorized	IA	IA	Can not be categorized
Overall category for drug value		Interim value of unknown magnitude					
Quality of the overall evidence		Very low					

*Data er opgjort for hele populationen, uanset PD-L1-status.
IA: ikke angivet

Samlet overlevelse (OS) (kritisk)

Absolutte forskelle: Den observerede forskel i median overlevelse på -1,17 mdr. [-6,25;1,73] mellem pembro mono og pembro komb. var hverken klinisk relevant eller statistisk signifikant. Da usikkerheden om estimatet er stor, kan værdien *ikke kategoriseres* baseret på dette estimat.

Der ses ingen klinisk relevant forskel i andelen af patienter, der fortsat er i live, hverken efter 1 år (beregnet forskel på 4,38 %-point) eller efter 2 år (beregnet forskel på 4,71 %-point). Da usikkerheden for de absolutte effektestimater ikke er angivet, kan værdien *ikke kategoriseres* baseret på disse estimater.

Relative forskelle: HR for overlevelse er beregnet til 1,14 [0,86; 1,52] og viser dermed, at der ikke er forskel på pembro mono og pembro komb. Da usikkerheden om estimatet er stor, kan værdien *ikke kategoriseres* baseret på dette estimat jf. Medicinrådets metoder.

Fagudvalget vurderer på de foreliggende data, at der for overlevelse formentlig ikke er forskel på effekten af pembro mono og pembro komb. for patienter med CPS ≥ 1 .

Fagudvalgets vurdering af subgrupper indenfor PD-L1

For ingen af subgrupperne ses en forskel mellem pembro mono og pembro komb. Dog indikerer data, at effektforskellen varierer mellem subgrupperne, hvor effektforskellen er størst for gruppen med CPS mellem 1 og 19 (henholdsvis 6,77 og 6,65 %-point efter 1 og 2 år). Ingen af forskellene er dog klinisk relevante jf. protokollen, hvor mindste klinisk relevante forskel blev defineret som 10 %-point.

Fagudvalgets vurdering af overlevelseskurvernes forløb

I EMAs EPAR for pembrolizumab fremgår overlevelseskurver (Kaplan Meier) baseret på data i KN048-studiet.

Fagudvalget bemærker, at kurverne for pembro mono vs. EXTREME har et forløb, hvor de krydser og herefter deler sig omkring måned 8 til fordel for pembro mono. Dette forløb af kurverne er tydeligst i grupperne med CPS 1-19 og CPS ≥ 1 og mindre tydeligt i gruppen med CPS ≥ 20 [7]. Før kurverne krydser, ligger pembro mono-kurven under kontrolarmen (EXTREME) med en lidt dårligere overlevelse i de første måneder af behandlingen. Efter krydsningen ligger kurven for pembro mono over kontrolarmen, hvilket indikerer, at der er en langsigtet fordel i overlevelse for nogle patienter. Dette forløb for kurverne indikerer, at den tidlige effekt af pembro mono i forhold til EXTREME muligvis er mangelfuld. Denne mangelfulde tidlige effekt ses ikke ved pembro komb. vs. EXTREME, hvor kurverne ikke krydser, men følges og herefter deler sig omkring 8 måneder. Dette er ifølge EMA noget, man gentagne gange tidligere har set for anti-PD1/PD-L1-lægemidler [12].

I data fra EPAR beskrives dette yderligere ved at "instantaneous hazard rates" mellem 0 og 6 måneder generelt viser bedre effekt af behandlingerne med kemoterapi sammenlignet med pembro mono. Antallet af patienter, der døde i løbet af de første 6 måneder, var 73 i behandling med pembro mono og 54 i behandling med EXTREME for CPS ≥ 1 ; af disse døde 52 vs. 27 på grund af "disease progression" (dvs. ~20 % mod ~10 % af den samlede gruppe i hver arm) [12]. Data for pembro komb. vs. EXTREME er ikke tilgængelige. De fremlagte data vurderes derfor af EMA at bekræfte en mangelfuld tidlig indsættende virkning med pembro mono vs. kemoterapi, som samtidig i EPAR anfører, at der dog på nuværende tidspunkt ikke er tilstrækkeligt overbevisende grundlag for at anføre en specifik anbefaling herom i produktresuméet, hvilket vil kræve konsistente resultater fra flere forskellige studier [12].

Fagudvalget er enige i denne vurdering. Fagudvalget beskriver, at der i klinisk praksis vil være patienter, som har hurtig sygdomsprogression og/eller stor tumorbyrde, som vil være i risiko for at dø, før en eventuel effekt af pembrolizumab vil kunne nå at sætte ind. Fagudvalget vurderer derfor, at der for patienter med stor tumorbyrde/hurtig sygdomsprogression og god almentilstand vil være grund til at overveje behandling med pembro komb. fremfor pembro mono trods den øgede mængde af bivirkninger ved pembro komb. Denne

kliniske overvejelse bør foretages ved alle niveauer af PD-L1-ekspression, men fagudvalget fremhæver dog, at der bør være yderligere årsager til at vælge pembro komb. fremfor pembro mono hos patienter med lavere værdier af PD-L1 (CPS1-19).

