

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

### Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd, som udarbejder anbefalinger og vejledninger om lægemidler til de fem regioner.

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og nye indikationer kan anbefales som mulig standardbehandling og udarbejder fælles regionale behandlingsvejledninger.

Nye lægemidler vurderes i forhold til effekt, eksisterende behandling og pris. Det skal give lavere priser og lægemidler, der er til størst mulig gavn for patienterne.

De fælles regionale behandlingsvejledninger er vurderinger af, hvilke lægemidler der er mest hensigtsmæssige til behandling af patienter inden for et terapiområde og dermed grundlag for ensartet høj kvalitet for patienterne på tværs af sygehuse og regioner.

### Om protokollen

Protokollen er grundlaget for Medicinrådets vurdering af et nyt lægemiddel. Den indeholder et eller flere kliniske spørgsmål, som ansøger skal besvare i den endelige ansøgning, og som Medicinrådet skal basere sin vurdering på.

Lægemidlet vurderes efter Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser – version 2. Se Medicinrådets [metodehåndbog](#) for yderligere information.

### Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	30. oktober 2019
Ikrafttrædelsesdato	30. oktober 2019
Dokumentnummer	61658
Versionsnummer	1.0

*Fremkommer der nye og væsentlige oplysninger i sagen af betydning for protokollens indhold, kan Medicinrådet tage protokollen op til fornyet behandling. Det samme gælder, hvis der er begået væsentlige fejl i forbindelse med sagsbehandlingen vedrørende protokollen. Hvis Medicinrådet foretager ændringer i protokollen, vil ansøgende virksomhed få besked.*

© Medicinrådet, 2019. Publikationen kan frit refereres med tydelig kildeangivelse.

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

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

Sprog: dansk

Format: pdf

Udgivet af Medicinrådet, 2019

## Indhold

1	Lægemiddelinformationer .....	3
2	Forkortelser .....	4
3	Formål .....	5
4	Baggrund .....	5
4.1	Nuværende behandling .....	5
4.2	Pembrolizumab .....	6
5	Kliniske spørgsmål .....	7
5.1	Klinisk spørgsmål 1 .....	7
5.2	Klinisk spørgsmål 2 .....	8
5.3	Klinisk spørgsmål 3 .....	8
5.4	Klinisk spørgsmål 4 (udgår hvis pembrolizumab kombinationsterapi ikke er bedre end monoterapi) 9	
5.5	Klinisk spørgsmål 5 (udgår hvis pembrolizumab kombinationsterapi ikke er bedre end monoterapi) 10	
5.6	Valg af effektmål .....	10
6	Litteratursøgning .....	13
7	Databehandling og analyse .....	14
8	Andre overvejelser .....	15
9	Referencer .....	16
10	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet .....	17
11	Bilag 1 – Søgeprotokol .....	18
12	Versionslog .....	20

## 1 Lægemiddelinformationer

<b>Lægemidlets oplysninger</b>	
Handelsnavn	Keytruda
Generisk navn	Pembrolizumab
Firma	Merck Sharp & Dohme (MSD)
ATC-kode	L01XC18
Virkningsmekanisme	Pembrolizumab er et monoklonalt, humaniseret antistof rettet mod Programmed-Death-1 (PD-1), der primært er udtrykt på T-celler. Dette molekyle er en receptor for PD-L1, som ofte findes udtrykt på tumorceller. Ved interaktion mellem PD-1 og PD-L1 hæmmes T-cellens aktivitet. Pembrolizumab blokerer denne interaktion og T-cellerne kan derfor forblive aktive og angribe og dræbe tumorcellerne.
Administration/dosis	200 mg intravenøs administration over 30 minutter hver 3. uge i op til 35 serier (~ 24 mdr.)
EMA-indikation	<i>”KEYTRUDA som monoterapi eller i kombination med platin og 5-fluorouracil (5-FU) kemoterapi er indiceret til førstelinjebehandling af metastatisk eller inoperabel hoved-halskræft planocellulær karcinom hos voksne, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med CPS <math>\geq 1</math>”</i>

## 2 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>
QLQ-C30:	<i>Quality of Life Questionnaire-Core 30</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>
RR:	Relativ risiko
TPS:	<i>Tumor proportion score</i>

### 3 Formål

Protokollen har til formål at definere de kliniske spørgsmål, der ønskes belyst i vurderingen af pembrolizumab som mulig standardbehandling i første linje af patienter med recidiverende eller metastatisk hoved-halskræft planocellulær karcinom. I protokollen angives en definition af population(er), komparator(er) og effektmål, der skal præsenteres i den endelige ansøgning, samt de metoder der ønskes anvendt til den komparative analyse. Arbejdet med protokollen er igangsat på baggrund af den foreløbige ansøgning vedrørende pembrolizumab modtaget den 22. marts 2019.

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

### 4 Baggrund

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

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. 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.

For patienter med normalt funktionsniveau (performance status, PS 0-1), målt ved behandlingsstart, er der en median overlevelse 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.

