

Medicinrådets anbefaling  
vedr. pembrolizumab i  
kombination med kemoterapi  
til behandling af kræft i  
galdevejene

# Anb



### Dokumentoplysninger

**Godkendt** 13. februar 2025

**Ikrafttrædelsesdato** 13. februar 2025

**Dokumentnummer** 210208

**Versionsnummer** 1.0

### Sagsoplysninger

**Lægemiddel** Pembrolizumab (Keytruda)

**Indikation** Pembrolizumab i kombination med gemcitabin og cisplatin er indiceret til førstelinjebehandling af lokalt avanceret ikke-resektabel eller metastatisk galdevejskræft hos voksne.

**Lægemiddelfirma** MSD Danmark ApS

**ATC-kode** L01FF02

### Sagsbehandling

**Proces** 14-ugers proces

**Anmodning modtaget fra ansøger** 21. august 2023

**Aftalt ansøgningstidspunkt og opstart af sagsbehandlingstiden** 14. november 2024

**Udkast til rapport sendt til Amgro og virksomheden** 15. januar 2025

**Rådets anbefaling** 13. februar 2025

**Sagsbehandlingstid (opgjort i arbejdsdage)** 12 uger og 1 dag (61 arbejdsdage)

**Fagudvalg** Fagudvalget vedrørende leverkræft



## Anbefaling

Medicinerådet **anbefaler** pembrolizumab i kombination med gemcitabin og cisplatin til førstelinjebehandling af fremskreden kræft i galdevejene. Anbefalingen gælder patienter i god almentilstand (performance status 0 eller 1).

Medicinerådet vurderer, at effekten og bivirkningsbyrden af pembrolizumab i kombination med gemcitabin og cisplatin er sammenlignelig med durvalumab i kombination med gemcitabin og cisplatin, som er nuværende standardbehandling til patienterne.

Medicinerådet vurderer, at pembrolizumab i kombination med gemcitabin og cisplatin kan betragtes som ligestillet med durvalumab i kombination med gemcitabin og cisplatin, og anbefaler regionerne at benytte det lægemiddel, der samlet set er forbundet med de laveste omkostninger.

Medicinerådet anbefaler, at pembrolizumab doseres vægtbaseret, og at patienterne maksimalt får pembrolizumab i to år.



### Om Medicinrådets anbefalinger

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

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

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

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

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

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

Læs mere om Medicinrådets proces og metode for vurdering af nye lægemidler på [www.medicinraadet.dk](http://www.medicinraadet.dk). Se fagudvalgets sammensætning på side 11.



# Opsummering

## **Om Medicinrådets vurdering**

Medicinrådet har vurderet pembrolizumab i kombination med gemcitabin og cisplatin til førstelinjebehandling af voksne med lokalt avanceret ikke-resektabel eller metastatisk kræft i galdeblære eller galdegange.

Vurderingen omfatter effekt og sikkerhed og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden MSD Danmark ApS. Vurderingen er foretaget jf. Medicinrådets 14-ugers proces, som bl.a. gælder for indikationsudvidelser for PD-(L)1-hæmmere, der anvendes som monoterapi eller i kombination med ikke-patentbeskyttede lægemidler. Det betyder også, at der ikke indgår en sundhedsøkonomisk analyse i vurderingen.

Denne rapport er udarbejdet i et samarbejde mellem Medicinrådets sekretariat og Medicinrådets fagudvalg vedrørende leverkræft. Det er alene Rådet, der kan beslutte, om kombinationen (pembrolizumab + GemCis) skal anbefales som standardbehandling.

## **Kræft i galdeblære og galdegange**

Kræft i galdeblære eller galdegange (samlet betegnelse "kræft i galdeveje") kan opstå i slimhinden i galdevejene (cholangiokarcinom), både uden for leveren (ekstrahepatisk) og inde i leveren (intrahepatisk) samt i galdeblæren. Sygdommen rammer oftest ældre personer og er mest almindelig hos personer over 55 år med en gennemsnitsalder på 71 år ved diagnose [1]. Diagnosen er vanskelig at stille, og sygdommen er ofte asymptomatisk i tidlige stadier, hvilket medfører, at diagnosen ofte stilles sent. 1-årsoverlevelsen er ca. 50 % og 5-årsoverlevelsen knap 20 % [1].

I Danmark er der årligt ca. 70 patienter med ikke-resektabel eller metastatisk kræft i galdevejene, der vil være kandidater til behandling med pembrolizumab + gemcitabin og cisplatin.