Bivirkninger: andel af patienter der får en eller flere grad 3-5 bivirkninger (kritisk)

Absolut forskel: Der er rapporteret 54,74 %-point [-78,2; -37,1] færre patienter med grad 3-5 bivirkninger ved pembro mono sammenlignet med pembro komb. Baseret på denne effektforskel har pembro mono en *stor merværdi* for dette effektmål.

Relativ forskel: Den relativ effektforskel for andelen med grad 3-5 bivirkninger er RR = 0,24 [0,18; 0,31]. Baseret på denne effektforskel har pembro mono en *stor merværdi* for dette effektmål.

Samlet vurderer fagudvalget, at for effektmålet andel af patienter, der får en eller flere grad 3-5 bivirkninger, har pembro mono en *stor merværdi*, da behandlingen har en tydeligt fordelagtig bivirkningsprofil sammenlignet med pembro komb.

Bivirkninger: andel af patienter der ophører behandling pga. bivirkninger (vigtig)

Absolutte forskelle: der er 18,16 %-point [-38,9; -7,3] færre patienter, der ophører behandling med pembro mono sammenlignet med pembro komb. Baseret på denne effektforskel har pembro mono en *stor merværdi* for dette effektmål.

Relative forskelle: Den relative effektforskel for andelen, der ophører behandling, er RR = 0,20 [0,11; 0,39]. Baseret på denne effektforskel har pembrolizumab som monoterapi en *stor merværdi* for dette effektmål.

Samlet vurderer fagudvalget, at for effektmålet andel af patienter, der ophører behandling på grund af bivirkninger, har pembro mono en *stor merværdi*. Den lave andel, der ophører behandling med pembro mono, er i overensstemmelse med den mere tolerable bivirkningsprofil sammenlignet med pembro komb.

Livskvalitet (kritisk)

Livskvalitet blev målt med EORTC QLQ-C30 som ændring fra baseline til uge 15. Ansøger har ikke foretaget en sammenligning mellem pembro mono og pembro komb. Derfor kan værdien ikke kategoriseres.

Fagudvalget har foretaget en naiv sammenligning mellem pembro mono og pembro komb., baseret på de absolutte effektforskelle sammenlignet med EXTREME (forskel på henholdsvis 0,24 og 0,4 point). Da effektforskellene ikke adskiller sig, vurderer fagudvalget, at der sandsynligvis ikke er klinisk relevant forskel på effekten på livskvalitet ved behandling med pembro mono sammenlignet med pembro komb.

Samlet vurderer fagudvalget, at for effektmålet livskvalitet kan værdien af pembro mono sammenlignet med pembro komb. *ikke kan kategoriseres*.

6.5.2 Fagudvalgets konklusion vedr. klinisk spørgsmål 5

Fagudvalget vurderer, at pembrolizumab monoterapi som førstelinjebehandling af patienter med metastaserende eller inoperabel planocelullær hoved-halskræft, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med CPS ≥ 1 , har en **merværdi af ukendt størrelse** sammenlignet med pembrolizumab + kemoterapi (platin + 5-FU) jf. Medicinrådets metoder. Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav.

Fagudvalget vurderer, at der overordnet ikke kan påvises en forskel i effekten på overlevelse ved behandling med pembrolizumab som henholdsvis mono- og kombinationsbehandling. Da der er færre bivirkninger ved pembro mono vurderes denne behandling at have en merværdi for størstedelen af de patienter, der kandiderer til behandling med pembrolizumab. Det er ikke muligt at fastsætte størrelsen af denne merværdi på baggrund af foreliggende datagrundlag.

EMA beskriver, at der indenfor de første 8 måneder er en lidt dårligere overlevelse ved behandling med pembro mono sammenlignet med EXTREME. Dette ses ikke ved pembro komb., hvor overlevelsen indenfor de første 8 måneder er sammenlignelig med EXTREME. Dette betyder, at man til trods for bivirkninger bør overveje pembro komb. til visse patienter. Fagudvalget er enige i denne vurdering fra EMA. Fagudvalget beskriver, at der er i klinisk praksis vil være patienter, som har hurtig sygdomsprogression og/eller stor tumorbyrde, som vil være i risiko for at dø, før en eventuel effekt af pembrolizumab monoterapi vil kunne nå at sætte ind.

Fagudvalget vurderer derfor, at der for patienter med stor tumorbyrde/hurtig sygdomsprogression og god almentilstand vil være grund til at overveje behandling med pembro komb. fremfor pembro mono trods den øgede mængde af bivirkninger ved pembro komb.

Dette bør være en klinisk overvejelse ved alle niveauer af PDL-1-ekspresion, dog bør der ved lavere værdier af PD-L1 (CPS 1-19) være yderligere årsager til at vælge pembro komb. fremfor pembro mono.