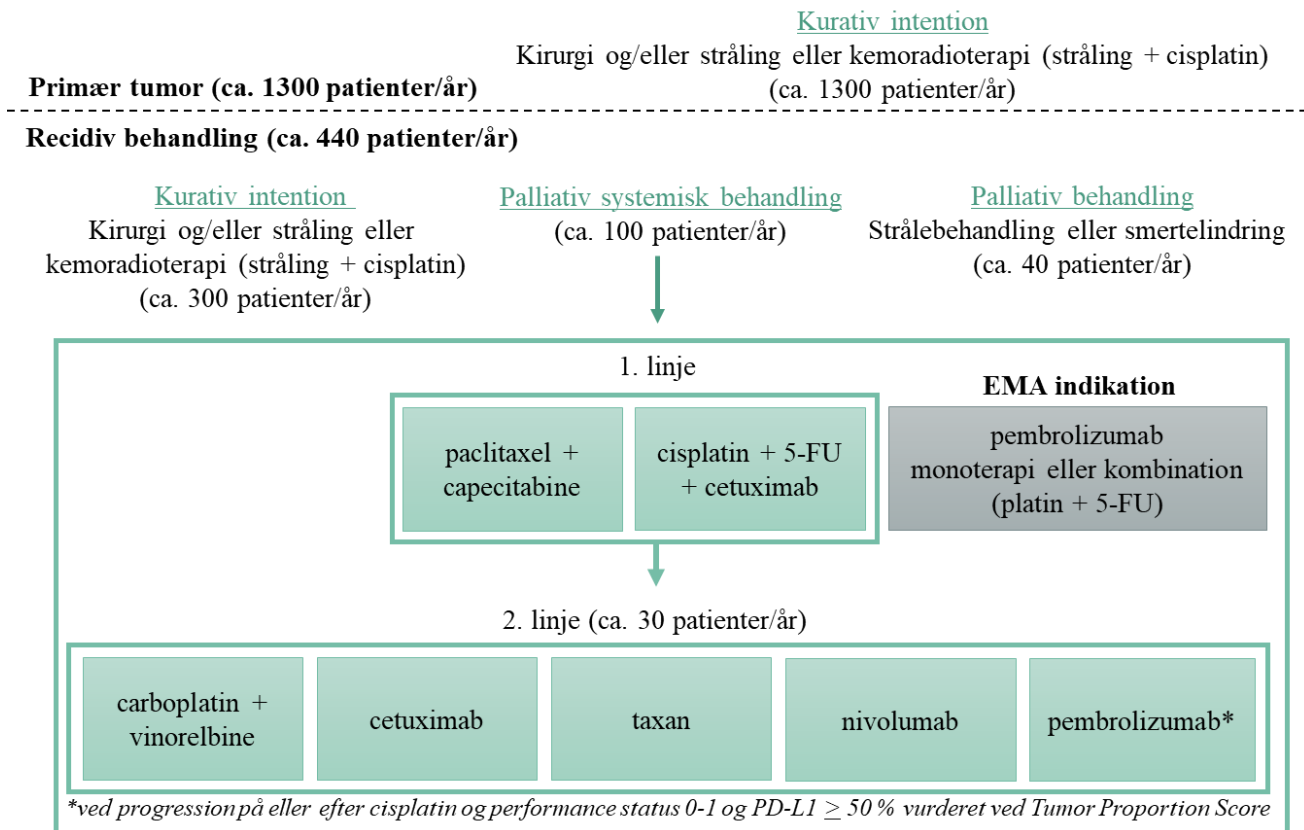
#### 4.1 Nuværende behandling

Den primære behandling af planocellulær hoved-halskræft er med kurativt sigte og består af kirurgi eller stråling eller en kombination af de to. Strålebehandling kan suppleres med systemisk cisplatinbaseret kemoterapi (kemoradioterapi). Ved recidiverende eller metastaserende 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 + capecitabine. Det er også muligt at give cisplatin + 5-flourouracil (5-FU) + cetuximab. I dansk praksis benyttes cisplatinbaseret

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 capecitabine er ikke godkendt til hoved- halskræft som første linje systemisk behandling (off-label anvendelse). Begge lægemidlerne har dog den tidligere anvendte danske indikation ”visse maligne lidelser”, og anvendes herunder til hoved- halskræft. 5-FU og cetuximab er godkendt til recidiverende eller metastaserende planocellulær hoved- halskræft i kombination med platin-baseret behandling (herunder cisplatin eller carboplatin).



**Figur 1: Behandlingsalgoritme for planocellulært hoved- og halskræft. Den grå boks angiver EMA indikationen for pembrolizumab til første linje, som denne protokol omhandler.**

## 4.2 Pembrolizumab

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

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

Pembrolizumab er i forvejen godkendt til en række andre kræftformer såsom malignt melanom, ikkesmåcellet lungekræft, blærekræft og Hodgkins lymfom. Pembrolizumab er også godkendt til recidiverende eller metastaserende planocellulært karcinom i hoved-hals, som behandles i 2. linje. 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].

Fagudvalget forventer, at kun patienter med normalt funktionsniveau (performance status 0-1) vil være kandidater til behandling med pembrolizumab.

## 5 Kliniske spørgsmål

### 5.1 Klinisk spørgsmål 1

Da indikationen gælder både monoterapi og kombinationsterapi, ønsker fagudvalget at undersøge, om der er klinisk betydende forskel på disse behandlinger. Såfremt der ikke er bedre effekt af kombinationsterapi, foretages kun en vurdering af pembrolizumab monoterapi sammenlignet med dansk standardbehandling (klinisk spørgsmål 2 og 3), idet der ikke er grund til at tillægge yderligere behandling, hvis det ikke forbedrer effekten.