## **Pembrolizumab (intervention) eller durvalumab (komparator) i kombination med gemcitabin og cisplatin**

Pembrolizumab (Keytruda) og durvalumab (Imfinci) er immun checkpoint-hæmmere til intravenøs infusion (i.v.). Gemcitabin og cisplatin er kemoterapier.

Det europæiske lægemiddelagentur (*European Medicines Agency, EMA*) godkendte pembrolizumab til indikationen i november 2023 og durvalumab til indikationen i december 2022.

### *Pembrolizumab + GemCis*

I KEYNOTE-966-studiet var doseringen for interventionen 200 mg pembrolizumab på dag 1 + 1.000 mg/m<sup>2</sup> gemcitabin og 25 mg/m<sup>2</sup> cisplatin (hver især administreret som intravenøs infusion på dag 1 og dag 8) hver 3. uge [2]. Pembrolizumab blev givet over 30 minutter i op til 2 år (35 serier, hvis administreret hver 3. uge). Gemcitabin havde ikke en øvre grænse for antal serier, mens cisplatin blev givet i op til 8 serier.



I dansk klinisk praksis bliver pembrolizumab til andre indikationer anvendt med en vægtbaseret dosis på enten 2 mg/kg hver 3. uge eller 4 mg/kg hver 6. uge [3]. Ved eventuel ibrugtagning i Danmark vil pembrolizumab blive givet vægtbaseret hver 3. uge i kombination med kemoterapi efterfulgt af vægtbaseret pembrolizumab hver 3. eller 6. uge som monoterapi. Pembrolizumab vil blive givet maksimalt 2 år fra første dosis.

#### *Durvalumab + GemCis*

I TOPAZ-1-studiet var doseringen 1.500 mg durvalumab på dag 1 + 1.000 mg/m<sup>2</sup> gemcitabin og 25 mg/m<sup>2</sup> cisplatin (hver især administreret på dag 1 og dag 8) hver 3. uge [4]. Både gemcitabin og cisplatin blev givet i op til 8 cykler, efterfulgt af 1.500 mg durvalumab hver 4. uge. Durvalumab blev givet over 60 minutter og havde ikke en øvre grænse for antal serier.

Administrationen af durvalumab + GemCis afspejler dansk klinisk praksis, som den er beskrevet i indikationen, hvor der behandles med durvalumab til progression, mens GemCis bliver givet i op til 8 cykler. Fortsættelse af behandling med durvalumab ved progression, som var tilfældet for en mindre andel af patienterne i studiet, ville ikke være dansk klinisk praksis. Medicinrådet vurderer dog ikke, at effekten ville blive påvirket væsentligt af, at behandlingen stoppes ved progression.

Behandlingsvarigheden for immunterapier i Danmark er generelt ofte maksimalt 2 år.

#### **Nuværende behandling i Danmark**

Patienter med sygdom på et meget tidligt stadie tilbydes kirurgisk fjernelse af tumor med helbredende sigte. Dette er dog kun muligt hos omkring 30 % af patienterne (ca. 75 årligt i Danmark), der diagnosticeres med cholangiocarcinom, og risikoen for tilbagefald er høj [1]. For patienter med ikke-resektabel eller metastatisk sygdom har standardbehandlingen ved god almentilstand i 1. linje indtil for nylig været livsforlængende behandling i form af systemisk kemoterapi med gemcitabin og cisplatin (GemCis) med henblik på livsforlængelse og bevarelse af livskvalitet [5]. I maj 2024 blev durvalumab som tillæg til GemCis anbefalet som standardbehandling til patientgruppen [6]. I det kliniske studie TOPAZ-1 forbedrede tillæg af durvalumab overlevelseshraten ved 24 måneder fra 10,4 % til 24,9 % og medianoverlevelsen fra 11,3 mdr. til 12,8 mdr. Derudover blev det vurderet, at en mindre andel af patienterne kunne forventes at blive langtidsoverlevende.

#### **Datagrundlag**

Medicinrådets vurdering af pembrolizumab i kombination med GemCis til patienter med metastatisk eller ikke-resektabel kræft i galdevejene er baseret på en indirekte sammenligning med durvalumab i kombination med GemCis. Sammenligningen er baseret på de to randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede, multicenterbaserede, fase3-studier KEYNOTE-966 (intervention) og TOPAZ-1 (komparator).

#### *KEYNOTE-966-studiet*

KEYNOTE-966 inkluderer 1.069 voksne patienter, der ikke tidligere har modtaget behandling for metastatisk sygdom. Patienterne blev stratificeret efter geografisk region



(Asien vs. ikke-Asien), sygdomsstadie (lokalavanceret vs. metastatisk) og primær tumorlokation (ekstrahepatisk vs. galdeblære vs. intrahepatisk) og blev randomiseret 1:1 til GemCis med eller uden pembrolizumab.