7 Fagudvalgets samlede konklusion

Fagudvalget vurderer, at pembrolizumab som monoterapi eller i kombination med platin og 5-FU samlet set er et bedre behandlingsalternativ end standardbehandling til patienter med hoved-halskræft i 1. linje, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med $CPS \geq 1$. Fagudvalget vurderer, at de fleste patienter bør tilbydes pembrolizumab monoterapi på grund af den bedre bivirkningsprofil. Dog vil der for patienter med stor tumorbyrde/hurtig sygdomsprogression og god almentilstand være grund til at overveje behandling med kombinationsbehandling fremfor monoterapi trods den øgede mængde af bivirkninger ved kombinationsbehandlingen. Konklusionerne for de enkelte kliniske spørgsmål fremgår af tabel 8.

Tabel 8: Konklusioner for de kliniske spørgsmål

Klinisk spørgsmål	Konklusion
<i>Indikation: førstelinjebehandling af patienter med metastaserende eller inoperabel planocellulær hoved-halskræft, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med $CPS > 1$</i>	
1. Hvad er værdien af pembrolizumab monoterapi sammenlignet med standardbehandling (platin + 5-FU + cetuximab)?	Moderat merværdi Fagudvalget lægger vægt på, at pembro mono ud fra en samlet vurdering af overlevelsesdata har en moderat merværdi samtidig med, at bivirkningsprofilen er markant bedre ved pembro mono sammenlignet med EXTREME (stor merværdi). Der ses ingen dokumenteret forskel i livskvalitet. Evidensens kvalitet er meget lav.
2. Hvad er værdien af pembrolizumab monoterapi sammenlignet med standardbehandling (paclitaxel + capecitabin)?	Kan ikke kategoriseres (da det ikke er muligt at gennemføre komparative analyser på grund af studiedesign og utilstrækkelig sammenlignelighed mellem studierne). Fagudvalget vurderer ud fra en narrativ sammenligning, at effekt og bivirkninger ved behandling med pembrolizumab monoterapi samlet set er bedre end ved behandling med paclitaxel + capecitabin. Fagudvalget lægger vægt på, at pembrolizumab monoterapi ved en narrativ sammenligning ser ud til at have en bedre effekt på overlevelse end paclitaxel + capecitabin. Samtidig har pembrolizumab monoterapi færre bivirkninger, som ofte er håndterbare. Evidensens kvalitet kan ikke vurderes.
3. Hvad er værdien af pembrolizumab i kombination med platin og 5-FU sammenlignet med standardbehandling (cisplatin + 5-FU + cetuximab)?	Moderat merværdi Fagudvalget lægger vægt på, at pembro komb. ud fra overlevelsesdata har en moderat merværdi samtidig med, at bivirkningsprofilen vurderes ikke at være klinisk relevant dårligere ved pembro komb. sammenlignet med EXTREME. Evidensens kvalitet er meget lav.
4. Hvad er værdien af pembrolizumab i kombination med platin og 5-FU sammenlignet med standardbehandling (paclitaxel + capecitabin)?	Kan ikke kategoriseres (da det ikke er muligt at gennemføre komparative analyser på grund af studiedesign og utilstrækkelig sammenlignelighed mellem studierne). Fagudvalget vurderer ud fra en narrativ sammenligning af effekt og bivirkninger, at behandling med pembrolizumab i kombination med platin og 5-FU samlet set ikke er dårligere end behandling med paclitaxel + capecitabin. Fagudvalget lægger vægt på, at overlevelsesraterne efter 1 og 2 år ved behandling med pembro komb. ved en narrativ sammenligning ser ud til at være bedre sammenlignet med paclitaxel + capecitabin. Evidensens kvalitet kan ikke vurderes.
5. Er der klinisk betydende forskel på værdien af pembrolizumab monoterapi, sammenlignet med pembrolizumab i kombination med platin og 5-fluorouracil (5-FU) kemoterapi?	Pembro mono har en merværdi af ukendt størrelse sammenlignet med pembro komb. Fagudvalget lægger vægt på, at der ikke kan observeres en klinisk relevant forskel på overlevelse. Dog kan der være forskel på, hvor hurtigt effekten af behandlingerne indsætter, og der er flere bivirkninger ved pembro komb. sammenlignet med pembro mono. Fagudvalget vurderer, at der for patienter med stor tumorbyrde/hurtig sygdomsprogression og god almentilstand vil være grund til at overveje behandling med pembro komb. fremfor pembro mono trods den øgede mængde af bivirkninger. Evidensens kvalitet er meget lav.

8 Andre overvejelser

Fagudvalget har i protokollen efterspurgt information om relaterede emner. Ansøgers besvarelse samt fagudvalgets kommentarer er sammenfattet i nedenstående.

Dødsfald i KN048 på grund af behandlingsrelaterede bivirkninger

Beskrivelser af de bivirkningsrelaterede 57 dødsfald, der blev observeret i pembro mono (25 dødsfald) og pembro komb. (32 dødsfald), er indsamlet, men er ikke tilgængelige i EPAR eller andre publikationer. Følgende fremgår af EPAR (s. 118) [7].