Derfor er det første kliniske spørgsmål:

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

#### *Population*

Voksne med recidiverende eller metastatisk planocellulær hoved-halskræft, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med CPS  $> 1$ , som ikke tidligere har modtaget systemisk behandling for recidiverende sygdom eller metastaser.

Ansøger har i den foreløbige ansøgning oplyst, at der findes subgruppeanalyser på niveauer af PD-L1 ekspression. Fagudvalget ønsker at se data for disse subgrupper med henblik på en eventuel differentiering af effekt.

#### *Intervention*

Pembrolizumab monoterapi: 30 minutters intravenøs infusion af 200 mg hver tredje uge indtil bekræftet progression, intolerabel toksicitet eller gennemførelse af 24 måneders behandling.

#### *Komparatorer*

Pembrolizumab i kombination med carboplatin eller cisplatin og 5-fluorouracil (5-FU) kemoterapi. Gives i fire dage i seks serier à tre uger.



Dosering:

- Pembrolizumab: 200 mg
- Carboplatin AUC5 eller cisplatin: 100 mg/m<sup>2</sup>
- 5-FU: 1000 mg/m<sup>2</sup>

*Effektmål*

Se tabel 1.

## 5.2 Klinisk spørgsmål 2

*Hvad er værdien af pembrolizumab monoterapi som førstelinjebehandling af patienter med metastaserende eller inoperabel planocelullær hoved-halskræft, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med CPS  $\geq 1$ , sammenlignet med standardbehandling (platin + 5-FU + cetuximab)?*

*Population*

Voksne med recidiverende eller metastatisk planocellulær hoved-halskræft, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med CPS > 1, som ikke tidligere har modtaget systemisk behandling for recidiverende sygdom eller metastaser.

Ansøger har i den foreløbige ansøgning oplyst, at der findes subgruppeanalyser på niveauer af PD-L1 ekspression. Fagudvalget ønsker at se data for disse subgrupper med henblik på en eventuel differentiering af effekt.

*Intervention*

Pembrolizumab monoterapi: 30 minutters intravenøs infusion af 200 mg hver tredje uge indtil bekræftet progression, intolerabel toksicitet eller gennemførelse af 24 måneders behandling.

*Komparatorer*

Kombinationsbehandling med cisplatin + 5-FU + cetuximab i serier à 3 uger indtil bekræftet progression, intolerabel toksicitet eller gennemførelse af 6 serier.

Dosering:

- Cisplatin 100 mg/m<sup>2</sup> hver 3. uge
- 5-FU 1000 mg/m<sup>2</sup> hver 3. uge
- Cetuximab loading dosis 400 mg/m<sup>2</sup>, efterfølgende 250 mg/m<sup>2</sup> ugentlig

*Effektmål*

Se tabel 1.

## 5.3 Klinisk spørgsmål 3

*Hvad er værdien af pembrolizumab monoterapi som førstelinjebehandling af patienter med metastaserende eller inoperabel planocelullær hoved-halskræft, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med CPS  $\geq 1$ , sammenlignet med standardbehandling (paclitaxel + capecitabine)?*

*Population*

Voksne med recidiverende eller metastatisk planocellulær hoved-halskræft, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med CPS > 1, som ikke tidligere har modtaget systemisk behandling for recidiverende sygdom eller metastaser.

Såfremt der findes subgruppeanalyser på niveauer af PD-L1 ekspresion ønsker fagudvalget at se data for disse subgrupper med henblik på en eventuel differentiering af effekt.

#### *Intervention*

Pembrolizumab monoterapi: 30 minutters intravenøs infusion af 200 mg hver tredje uge indtil bekræftet progression, intolerabel toksicitet eller gennemførelse af 24 måneders behandling.

#### *Komparatorer*

Kombinationsbehandling med paclitaxel + capecitabine dag 1-14 per cyklus a 3 uger. Gives indtil bekræftet progression, intolerabel toksicitet eller gennemførelse af 6 serier ved stabil sygdom. Der kan gives op til 12 serier ved respons.

Dosering:

- Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> hver 3. uge
- Capecitabine 825 mg/m<sup>2</sup> per dosis – indtages per os 2 x dagligt

#### *Effektmål*

Se tabel 1.

## 5.4 Klinisk spørgsmål 4 (udgår hvis pembrolizumab kombinationsterapi ikke er bedre end monoterapi)

*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 standard-behandling (paclitaxel + capecitabine)?*

#### *Population*

Voksne med recidiverende eller metastatisk planocelullær hoved-halskræft, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med CPS > 1, som ikke tidligere har modtaget systemisk behandling for recidiverende sygdom eller metastaser.

Såfremt der findes subgruppeanalyser på niveauer af PD-L1 ekspresion ønsker fagudvalget at se data for disse subgrupper med henblik på en eventuel differentiering af effekt.

#### *Intervention*

Pembrolizumab i kombination med carboplatin eller cisplatin og 5-fluorouracil (5-FU) kemoterapi. Gives i fire dage i seks serier à tre uger.