Inklusionskriterier inkluderede en *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) performance status på 0 eller 1. Deltagere med hepatitis B kunne deltage, hvis infektionen var kontrolleret. Patienter med kræft i ampullen, hjernemetastaser eller behandlingskrævende aktiv autoimmun sygdom inden for de sidste to år kunne ikke deltage.

#### *TOPAZ-1-studiet*

TOPAZ-1 inkluderer 685 voksne patienter, der ikke tidligere har modtaget behandling for metastatisk sygdom. Patienterne blev stratificeret efter sygdomsstatus (initial ikke-resektabel vs. tilbagefald), primær lokalisering af tumor (intrahepatisk vs. ekstrahepatisk vs. galdeblære) og blev randomiseret i en 1:1 ratio til GemCis med eller uden durvalumab.

Inklusionskriterier inkluderede en ECOG-performance status på 0 eller 1. Deltagere med hepatitis B kunne deltage, hvis infektionen var kontrolleret. Patienter med kræft i ampullen, hjernemetastaser eller behandlingskrævende eller tidligere aktiv autoimmun sygdom kunne ikke deltage. Patienter med kræft i ampullen, hjernemetastaser eller behandlingskrævende aktiv autoimmun sygdom kunne ikke deltage.

#### **Sammenlignelighed af studier**

KEYNOTE-966 og TOPAZ-1 er begge globale, multicenterbaserede, randomiserede, placebokontrollerede, dobbeltblindede, fase 3-studier. Begge studier inkluderede patienter med intra- og ekstrahepatisk galdegangskræft eller kræft i galdeblæren, og begge studier ekskluderede patienter med kræft i ampullen samt patienter med hjernemetastaser.

I KEYNOTE-966 var behandling med gemcitabin tilladt indtil sygdomsprogression, mens cisplatin var begrænset til 8 serier. I TOPAZ-1 var behandling med både gemcitabin og cisplatin begrænset til 8 serier. Den længere behandling med gemcitabin i KEYNOTE-966 kan potentielt have givet en længere PFS. Dog vurderes det at være af mindre betydning, da længerevarende behandling med gemcitabin (udover 8 serier, som gives i dansk klinisk praksis) ikke anses for at have betydelig effekt.

Estimer for PFS inkluderet i denne vurdering er foretaget via *blinded independant central review* (BICR) i KEYNOTE-966 og af investigator i TOPAZ-1 ud fra kriterier i RECIST version 1.1. Forskellen i målemetoder for PFS vurderes dog ikke at være afgørende, da PFS-estimatet vurderet via investigator var meget tæt på estimatet målt via BICR i KEYNOTE-966. Vurdering af tumor blev foretaget hver 6. uge i de første 24 uger efter randomisering i begge studier. I KEYNOTE-966 blev der stratificeret for Asien vs. ikke-Asien, hvorimod der i TOPAZ-1 ikke blev stratificeret for geografi.

Medicinerådet vurderer, at KEYNOTE-966 og TOPAZ-1 overordnet set har et sammenligneligt design.



### Effekt og sikkerhed

Begge studiers primære endepunkter var OS, og sekundære endepunkter inkluderet i denne vurdering er PFS og sikkerhed.

For begge studier er effektdata rapporteret for *intention-to-treat* (ITT)-populationen og sikkerhedsdata fra *all patients as treated* (APaT)-populationen.

**Table 1. Resultater fra den komparative analyse af pembrolizumab + GemCis vs. durvalumab + GemCis for patienter med kræft i galdevejene**