- I gruppen, der blev behandlet med pembro mono, blev 3 dødsfald vurderet af investigator til at være behandlings- og bivirkningsrelaterede. Årsagerne var lungebetændelse, *disseminated intravascular coagulation (DIC)* og autoinflammatorisk sygdom.
- I gruppen, der blev behandlet med pembro komb., blev 10 dødsfald vurderet af investigator til at være behandlings- og bivirkningsrelaterede. Årsagerne var: septisk shock (5 patienter), blodforgiftning, interstitiel lungesygdom, tumorblødning, blødning og cerebral iskæmi. Ved den endelige analyse blev yderligere et dødsfald tilføjet listen for pembro komb. Investigator vurderede imidlertid, at patientens bronkitis var forårsaget af carboplatin og ikke pembrolizumab eller 5-FU.
- I gruppen, der blev behandlet med EXTREME, blev 8 dødsfald vurderet af investigator til at være behandlings- og bivirkningsrelaterede. Årsagerne var: lungebetændelse (3 patienter), blodforgiftning (2 patienter), iltmangel, infektion i knogle og blodprop i lungearterie.

Fagudvalget vurderer, at pembrolizumab ikke ser ud til at give anledning til markant flere dødsfald grundet behandlingsrelaterede bivirkninger.

Begrundelse for fast dosis

Fagudvalget har i protokollen efterspurgt at ansøger begrunder, hvorfor pembrolizumab administreres i fast dosis. Ansøger har svaret:

- Pembrolizumab blev i KN048 administreret som fast dosis på 200 mg hver tredje uge, hvilket efterfølgende er blevet accepteret af EMA som gældende dosering. Den anbefalede dosis af pembrolizumab som monoterapi er enten 200 mg hver 3. uge eller 400 mg hver 6. uge administreret som intravenøs infusion over 30 minutter. Den anbefalede dosis af pembrolizumab som en del af kombinationsbehandling er 200 mg hver 3. uge administreret som intravenøs infusion over 30 minutter.
- Pembrolizumab som vægtbaseret doseret lægemiddel er undersøgt i et observationelt studie, KN012 [13], hvor 60 patienter fik 10 mg/kg hver 2. uge og 132 patienter fik fast dosis på 200 mg hver 3. uge. Ansøger oplyser, at der blev observeret samme responsrate i de to kohorter. Ansøger har ikke oplyst specifikke data for de to subgrupper med forskellig dosering.
- EMA har i 2019 godkendt administration af pembrolizumab som monoterapi som fast dosis hver sjette uge med 400 mg. Godkendelsen er sket på baggrund af populationsfarmakokinetik baseret på data fra næsten tre tusinde patienter behandlet tidligt i KN-udviklingsprogrammet. Data er endnu ikke publiceret.

Fagudvalget har desuden efterspurgt at ansøger indsender dosisresponskurver samt beskriver, om de forventer, at der er forskel på at give fast eller vægtjusteret dosis for effektmålene i tabel 1 samt årsagerne hertil. Ansøger har ikke besvaret dette.

Fagudvalget bemærker, at det på baggrund af ansøgers oplysninger fortsat ikke fremstår velbegrunder, hvorfor en vægtbaseret dosis (2 mg/kg hver 3. uge) ikke skulle være lige så effektiv som en fast dosis (200 mg hver 3. uge) og mener derfor ikke på det foreliggende, at begrundelsen for fast dosis er afklaret.

Karakteristika for patienter, der lever længere end 24 måneder

Ansøger har ikke besvaret dette, da data ikke er tilgængelige i publiceret materiale.

Information om efterfølgende behandlinger

Der er i KN048-publikationen tilgængelige data om de efterfølgende behandlinger, som patienterne i KN048 har modtaget. Tabel 9 viser, at et sammenligneligt antal patienter i hver arm har fået efterfølgende behandling, og at patienterne er i stand til at modtage yderligere behandling efter progression på pembrolizumab +/- kemoterapi.

Tabel 9: oversigt over efterfølgende behandlinger, som patienterne i KN048 har modtaget

Anticancer terapi	Pembrolizumab (N = 301)	Pembrolizumab- kemoterapi (N = 281)	Cetuximab- kemoterapi (N = 300)
Mindst en efterfølgende behandling	148 (49 %)	115 (41 %)	159 (53 %)
Kemoterapi	138 (46 %)	99 (35 %)	116 (39 %)
EGFR hæmmer	73 (24 %)	51 (18 %)	20 (7 %)
Kinase hæmmer	5 (2 %)	7 (2 %)	3 (1 %)
Checkpoint hæmmer	17 (6 %)	18 (6 %)	75 (25 %)
Anden immunterapi	3 (1 %)	1 (< 1 %)	6 (2 %)
Andet	2 (< 1 %)	4 (1 %)	5 (2 %)

Fagudvalget vurderer, at patienter der får pembrolizumab i første linje, kan få paclitaxel + capecitabin eller EXTREME efterfølgende. Herefter eventuelt carboplatin, vinorelbin eller cetuximab som enkeltstof. Det vil være langt fra alle patienter, der kommer til at gennemgå flere behandlingslinjer. I 3. linje kan overvejes mutationsundersøgelse via genomisk sekventering.