Dosering:

- Pembrolizumab: 200 mg
- Carboplatin 5 AUC eller cisplatin: 100 mg/m<sup>2</sup> hver 3. uge
- 5-FU: 1000 mg/m<sup>2</sup> hver 3. uge

#### *Komparatorer*

Kombinationsbehandling med paclitaxel + capecitabine dag 1-14 per cyklus à 3 uger. Gives indtil bekræftet progression, intolerabel toksicitet eller gennemførelse af 6 serier ved stabil sygdom. Der kan gives op til 12 serier ved respons.

Dosering:

- Paclitaxel 175mg/m<sup>2</sup> hver 3. uge

- Capecitabine 825 mg/m<sup>2</sup> per dosis – indtages per os 2 x dagligt

#### Effektmål

Se tabel 1.

### 5.5 Klinisk spørgsmål 5 (udgår hvis pembrolizumab kombinationsterapi ikke er bedre end monoterapi)

*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 standard-behandling (cisplatin + 5-FU + cetuximab)?*

#### Population

Voksne med recidiverende eller metastatisk planocellulær hoved-halskræft, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med CPS > 1, som ikke tidligere har modtaget systemisk behandling for recidiverende sygdom eller metastaser.

Såfremt der findes subgruppeanalyser på niveauer af PD-L1 ekspression ønsker fagudvalget at se data for disse subgrupper med henblik på en eventuel differentiering af effekt.

#### Intervention

Pembrolizumab i kombination med carboplatin eller cisplatin og 5-fluorouracil (5-FU) kemoterapi. Gives i fire dage i seks serier à tre uger.

Dosering:

- Pembrolizumab: 200 mg
- Carboplatin 5 AUC eller cisplatin: 100 mg/m<sup>2</sup>
- 5-FU: 1000 mg/m<sup>2</sup>

#### Komparatorer

Kombinationsbehandling med cisplatin + 5-FU + cetuximab i serier à 3 uger indtil bekræftet progression, intolerabel toksicitet eller gennemførsel af 6 serier.

Dosering:

- Cisplatin 100 mg/m<sup>2</sup> gives hver 3. uge
- 5-FU 1000 mg/m<sup>2</sup> gives hver 3. uge
- Cetuximab loading dosis 400 mg/m<sup>2</sup>, efterfølgende 250 mg/m<sup>2</sup> gives ugentlig
- 1 cyklus = 3 uger

#### Effektmål

Se tabel 1

### 5.6 Valg af effektmål

Tabel 1 summerer de valgte effektmål, deres vigtighed, den retningsgivende mindste klinisk relevante forskel, en evt. justeret mindste klinisk relevant forskel og kategori. I forbindelse med justeringen af Medicinrådets metodehåndbog, som trådte i kraft pr. 1. januar 2019, vil absolutte effektforskelle fremover blive kategoriseret ud fra konfidensintervaller (tabel 3, side 29 i metodehåndbogen). Det er derfor nødvendigt at foretage en justering af den mindste klinisk relevante forskel. Den *retningsgivende* mindste

klinisk relevante forskel er fremkommet på samme måde som under den gamle metode og afspejler den mindste forskel, fagudvalget vurderer, er klinisk relevant. Når lægemidlets værdi for det enkelte effektmål skal kategoriseres, vil grænsen for konfidensintervallet blive sammenholdt med den *justerede* mindste klinisk relevante forskel. Den justerede værdi vil være det halve af den retningsgivende værdi i de tilfælde, hvor et konfidensinterval forventes at være tilgængeligt. Rationalet for denne tilgang er at sikre, at alle værdier i konfidensintervallet ligger tættere på den *retningsgivende MKRF* end på 'ingen forskel' (absolut effektforskel på 0). Eller sagt på en anden måde – alle de sandsynlige værdier for effekten er tættere på en klinisk relevant effekt end på 'ingen effekt'.

For alle effektmål ønskes både absolutte og relative værdier, jf. ansøgningsskemaet. Der ønskes både punktestimer og konfidensintervaller (for de absolutte værdier ønskes dog ikke konfidensintervaller, hvor metoderne til beregning af disse ikke er veldefinerede). For de absolutte værdier, hvor der kan beregnes konfidensintervaller efter veldefinerede metoder, vurderes den kliniske relevans (værdi), jf. tabel 3 i Medicinrådets håndbog for vurdering af nye lægemidler. For de relative værdier vurderes den kliniske relevans (værdi), jf. væsentlighedskriterierne beskrevet i Medicinrådets håndbog. De relative effektestimer skal angives i relativ risiko (RR) eller hazard ratio (HR). Hvis studierne resulterer i en odds ratio (OR), skal denne transformeres til relativ risiko, jf. appendiks 2 i Medicinrådets håndbog. Det skal begrundes i ansøgningen, hvis der afviges fra de ønskede effektmål.

**Tabel 1. Oversigt over valgte effektmål.** For hvert effektmål er angivet deres vigtighed. For kritiske og vigtige effektmål er desuden angivet den mindste klinisk relevante forskel (retningsgivende og evt. justeret) samt indplacering i de tre kategorier ("dødelighed" "livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger" og "ikkealvorlige symptomer og bivirkninger").