Effektmål	Pembro + GemCis (N=533)	GemCis (N=536)	Durva + GemCis (N=341)	GemCis (N=343)	Resultat af indirekte analyse
<b>Samlet overlevelse</b>					
Hændelser, n (%)	414 (77,7)	443 (82,6)	248 (73)	279 (81)	
Median OS, mdr. (95 % CI)	12,7 mdr. (11,5; 13,6)	10,9 mdr. (9,9; 11,6)	12,9 mdr. (11,6; 14,1)	11,3 mdr. (10,1; 12,5)	
HR OS (95 % CI)	0,83 (0,72; 0,95)		0,76 (0,64; 0,91)		■
<b>Progressionsfri overlevelse</b>					
Hændelser, n (%)	361 (67,7)	391 (72,9)	276 (80,9)	297 (86,3)	
Median PFS, mdr. (95 % CI)	6,5 (5,7; 6,9)	5,6 (5,1; 6,6)	7,2 (6,7; 7,4)	5,7 mdr. (5,6; 6,7)	
HR PFS (95 % CI)	0,86 (0,75; 1,00)		0,75 (0,63; 0,89)		■
<b>Uønskede hændelser</b>					
Uønskede hændelser ≥ grad 3, n (%)	451 (85,3)	449 (84,1 %)	256 (75,7)	266 (77,8 %)	
Alvorlige* uønskede hændelser, n (%)	276 (52,2)	263 (49,3)	160 (47,3)	149 (43,6 %)	
Immunrelaterede** uønskede hændelser af enhver grad, n (%)	116 (22,1)	69 (12,9)	43 (12,7)	16 (4,7)	
Immunrelaterede** uønskede	38 (7,2)	21 (3,9)	8 (2,4)	5 (1,5)	





Effekt mål	Pembro + GemCis (N=533)	GemCis (N=536)	Durva + GemCis (N=341)	GemCis (N=343)	Resultat af indirekte analyse
hændelser af grad 3-4, n (%)					
Andel patienter, der stopper i behandling grundet uønskede hændelser, n (%)	138 (26,1)	122 (22,8)	44 (13)	52 (15,2)	

\*En alvorlig uønsket hændelse er en hændelse eller en bivirkning, som uanset dosis resulterer i død, er livstruende, medfører hospitalsindlæggelse eller forlængelse af hospitalsophold, resulterer i betydelig eller vedvarende invaliditet eller uarbejdsdygtighed eller fører til en medfødt anomali eller misdannelse.

\*\*I KEYNOTE-966 inkluderer opgørelsen af immunmedierede uønskede hændelser infusionsreaktioner, hvilket ikke er inkluderet i opgørelsen fra TOPAZ-1.

### Resultater

Resultaterne er baseret på data fra KEYNOTE-966 efter en opfølgningstid på 12,7 mdr. (0,2-37,5) i pembrolizumab + GemCis-armen og data fra TOPAZ-1 efter en opfølgningstid på 19,9 mdr. (0,4-33,2) i durvalumab + GemCis-armen. De indirekte sammenligninger er foretaget ved en Bayesiansk netværksmetaanalyse med fixed effects.

Median OS var 12,7 (11,5; 13,6) mdr. med pembrolizumab og 12,9 (11,6; 14,1) mdr. med durvalumab. HR for overlevelse fra den indirekte analyse var [redacted], hvilket indikerer sammenlignelige effekter på overlevelse for de to behandlinger.

Median PFS var 6,5 (5,7; 6,9) mdr. med pembrolizumab og 7,2 (6,7; 7,4) mdr. (95 % CI: 5,6; 6,7) med durvalumab. HR for progression eller død fra den indirekte analyse var [redacted], hvilket indikerer sammenlignelige effekter på PFS for de to behandlinger.

Medicinerådet vurderer, at effekten for de to lægemidler er sammenlignelige. Opfølgningstiden i KEYNOTE-966 er for kort til at vise, om tillæg af pembrolizumab medfører, at en del af patienterne bliver langtidsoverlevende. At en mindre del af patienterne kunne forventes at blive langtidsoverlevende blev dog vurderet plausibelt med tillæg af durvalumab på baggrund af tidligere erfaring med behandling med immunterapier. Samme vurdering forventes at kunne overføres til behandling med pembrolizumab.

Der blev ikke observeret flere uønskede hændelser af grad 3-4 eller alvorlige uønskede hændelser ved tillæg af pembrolizumab eller durvalumab til GemCis i de to studier. De fleste uønskede hændelser vurderes relateret til kemoterapien, hvilket understøttes af, at der ikke er forskel i forekomsten af immunmedierede uønskede hændelser i de to studiers komparatorarme. Forekomsten af immunmedierede uønskede hændelser var højere ved begge behandlinger. Immunmedierede bivirkninger er velkendt for denne type immunterapi. En direkte sammenligning af estimaterne for forekomsten af immunmedierede hændelser i de to studier vanskeliggøres af, at opgørelsen i KEYNOTE-966 inkluderer infusionsrelaterede reaktioner. Tillæg af



pembrolizumab eller durvalumab til GemCis medførte ikke betydeligt øget behandlingsophør pga. behandlingsrelaterede uønskede hændelser.

Medicinerådet vurderer, at bivirkningsprofilerne for de to lægemidler er sammenlignelige.