Fagudvalget vurderer, at ved anvendelse af pembrolizumab i første linje, kan anti-PD-1 lægemidler, ud fra nuværende data, ikke anvendes i efterfølgende behandlingslinjer. Dette skyldes refraktæritet, dvs. at hvis der er sygdomsprogression under behandling af et lægemiddel, er patienten ikke længere følsom overfor virkningsmekanismen i behandlingen. Det kan dermed heller ikke forventes, at et lægemiddel med samme virkningsmekanisme vil have effekt.

Metoder til vurdering af PD-L1-udtryk

Relationen mellem PD-L1-udtryk i tumorrespons på behandling med pembrolizumab blev i fase Ib-studiet KN012 undersøgt med antistoffet 22c3 og evalueret ved to metoder: Tumor proportion score (TPS) og Combined Positive Score (CPS) [14]. Ved TPS analyseres kun PD-L1-udtryk på tumorceller, mens der ved CPS inddrages både tumorceller og associerede immunceller i vurderingen af PD-L1-udtryk. Patienterne blev kategoriseret som hhv. positive eller negative. Der blev ved brug af CPS observeret flere patienter med respons i den PD-L1-positive population (23 % vs. 4 % ORR) i forhold til brug af TPS (19 % vs. 16 % ORR). Da brug af CPS således vurderes at være mere sensitiv, er denne metode anvendt i KN048.

Pembrolizumab er godkendt til systemisk palliativ andenlinjebehandling af hoved-halskræft ved TPS \geq 50. Fagudvalget vurderer, at CPS kan anvendes vurdering af PD-L1 i første linje, men synes det er u hensigtsmæssigt, at der foreligger flere metoder til vurdering af PD-L1-udtryk indenfor samme sygdomsområde og lægemiddel. Fagudvalget bemærker, at der i en periode vil kræves ekstra opmærksomhed fra klinikere og patologer i samarbejdet omkring at få analyseret prøver for de rigtige biomarkører og cut-offs for disse.

9 Relation til behandlingsvejledning

Der findes ikke en relevant behandlingsvejledning for terapiområdet.

10 Referencer

1. Dahanca. Årsrapport 2016 for den kliniske kvalitetsdatabase DAHANCA. 2016.
2. Årsrapport 2018 for den kliniske kvalitetsdatabase DAHANCA. 2018;
3. Koordineringsrådet for ibrugtagning af sygehusmedicin. Nivolumab (Opdivo) Mini-MTV.
4. August V. DAHANCA Danish Head and Neck Cancer Group Nationale retningslinjer for behandling af recidiv af. 2016;(August).
5. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, Remenar E, Kawecki A, Rottey S, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med*. 2008;359(11):1116–27.
6. Bossi P, Alfieri S, Strojan P, Takes RP, López F, Mäkitie A, et al. Prognostic and predictive factors in recurrent and/or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: A review of the literature. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2019;137:84–91.
7. European Medicines Agency E. Keytruda: EPAR - Product information. Verlag Barbara Budrich; 2019 nov.
8. Burtneß B, Harrington KJ, Greil R, Soulières D, Tahara M, de Castro G, et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet (London, England)*. 2019;1–14.
9. Bentzen JD, Hansen HS. Phase II analysis of paclitaxel and capecitabine in the treatment of recurrent or disseminated squamous cell carcinoma of the head and neck region. *Head Neck*. 2007;29(1):47–51.
10. Bentzen JKD, Kristensen CA, Overgaard M, Rytter C. A non Platinum regimen for the Treatment of recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and neck region . results From an Extended Phase ii Study With Paclitaxel and Capecitabine. 2018;8(June).
11. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, Remenar E, Kawecki A, Rottey S, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med*. 2008;359(11):1116–27.
12. European Medicines Agency E. Keytruda Epar Product Information. Amsterdam; 2019.
13. Mehra R, Seiwert TY, Gupta S, Weiss J, Gluck I, Eder JP, et al. Efficacy and safety of pembrolizumab in recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma: pooled analyses after long-term follow-up in KEYNOTE-012. *Br J Cancer*. 2018;119(2):153–9.
14. Chow LQM, Haddad R, Gupta S, Mahipal A, Mehra R, Tahara M, et al. Antitumor activity of pembrolizumab in biomarker-unselected patients with recurrent and/or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: results from the phase Ib KEYNOTE-012 expansion cohort. *J Clin Oncol*. 2016;34(32):3838-3845.