Effektmål*	Vigtighed	Effektmålsgruppe	Måleenhed	Retningsgivende mindste klinisk relevante forskel	Justeret mindste klinisk relevante forskel
Samlet overlevelse (OS)	Kritisk	Dødelighed	Median overlevelse	3 måneder	-
			Overlevelseshastighed ved 12 mdr.	10 procentpoint	5 procentpoint
			Overlevelseshastighed ved 24 mdr.	10 procentpoint	5 procentpoint
Bivirkninger	Kritisk	Alvorlige bivirkninger	Andel af patienter der får en eller flere grad 3-5 bivirkninger	10 procentpoint	5 procentpoint
Bivirkninger	Vigtigt	Alvorlige bivirkninger	Andel af patienter der ophører behandling pga. bivirkninger	5 procentpoint	2,5 procentpoint
Livskvalitet	Kritisk	Livskvalitet	Ved 3 og 6 mdr. I prioriteret rækkefølge: EORTC QLQ-H&N35  EORTC QLQ-C30: global livskvalitetsscore  EQ-5D	Afhængig af måleenhed – se tekst nedenfor.	Svarende til halvdelen af de retningsgivende MKRF

\* For alle effektmål ønskes data med længst mulig opfølgningstid.

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

#### *Kritiske effektmål*

##### **Samlet overlevelse (OS)**

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

For OS anvendes to mål til at vurdere den absolutte effekt: Median OS og overlevelseshastighed. Disse to mål vil supplere hinanden. Fagudvalget betragter OS som et kritisk effektmål, da planocellulær hovedhalskræft er en livstruende sygdom. Den nuværende standardbehandling i 1. linje giver en median overlevelse på ca. 9 måneder og en 1-årsoverlevelse på ca. 35 %. Derfor vurderer fagudvalget, at en 3 måneders forbedring i median overlevelse og en 10 procentpoint forbedring i OS-rate ved 12 mdr. og 24 mdr. sammenlignet med komparator er klinisk relevant.

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

Bivirkninger har betydning for den enkelte patients livskvalitet og compliance. En bivirkning er en uønsket hændelse, som er vurderet at være relateret til lægemidlet. Andelen af patienter, som oplever en eller flere grad 3-5-bivirkninger, vurderes at være kritisk for vurderingen, fordi behandlingen ikke er kurativ og det derfor er vigtigt at patienterne ikke er påvirket af bivirkninger i deres resterende levetid. Dette hænger sammen med at bivirkninger forventes at påvirke patientens livskvalitet negativt. Fagudvalget vurderer, at den mindste klinisk relevante forskel er 10 procentpoint.

Fagudvalget vil vurdere bivirkningerne ved behandlingerne, herunder alvorlighed og håndterbarhed.

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

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

##### **Livskvalitet**

Livskvalitet har stor betydning for den enkelte patient og er derfor et patientnært effektmål, som fagudvalget vurderer at være af kritisk betydning. Dette er især vigtigt, idet behandlingen er livsforlængende – når der således ikke forventes en kurativ effekt, forventes der at være en lavere grænse for accept af hvor meget livskvaliteten påvirkes. Dette effektmål forventes også at kunne give en indikation af, om bivirkningerne ved produktet påvirker patienternes livskvalitet.

Fagudvalget ønsker at belyse livskvalitet med et spørgeskema udarbejdet specifikt til patienter med hovedhalskræft, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire, Head and Neck 35 (EORTC QLQ-H&N35). Hvis der ikke forefindes data opgjort med dette spørgeskema, ønskes data fra den globale livskvalitetsscore på spørgeskemaet EORTC QLQ-C30. Hvis data ikke er tilgængelig for denne score, ønsker fagudvalget at se data for EQ-5D. De tre spørgeskemaer er kort beskrevet nedenfor:

##### EORTC QLQ-H&N35

EORTC QLQ-H&N35 er udviklet som et supplement til EORTC QLQ-C30 og er valideret på patienter med kræft i strubehovedet efter operation. Spørgeskemaet indeholder 35 spørgsmål, som i alt giver information om 18 forskellige symptomer eller forhold, som kan være påvirket af sygdommen og behandling. De 18 forhold inkluderer bl.a. smerte, hoste, synkeproblemer, social kontakt, problemer med at åbne munden og tør mund [7]. Der anvendes en scoringsskala fra 0-100 (en høj score angiver et højt niveau af symptomer). Da

dette spørgeskema er et supplement til EORTC QLQ-C30 og der anvendes samme scoringsskala, defineres den mindste klinisk relevante forskel også som 10 point for dette spørgeskema.

#### EORTC QLQ-C30

EORTC QLQ-C30 er udviklet til at måle livskvaliteten hos patienter med kræft. EORTC QLQ-C30 er et spørgeskema med 30 spørgsmål og i alt 15 domæner, herunder fem funktionsskalaer, tre symptomskalaer, seks enkeltstående symptomer/omstændigheder og en global livskvalitetsscore [8]. Der anvendes en scoringsskala fra 0-100 (en høj score angiver et højt funktionsniveau). Resultatet af to af de 30 spørgsmål udgør den globale livskvalitetsscore. En ændring i 10 point fra baseline anses for klinisk relevant for patienter med fremskreden kræft [9][10][11].