#### **Overførbare af studiedata til dansk klinisk praksis**

Patientpopulationen er generelt ensartet fordelt på tværs af de to behandlingsgrupper med hensyn til baselinekarakteristika. Gennemsnitsalderen for patienter i dansk klinisk praksis er højere end for patienterne i studierne. I Danmark er gennemsnitsalderen ved diagnose ca. 71 år, mens dem, der forventes at modtage behandling med pembrolizumab + GemCis, vil være lidt yngre – ca. 66-67 år. I studierne er gennemsnitsalderen 62-64 år. Forskellen vurderes dog ikke at have betydning for estimerne for den relative effekt.

Sammenlignet med populationerne i KEYNOTE-966 og TOPAZ1 har en lidt større andel af danske patienter på diagnostidspunktet lokalavanceret sygdom og ikke metastatisk sygdom. Disse patienter vil blive revurderet efter 3 måneders systemisk behandling med henblik på mulighed for operation.

I KEYNOTE-966 var patienter med behandlingskrævende aktiv autoimmun sygdom inden for de sidste to år ekskluderet, og i TOPAZ-1-studiet indgik hverken patienter med aktiv eller tidligere autoimmun sygdom. I dansk klinisk praksis ville patienter med tidligere autoimmun sygdom (ikke aktiv autoimmunsygdom) indgå som del af patientgruppen, der ville være kandidater til behandling med immunterapi + GemCis, da en del patienter med tidligere autoimmun sygdom i dag behandles med GemCis.

Resultaterne baseret på den indirekte sammenligning af de to patientpopulationer i KEYNOTE-966 og TOPAZ-1 vurderes overordnet at være overførbare til en dansk patientpopulation.



## Referencer

1. Cancer.dk. Galdeblære-og galdegangskræft. 2023.
2. Kelley RK, Ueno M, Yoo C, Finn RS, Furuse J, Ren Z, et al. Pembrolizumab in combination with gemcitabine and cisplatin compared with gemcitabine and cisplatin alone for patients with advanced biliary tract cancer (KEYNOTE-966): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. 2023;401(10391):1853–65.
3. EMA. SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS (SPC) KEYTRUDA.
4. Oh D-Y, Ruth He A, Qin S, Chen L-T, Okusaka T, Vogel A, et al. Durvalumab plus Gemcitabine and Cisplatin in Advanced Biliary Tract Cancer. *NEJM Evidence*. 2022;1(8).
5. DLGCG. Udredning og behandling af Cholangiocarcinom [internet]. 2023 apr [citeret 10. januar 2025]. Tilgængelig fra: [https://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/kliniske-retningslinjer-opdelt-pa-dmcg/dlgcg/dlgcg\\_cc\\_v.2.0\\_admgodk\\_24042023.pdf](https://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/kliniske-retningslinjer-opdelt-pa-dmcg/dlgcg/dlgcg_cc_v.2.0_admgodk_24042023.pdf)
6. Medicinrådet. Medicinrådets anbefaling af durvalumab i kombination med gemcitabin og cisplatin til ikke-resektabel eller metastatisk kræft i galdevejene, version 1.0. 2024.



# 1. Sammensætning af fagudvalg

Forvaltningslovens § 3, stk. 2 og § 4, stk. 2, har været anvendt i forbindelse med udpegning af medlemmer til dette fagudvalg.

Medicinrådets fagudvalg vedrørende leverkræft	
Forperson	Indstillet af
Britta Weber <i>Overlæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Selskab for Klinisk Onkologi
Medlemmer	Udpeget af
Gerda Elisabeth Villadsen <i>Overlæge, klinisk lektor</i>	Region Midtjylland
Merete Krogh <i>Overlæge</i>	Region Syddanmark
Lone Galmstrup Madsen <i>Ledende overlæge</i>	Region Sjælland
Kirsten Kjeldgaard Vistisen (næstforperson) <i>Overlæge</i>	Region Hovedstaden
Sidsel Marcussen <i>Klinisk farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Kim Dalhoff <i>Professor</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Kirstine Petrea Bak-Fredslund <i>Afdelingslæge</i>	Dansk Selskab for Gastroenterologi og Hepatologi
Amy Daugaard Asmussen <i>Udviklingsansvarlig sygeplejerske, MHH</i>	Inviteret af forpersonen
Alice Markussen <i>Afdelingslæge</i>	Inviteret af forpersonen
Tóra Haraldsen Dahl <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
Marijanne Nord Madsen <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter



## 2. Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	13. februar 2025	Godkendt af Medicinrådet.

**Medicinrådets sekretariat**

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

+ 45 70 10 36 00  
medicinraadet@medicinraadet.dk

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