11 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende hoved- og halskræft

Formand	Indstillet af
Niels Gyldenkerne <i>Overlæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber og udpeget af Region Syddanmark
Medlemmer	Udpeget af
Kinga Nowicka-Matus <i>Afdelingslæge</i>	Region Nordjylland
Jesper Grau Eriksen <i>Overlæge, professor</i>	Region Midtjylland
Mohammad Farhadi <i>Overlæge, onkolog</i>	Region Sjælland
Elo Andersen <i>Overlæge</i>	Region Hovedstaden
Niels Viggo Jessen <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
Alexander Tolstoy <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
Maria Kaaberbøl Thorberg <i>Klinisk farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Marie Lund <i>1. reservelæge, ph.d.</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Giedrius Lelkaitis <i>Overlæge</i>	Dansk Patologiselskab
Tidligere medlemmer, der har bidraget til arbejdet	Udpeget af
Mette Marie Hougaard Christensen <i>Overlæge, ph.d., klinisk lektor</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. th. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 medicinraadet@medicinraadet.dk
--

12 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	19. maj 2020	Godkendt af Medicinrådet.

13 Bilag 1: Evidensens kvalitet

13.1 Cochrane, Risk of Bias

Vurdering af risiko for bias ved Cochranes RoB 2.0 assessment tool.

Effekt mål fra klinisk studie: KN048 [8] NCT02358031	Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Risiko for bias grundet afvigelser fra tilsigtede intervention (effekt af tildeling til intervention)	Manglende data for effekt mål	Risiko for bias ved indsamlingen af data	Risiko for bias ved udvælgelse af resultater der rapporteres	Overordnet risiko for bias
Overlevelse	Lav risiko for bias Ifølge EMA er der nogle ubalancer i baseline-karakteristika indenfor de forskellige grupper af CPS. CPS blev ikke brugt som stratificering, det gjorde TPS 50. EMA beskriver, at disse ubalancer ikke havde betydning for HR-estimerne.	Lav risiko for bias Studiet er ublindat, men det vurderes ikke at have betydning for effektmålet overlevelse	Lav risiko for bias	Lav risiko for bias	Forbehold for risiko for bias Der er adskillige ændringer til protokollen ift. effektmål, opfølgningstid, subgrupper og undersøgelse af PD-L1 (fra TPS til CPS). Det vurderes, at der er en risiko for selektiv rapportering af resultater.	Forbehold for risiko for bias
Bivirkninger		Forbehold for risiko for bias Studiet er ublindat, hvilket vurderes at have betydning for effektmålene vedr. bivirkninger	Lav risiko for bias	Forbehold for risiko for bias Indrapportering af bivirkninger kan være påvirket af kendskab til hvilken behandling, der er givet, særligt når komparator er kemoterapi med kendte bivirkninger. Desuden kan der være forskel i opfølgning for kemoterapi i forhold til pembro mono, da det gives med forskelligt interval.	Lav risiko for bias	Forbehold for risiko for bias
Livskvalitet		Forbehold for risiko for bias Studiet er ublindat, hvilket vurderes at have betydning for effektmålet livskvalitet	Forbehold for risiko for bias Der er data for omkring 60 % af de randomiserede patienter ved 15 ugers opfølgning. Det vurderes, at der er en risiko for bias, idet de patienter, der er faldet fra, sandsynligvis har haft en dårligere livskvalitet	Forbehold for risiko for bias Selvrapportering af livskvalitet kan være påvirket af kendskab til, hvilken behandling der er givet.	Forbehold for risiko for bias Livskvalitet er opgjort på adskillige måder og var ikke oprindeligt specificeret som effektmål (tilføjet efter opstart af studiet)	Høj risiko for bias

13.2 GRADE-profil

GRADE-profil for klinisk spørgsmål 1: pembro mono vs. EXTREME, CPS ≥ 1 (KN048 [8])