#### EQ-5D

EQ-5D (EuroQoL 5 Dimensions) er et generisk instrument, udviklet med henblik på at vurdere helbredsrelateret livskvalitet på tværs af sygdomme. Det består af fem domæner om hhv. mobilitet, personlig pleje, udførelse af dagligdagsaktiviteter, smerter/ubehag og angst/depression, hvor man skal afkrydse, i hvor høj grad man har problemer inden for hvert område. Dertil angiver patienten en score på en visuel analog skala, som angiver en overordnet livskvalitet på en skala fra 0-100. EQ-5D index scoren går fra 0-1, hvor 1 er det bedst tænkelige helbred. Spørgeskemaet indeholder desuden en visuel analog skala (VAS), der går fra 0 (værst tænkelige helbred) til 100 (bedst tænkelige helbred). Den mindste kliniske relevante forskel er for patienter med kræft defineret som 0,08 på index score og 7 point på VAS [12].

#### *Vigtige effektmål*

##### **Andel af patienter der ophører behandling pga. bivirkninger**

Andel af patienter, der ophører behandling pga. bivirkninger, er et vigtigt effektmål for vurderingen, idet dette er et mål for hvor stor en andel af patienterne, der oplever så alvorlige eller generende bivirkninger, at de må stoppe behandlingen og dermed muligvis ikke har fået gavn af at modtage lægemidlet. Fagudvalget vurderer, at den mindste klinisk relevante forskel er 5 procentpoint.

#### *Mindre vigtige effektmål*

##### **Progressionsfri overlevelse (PFS)**

PFS kan benyttes som et surrogatmål for overlevelse, hvis overlevelsedata ikke er tilgængelige. Fagudvalget anser PFS som et mindre vigtigt effektmål for vurderingen og har derfor valgt ikke at medtage dette i vurderingen.

##### **Objektiv respons rate (ORR)**

ORR kan i nogle tilfælde benyttes som et surrogatmål for overlevelse, hvis overlevelsedata ikke er tilgængelige. Fagudvalget anser ORR som et mindre vigtigt effektmål for vurderingen og har derfor valgt ikke at medtage dette i vurderingen.

##### **Responsvarighed**

Responsvarighed kan i nogle tilfælde benyttes som et surrogatmål for overlevelse, hvis overlevelsedata ikke er tilgængelige. Fagudvalget anser responsvarighed som et mindre vigtigt effektmål for vurderingen og har derfor valgt ikke at medtage dette i vurderingen.

## 6 Litteratursøgning

Vurderingen af klinisk merværdi baseres som udgangspunkt på data fra peer-reviewed publicerede fuldtekstartikler og data fra EMAs EPAR – public assessment report(s). Data skal derudover stemme overens med protokollens beskrivelser.

Sekretariatet har på baggrund af den foreløbige ansøgning undersøgt, om der findes et eller flere peer-reviewed publicerede fuldtekstartikler, hvor de definerede interventioner og komparatorer er sammenlignet.

Sekretariatet har ikke fundet artikler, som kan anvendes til direkte sammenligning af samtlige definerede interventioner og komparatorer. Ansøger har oplyst, at der findes et studie med direkte sammenligning, som delvist kan besvare klinisk spørgsmål 2.

Ansøger skal derfor søge efter studier, der kan belyse de kliniske spørgsmål. Det betyder, at der skal søges efter primærstudier af både interventionernes og komparatorernes effekt. Til det formål har sekretariatet udarbejdet søgestrengene, som skal anvendes i MEDLINE (via PubMed) og CENTRAL (via Cochrane Library). Søgestrengene findes i bilag 1. Derudover skal EMAs European public assessment reports (EPAR) konsulteres for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er).

#### *Kriterier for udvælgelse af litteratur*

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

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

De inkluderede studier skal stemme overens med de kliniske spørgsmål, hvad angår de beskrevne populationer, komparatorer og indeholde minimum ét relevant effektmål. Hvis der findes randomiserede kontrollerede studier, foretrækkes disse. Studier med direkte sammenligninger foretrækkes frem for indirekte sammenligninger, hvor intervention og komparator stammer fra forskellige studier.

## 7 Databehandling og analyse

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

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

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

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

For effektmål (ORR, SAE, behandlingsstop pga. bivirkninger og ikkealvorlige bivirkninger), hvor det er naturligt at beregne både absolut og relativ forskel, vil den relative forskel være basis for statistiske analyser. Den absolutte forskel vil derefter blive beregnet, baseret på den estimerede relative forskel for et antaget niveau på hændelsesraten i komparatorgruppen. Det antagne niveau vil afspejle det forventede niveau i

Danmark ved behandling med komparator (hvis relativ risiko (RR) = 0,5 og antaget andel med hændelse i komparatorgruppen er 30 %, da er den absolutte risikoreduktion (ARR) = 30 – 30 x 0,5 = 15 procentpoint).

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

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

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

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

Ansøger skal angive hvilke studier der benyttes til at besvare hvilke PICO-spørgsmål, herunder hvor data for den enkelte effektmål stammer fra og hvilke analysemetoder, der er anvendt. Ansøger skal krydstjekke ekstraherede data med EPAR og begrunde eventuelle afvigelser.

## 8 Andre overvejelser

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

I produktresumeeet er det angivet, at når pembrolizumab gives som monoterapi, kan der administreres 400 mg hver 6. uge i stedet for 200 mg hver 3. uge. Ansøger bedes sandsynliggøre, at effekt og sikkerhed ved 400 mg hver 6. uge og 200 mg hver 3. uge er sammenlignelige.

Fagudvalget finder det problematisk, at der anvendes to forskellige måder (TPS og CPS) til at vurdere ekspression af PD-L1 til samme patientkategori, men i forskellige behandlingslinjer. Det medvirker til et uens behandlingsgrundlag, som forstærkes af, at der ikke tages hensyn til om PD-L1 ekspression er vurderet på væv fra primær tumor eller recidiv, tumorheterogenicitet og dynamisk ændring af ekspressionen. Dette kan få betydningen for vurderingen af den kliniske værdi.

Fagudvalget ønsker, at ansøger beskriver karakteristika for de patienter, som lever længere end 24 mdr. ved behandling med pembrolizumab.

Fagudvalget ønsker informationer, der kan belyse en vurdering af, hvorvidt og hvordan indførelsen af den ansøgte intervention i dansk klinisk praksis vil påvirke behandlinger i efterfølgende behandlingslinjer, hvad angår type, varighed og forventet effekt.



## 9 Referencer

1. Dahanca. Årsrapport 2016 for den kliniske kvalitetsdatabase DAHANCA [Internet]. 2016. Available from: [https://www.sundhed.dk/content/cms/5/39205\\_dahanca-klinisk-database-rapport-2011-kommenteret-af-dr.pdf](https://www.sundhed.dk/content/cms/5/39205_dahanca-klinisk-database-rapport-2011-kommenteret-af-dr.pdf)
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* [Internet]. 2008;359(11):1116–27. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L352796796%5Cn> <http://content.nejm.org/cgi/reprint/359/11/1116.pdf%5Cn> <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0802656%5Cn> <http://sfx.library.uu.nl/utrecht?sid=EMBASE&issn=00284793&id=doi:10.10>
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* [Internet]. 2019 May;137:84–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31014517>
7. Singer S, Wollbrück D, Dipl-Psych, Wolke C, Dietz A, Klemm E, et al. Validation of the EORTC QLQ-30 and EORTC QLQ-H&N35 in patients with laryngeal cancer after surgery. *Wiley Intersci*. 2008;
8. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst*. 1993 Mar 3;85(5):365–76.
9. Bedard G, Zeng L, Zhang L, Lauzon N, Holden L, Tsao M, et al. Minimal important differences in the EORTC QLQ-C30 in patients with advanced cancer. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2014;10(2):109–17.
10. Norman GR, Sloan JA, Wyrwich KW. Interpretation of Changes in Health-related Quality of Life. *Med Care* [Internet]. 2003;41(5):582–92. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00005650-200305000-00004>
11. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol*. 1998 Jan;16(1):139–44.
12. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes*. 2007 Dec 21;5:70.

## 10 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

### Medicinrådets fagudvalg vedrørende hoved- og halskræft

<b>Formand</b>	<b>Indstillet af</b>
Niels Gyldenkerne <i>Overlæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber og Region Syddanmark
<b>Medlemmer</b>	<b>Udpeget af</b>
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
Mette Marie Hougaard Christensen <i>Overlæge, ph.d., klinisk lektor</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Giedrius Lelkaitis <i>Overlæge</i>	Dansk Patologiselskab

### Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. th. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 <a href="mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk">medicinraadet@medicinraadet.dk</a>
Sekretariatets arbejdsgruppe: Louise Klokke Madsen (projekt- og metodeansvarlig) Ehm Andersson Galijatovic (projektdeltager) Anette Pultera Nielsen (koordinator) Charlotte Wulff Johansen (koordinator) Jan Odgaard-Jensen (biostatistiker) Bettina Fabricius Christensen (informationsspecialist) Annemette Anker Nielsen (teamleder)