Kvalitetsvurdering							Antal patienter		Effekt		Kvalitet (GRADE)	Kritisk / vigtigt
Antal studier	Studiedesign	Risk of bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	Pembro mono	EXTREME	Relativ [95 % CI]	Absolut		
Overlevelse, median (måneder)												
1	Randomiseret undersøgelse	Alvorlig ^a	Alvorlig ^b	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ingen	257	255	HR: 0,74 [0,61; 0,90]	2 mdr.	⊕⊕○○ LAV	KRITISK
Overlevelse, rate ved 12 mdr. (%point)												
1	Randomiseret undersøgelse	Alvorlig ^a	Alvorlig ^b	Ikke alvorlig	Alvorlig ^c	Ingen	257	255	-	6,8 %-point	⊕○○○ MEGET LAV	KRITISK
Overlevelse, rate ved 24 mdr. (%point)												
1	Randomiseret undersøgelse	Alvorlig ^a	Alvorlig ^b	Ikke alvorlig	Alvorlig ^c	Ingen	257	255	-	11,5 %-point	⊕○○○ MEGET LAV	KRITISK
Bivirkninger, Andel af patienter der får en eller flere grad 3-5 bivirkninger (%point)												
1	Randomiseret undersøgelse	Alvorlig ^d	Alvorlig ^b	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ingen	300	287	RR: 0,25 [0,19;0,32]	-52,3%-point [-45,5;-59,2]	⊕⊕○○ LAV	KRITISK
Bivirkninger, Andel af patienter der ophører behandling pga. bivirkninger (%point)												
1	Randomiseret undersøgelse	Alvorlig ^d	Alvorlig ^b	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ingen	300	287	RR: 0,23 [0,13;0,41]	-15,1 %-point [-10,0;-20,4]	⊕⊕○○ LAV	VIGTIGT
Livskvalitet, EORTC QLQ-H&N35 ændring fra baseline - 15 uger (point)												
1	Randomiseret undersøgelse	Meget alvorlig ^e	Alvorlig ^b	Ikke alvorlig	Alvorlig ^f	Ingen	173	167	-	0,24 point [-3,34;3,82]	⊕○○○ MEGET LAV	KRITISK
<p>CI: Konfidensinterval; HR: Hazard ratio; RR: Relativ risiko</p> <p>a. Der er adskillige ændringer i protokollen, hvilket indebærer en risiko for selektiv rapportering af resultater. Derfor er der nedgraderet ét niveau for risiko for bias.</p> <p>b. Der er kun data fra ét studie. Derfor nedgraderes ét niveau for inkonsistens.</p> <p>c. Der er ikke angivet estimer for usikkerhed. Derfor nedgraderes ét niveau for unøjagtighed.</p> <p>d. Studiet er ublindet, hvilket kan påvirke rapportering af bivirkninger og andelen, der ophører behandlingen på grund af bivirkninger. Derfor er der nedgraderet ét niveau på grund af risiko for bias.</p> <p>e. Studiet er ublindet, hvilket kan påvirke selvrapporteret livskvalitet. Desuden er der kun data for ca. 60 % af patienterne i studiet ved 15 ugers opfølgning. Derfor er der nedgraderet to niveauer på grund af risiko for bias.</p> <p>f. Der er et bredt konfidensinterval, hvilket indikerer stor usikkerhed om estimatet. Derfor nedgraderes ét niveau for unøjagtighed.</p>												

GRADE-profil for klinisk spørgsmål 3: pembro komb. vs. EXTREME, CPS \geq 1 (KN048 [8])

Kvalitetsvurdering							Antal patienter		Effekt		Kvalitet (GRADE)	Kritisk / vigtigt
Antal studier	Studiedesign	Risk of bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	Pembro komb	EXTREME	Relativ [95 % CI]	Absolut		
Overlevelse, median (måneder)												
1	Randomiseret undersøgelse	Alvorlig ^a	Alvorlig ^b	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ingen	242	235	HR: 0,65 [0,53; 0,80]	3,2 mdr.	⊕⊕○○ LAV	KRITISK
Overlevelse, rate ved 12 mdr. (%point)												
1	Randomiseret undersøgelse	Alvorlig ^a	Alvorlig ^b	Ikke alvorlig	Alvorlig ^c	Ingen	242	235	-	11,5 %-point	⊕○○○ MEGET LAV	KRITISK
Overlevelse, rate ved 24 mdr. (%point)												
1	Randomiseret undersøgelse	Alvorlig ^a	Alvorlig ^b	Ikke alvorlig	Alvorlig ^c	Ingen	242	235	-	13,8 %-point	⊕○○○ MEGET LAV	KRITISK
Bivirkninger, Andel af patienter der får en eller flere grad 3-5 bivirkninger (%point)												
1	Randomiseret undersøgelse	Alvorlig ^d	Alvorlig ^b	Ikke alvorlig	Alvorlig ^e	Ingen	276	287	RR: 1,03 [0,93;1,15]	2,4 %-point [-5,1; 10,0]	⊕○○○ MEGET LAV	KRITISK
Bivirkninger, Andel af patienter der ophører behandling pga. bivirkninger (%point)												
1	Randomiseret undersøgelse	Alvorlig ^d	Alvorlig ^b	Ikke alvorlig	Alvorlig ^e	Ingen	276	287	RR: 1,15 [0,84;1,58]	2,9 %-point [-3,8; 9,7]	⊕○○○ MEGET LAV	VIGTIGT
Livskvalitet, EORTC QLQ-H&N35 ændring fra baseline - 15 uger (point)												
1	Randomiseret undersøgelse	Meget alvorlig ^f	Alvorlig ^b	Ikke alvorlig	Alvorlig ^e	Ingen	173	167	-	0,40 point [-3,46;4,26]	⊕○○○ MEGET LAV	KRITISK
<i>CI: Konfidensinterval; HR: Hazard ratio; RR: Relativ risiko</i> <i>a. Der er adskillige ændringer i protokollen, hvilket indebærer en risiko for selektiv rapportering af resultater. Derfor er der nedgraderet ét niveau for risiko for bias.</i> <i>b. Der er kun data fra ét studie. Derfor nedgraderes ét niveau for inkonsistens.</i> <i>c. Der er ikke angivet estimater for usikkerhed. Derfor nedgraderes ét niveau for unøjagtighed.</i> <i>d. Studiet er ublindet, hvilket kan påvirke rapportering af bivirkninger og andelen, der ophører behandlingen på grund af bivirkninger. Derfor er der nedgraderet ét niveau på grund af risiko for bias.</i> <i>e. Der er et bredt konfidensinterval, hvilket indikerer stor usikkerhed om estimatet. Derfor nedgraderes ét niveau for unøjagtighed</i> <i>f. Studiet er ublindet, hvilket kan påvirke selvrapporeret livskvalitet. Desuden er der kun data for ca. 60 % af patienterne i studiet ved 15 ugers opfølgning. Derfor er der nedgraderet to niveauer på grund af risiko for bias.</i>												