## 11 Bilag 1 – Søgeprotokol

PubMed: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/advanced>

Search	Query	Kommentar
1	Head and Neck Neoplasms[mh] AND Carcinoma, Squamous Cell[mh]	Termer for indikationen - søgt som MeSH termer og som fritekst i titel, abstract og forfatterkeywords.
2	Squamous Cell Carcinoma of Head and Neck[mh]	
3	Esophageal Squamous Cell Carcinoma[mh]	
4	(head[tiab] OR neck[tiab] OR otorhinolaryng*[tiab] OR facial[tiab] OR face[tiab] OR eye[tiab] OR eyes[tiab] OR eyelid[tiab] OR nose[tiab] OR nasal[tiab] OR paranasal[tiab] OR sinus[tiab] OR sinuses[tiab] OR oral[tiab] OR mouth[tiab] OR lip[tiab] OR lips[tiab] OR cheek*[tiab] OR tongue[tiab] OR sublingual[tiab] OR gums[tiab] OR gingiva*[tiab] OR palate*[tiab] OR palatal[tiab] OR pharynx[tiab] OR pharyngeal[tiab] OR throat[tiab] OR salivary gland*[tiab] OR nasopharynx[tiab] OR nasopharyngeal[tiab] OR tonsil[tiab] OR tonsils[tiab] OR tonsillar[tiab] OR hypopharynx[tiab] OR hypopharyngeal[tiab] OR oropharynx[tiab] OR oropharyngeal[tiab] OR otopharynx[tiab] OR otopharyngeal[tiab] OR larynx[tiab] OR laryngeal[tiab] OR esophageal[tiab] OR oesophageal[tiab] OR esophagus[tiab] OR oesophagus[tiab]) AND (cancer[tiab] OR cancers[tiab] OR neoplasm*[tiab] OR carcinoma*[tiab] OR malignan*[tiab])	
5	SCCHN[tiab] OR HNSCC[tiab]	
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	
7	recurren*[tw] OR metastatic[tiab] OR metastas*[tw] OR advanced[tiab]	
8	#6 AND #7	
9	case report[ti] OR Case Reports[pt] OR Comment[pt] OR Editorial[pt] OR Letter[pt] OR News[pt] OR Review[pt] OR Systematic Review[pt] OR literature review[ti] OR review of the literature[ti]	
10	#8 NOT #9	
11	pembrolizumab[nm] OR pembrolizumab[tiab] OR lambrolizumab[tiab] OR keytruda*[tiab] OR MK-3475[tiab] OR MK3475[tiab]	Indikation og pembrolizumab
12	#10 AND #11	
13	(Platinum Compounds[mh] OR Cisplatin[mh] OR Organoplatinum Compounds[mh] OR Carboplatin[mh] OR platin*[tiab] OR cisplatin[tiab] OR cis-platin[tiab] OR carboplatin[tiab]) AND (fluorouracil*[tw] OR 5-fluorouracil[tiab] OR 5-FU[tiab]) AND (Cetuximab[mh] OR cetuximab[tiab] OR Erbitux*[tiab] OR imcc225[tiab] OR imcc 225[tiab] OR imc225[tiab] OR imc 225[tiab])	Indikation og EXTREME regimet, minus resultaterne fra pembrolizumab.
14	extreme regimen[tiab] OR extreme trial*[tiab] OR extreme stud*[tiab] OR extreme protocol[tiab]	
15	(#10 AND (#13 OR #14)) NOT #12	
16	(Paclitaxel[mh] OR Albumin-Bound Paclitaxel[mh] OR 30-nm albumin-bound paclitaxel[nm] OR nab-paclitaxel[tiab] OR paclitaxel[tiab]) AND (Capecitabine[mh] OR capecitabine[tiab])	Indikation og Paclitaxel og Capecitabine, minus resultaterne fra hhv. pembrolizumab og EXTREME.
17	(#10 AND #16) NOT (#12 OR #15)	
18	#12 OR #15 OR #17	

CENTRAL – Cochrane Library - <https://www.cochranelibrary.com/advanced-search/search-manager>

Sæt	Søgetermer	Kommentar
#1	[mh "Head and Neck Neoplasms"] AND [mh "Carcinoma, Squamous Cell"]	Termer for indikationen - søgt som MeSH og Embase termer og som fritekst i titel og abstract
#2	((head OR neck OR otorhinolaryng* OR facial OR face OR eye OR eyes OR eyelid OR nose OR nasal OR paranasal OR sinus OR sinuses OR oral OR mouth OR lip OR lips OR cheek* OR tongue OR sublingual OR gums OR gingiva* OR palate* OR palatal OR pharynx OR pharyngeal OR throat OR salivary gland* OR nasopharynx OR nasopharyngeal OR tonsil OR tonsils OR tonsillar OR hypopharynx OR hypopharyngeal OR oropharynx OR oropharyngeal OR otopharynx OR otopharyngeal OR larynx OR laryngeal OR esophageal OR oesophageal OR esophagus OR oesophagus) NEAR/4 (cancer* OR neoplasm* OR carcinoma* OR malignan*)):ti,ab,kw	
#3	(SCCHN OR HNSCC):ti,ab	
#4	#1 OR #2 OR #3	
#5	(recurren* OR metastatic OR metastas* OR advanced):ti,ab,kw	
#6	#4 AND #5	
#7	("conference abstract" or review or "systematic review"):pt or ("literature review" OR "review of the literature"):ti	Afgrensning på bestemte publikationstyper og ekskludering af (en del af) de referencer, der kommer fra forsøgsregistre, fx clinicaltrials.gov
#8	("clinicaltrials gov" or trialsearch or clinicaltrialsregister):so	
#9	nct*:au	
#10	#6 not (#7 or #8 or #9)	
#11	(pembrolizumab OR lambrolizumab OR keytruda* OR "MK 3475" OR MK3475):ti,ab,kw	Indikation og pembrolizumab
#12	(#10 and #11) not "Pubmed":an	
#13	(platin* OR cisplatin OR "cis platin" OR carboplatin):ti,ab,kw	Indikation og EXTREME regimet, minus resultaterne fra pembrolizumab.
#14	(fluorouracil* OR "5 fluorouracil" OR "5 FU"):ti,ab,kw	
#15	(cetuximab OR Erbitux* OR imcc225 OR "imcc 225" OR imc225 OR "imc 225"):ti,ab,kw	
#16	(extreme NEAR/2 (trial or stud* or regimen or protocol)):ti,ab	
#17	(#13 and #14 and #15) or #16	
#18	((#10 and #17) not #12) not "Pubmed":an	
#19	paclitaxel:ti,ab,kw and capecitabine:ti,ab,kw	Indikation og Paclitaxel og Capecitabine, minus resultaterne fra hhv. pembrolizumab og EXTREME.
#20	((#10 and #19) not (#12 or #18)) not "Pubmed":an	
#21	#12 or #18 or #20	

## 12 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	30. oktober 2019	Godkendt af Medicinrådet.