GRADE-profil for klinisk spørgsmål 5: pembro mono vs. pembro komb., CPS \geq 1 (KN048 [8])

Kvalitetsvurdering							Antal patienter		Effekt		Kvalitet (GRADE)	Kritisk / vigtigt
Antal studier	Studiedesign	Risk of bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	Pembro mono	Pembro komb.	Relativ [95 % CI]	Absolut		
Overlevelse, median (måneder)												
1	Randomiseret undersøgelse	Alvorlig ^a	Alvorlig ^b	Ikke alvorlig	Alvorlig ^c	Ingen	257	242	HR: 1,14 [0,86; 1,52]	-1,7 mdr. [-6,2; 1,73]	⊕○○○ MEGET LAV	KRITISK
Overlevelse, rate ved 12 mdr. (%point)												
1	Randomiseret undersøgelse	Alvorlig ^a	Alvorlig ^b	Ikke alvorlig	Alvorlig ^d	Ingen	257	242	-	-4,38 %-point	⊕○○○ MEGET LAV	KRITISK
Overlevelse, rate ved 24 mdr. (%point)												
1	Randomiseret undersøgelse	Alvorlig ^a	Alvorlig ^b	Ikke alvorlig	Alvorlig ^d	Ingen	257	242	-	-4,71 %-point	⊕○○○ MEGET LAV	KRITISK
Bivirkninger, Andel af patienter der får en eller flere grad 3-5 bivirkninger (%point)												
1	Randomiseret undersøgelse	Alvorlig ^e	Alvorlig ^a	Ikke alvorlig	Alvorlig ^d	Ingen	300	276	RR: 0,24 [0,18; 0,31]	-54,74 %-point [-78,2; -37,1]	⊕○○○ MEGET LAV	KRITISK
Bivirkninger, Andel af patienter der ophører behandling pga. bivirkninger (%point)												
1	Randomiseret undersøgelse	Alvorlig ^e	Alvorlig ^a	Ikke alvorlig	Alvorlig ^d	Ingen	300	276	RR: 0,20 [0,11; 0,39]	-18,16 %-point [-38,9; -7,3]	⊕○○○ MEGET LAV	VIGTIGT
Livskvalitet, EORTC QLQ-H&N35 ændring fra baseline - 15 uger (point)												
0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	⊕○○○ MEGET LAV	KRITISK
<i>CI: Konfidensinterval; HR: Hazard ratio; RR: Relativ risiko</i> <i>a. Der er adskillige ændringer i protokollen, hvilket indebærer en risiko for selektiv rapportering af resultater. Derfor er der nedgraderet ét niveau for risiko for bias.</i> <i>b. Der er kun data fra ét studie. Derfor nedgraderes ét niveau for inkonsistens.</i> <i>c. Der er et bredt konfidensinterval, hvilket indikerer stor usikkerhed om estimatet. Derfor nedgraderes ét niveau for unøjagtighed.</i> <i>d. Der er ikke angivet estimater for usikkerhed. Derfor nedgraderes ét niveau for unøjagtighed.</i> <i>e. Studiet er ublindet, hvilket kan påvirke rapportering af bivirkninger, andelen, der ophører behandlingen på grund af bivirkninger. Derfor er der nedgraderet ét niveau på grund af risiko for bias.</i>												

14 Bilag 2: Baselinekarakteristika

Studie	KN-048								Taxol/Xeloda
	PD-L1 CPS ≥ 20		PD-L1 CPS ≥ 1		PD-L1 CPS ≥ 20		PD-L1 CPS ≥ 1		
Interventionsgruppe	<i>Pembro mono</i>	<i>EXTREME</i>	<i>Pembro mono</i>	<i>EXTREME</i>	<i>Pembro komb.</i>	<i>EXTREME</i>	<i>Pembro komb.</i>	<i>EXTREME</i>	-
N	133	122	257	255	126	110	242	235	183
Alder	62	60	62	61	62	60	61	61	56
Køn, mand (%)	78	89	81	86	71	87	78	86	79,8
ECOG PS = 0 (%)	44	43	40	40	37	43	38	40	16,8 WHO
Rygning, nuværende eller tidl. (%)	74	75	77	75	76	74	79	74	-
Oropharygeal p16+ (%)	18	23	21	22	21	23	22	21	-
Metastatisk sygdom (%)	66	65	70	66	69	63	71	66	68,9
Primary tumor (%)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hypopharynx	12	7	13	13	13	6	14	13	13,6
Larynx	19	16	22	21	11	15	15	20	14,7
Oral cavity	37	40	29	31	40	40	32	31	24,5
Oropharynx	35	38	38	37	36	39	40	37	28,8