

# Medicinrådets anbefaling vedr. pembrolizumab til adjuverende behandling af højrisiko stadie II-melanom

# Anb



### Dokumentoplysninger

**Godkendt** 21. juni 2023

**Ikrafttrædelsesdato** 21. juni 2023

**Dokumentnummer** 171216

**Versionsnummer** 1.0

### Sagsoplysninger

**Lægemiddel** Pembrolizumab (Keytruda)

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

**Lægemiddelfirma** MSD Danmark ApS

**ATC-kode** L01XC18

### Sagsbehandling

**Anmodning modtaget fra ansøger** 1. august 2022

**Fyldestgørende ansøgning modtaget (dag 0)** 28. marts 2023

**Medicinrådet har anmodet ansøger om supplerende information** Løbende fra december 2022 til marts 2023

**Supplerende information fra ansøger modtaget** Løbende fra december 2022 til marts 2023

**Udkast til rapport sendt til Amgro og virksomheden** 12. maj 2023

**Rådets anbefaling** 21. juni 2023

**Sagsbehandlingstid** 12 uger og 1 dag (85 dage)

**Fagudvalg** Fagudvalget vedrørende modermærkekræft og nonmelanom hudkræft



## Anbefaling

Medicinrådet anbefaler ikke pembrolizumab som adjuverende behandling til patienter med komplet resekeret stadie IIB- eller IIC-modermærkekræft.

I forhold til nuværende standardbehandling, der alene består af kontrolbesøg, kan pembrolizumab nedsætte risikoen for sygdomstilbagefald hos en mindre andel af patienterne. Det er ikke dokumenteret, at behandlingen kan forlænge patienternes liv. Samtidig er behandling med pembrolizumab forbundet med betydelige bivirkninger, som kan være langvarige og behandlingskrævende.

Behandlingen er dyrere end nuværende praksis uden adjuverende medicinsk behandling. Medicinrådet vurderer derfor, at omkostningerne ikke er rimelige i forhold til den usikre effekt.

©Medicinrådet, 2023  
Publikationen kan frit refereres  
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk  
Format: pdf  
Udgivet af Medicinrådet, 22. juni 2023



# Opsummering

## Om Medicinrådets vurdering

Medicinrådet har vurderet pembrolizumab til adjuverende behandling af voksne og unge patienter i alderen 12 år og derover med stadie IIB- eller IIC-melanom, som har fået foretaget komplet resektion.

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden MSD Danmark APS.

## Modermærkekræft stadie IIB og IIC

Modermærkekræft opstår i melanocytter i modermærker og er blandt de hyppigste kræftformer i Danmark – den 4. hyppigste kræftform hos kvinder og den 6. hyppigste hos mænd. Ifølge Dansk Melanom Gruppens (DMG) årsrapport blev der i 2020 registreret 4.042 nye tilfælde af melanom hos 3.972 patienter i Danmark [1].

[Redacted text]

Patienter, der er opereret for stadie II-melanom har risiko for at få tilbagefald af sygdommen efter operation. Ved tilbagefald metastaserer melanomet oftest til lymfeknuder/hud i samme region som ved det primære melanom; alternativt som fjernmetastaser i lymfeknuder, lunger, lever eller hjerne, men kan også metastasere til knogler, knoglemarv og milt.

[Redacted text]

I årene 2020-2022 blev der i gennemsnit registreret 214 patienter årligt med stadie IIB- og IIC-melanom, som potentielt kunne være kandidater til adjuverende behandling [1,3,4] .

[Redacted text]

[Redacted text]. Hvis dette overføres til stadie IIB+C-melanom, vil det forventede antal patienter, der modtager adjuverende behandling med immunterapi, være 150 patienter årligt.

[Redacted text]

[Redacted text] [2].

Formålet med adjuverende behandling er at nedsætte risikoen for, at patienterne får tilbagefald af deres melanom.



### **Pembrolizumab**

Pembrolizumab er immunterapi af typen checkpoint-hæmmere.

Pembrolizumab er formuleret som et koncentrat til infusionsvæske. Den anbefalede dosis hos voksne er 400 mg hver 6. uge op til 9 gange eller 200 mg hver 3. uge op til 17 gange (svarende til ca. 1 år) givet som intravenøs (IV) infusion over 30 minutter. Til pædiatriske patienter (12-17 år) gives pembrolizumab 2 mg/kg (200 mg maks.) ved intravenøs infusion hver 3. uge op til 17 gange (svarende til ca. 1 år).

### **Nuværende behandling i Danmark**

Nuværende standardbehandling af patienter med stadie IIB- og IIC-melanom er kirurgisk resektion efterfulgt af klinisk og billeddiagnostisk kontrol. Ved komplet resektion menes, at der ikke er kliniske eller billeddiagnostiske tegn på tilbageværende sygdom efter det operative indgreb. Der er p.t. ikke et tilbud om adjuverende behandling til patienter med komplet resekeret stadie IIB- eller IIC-melanom.

### **Effekt og sikkerhed**

Medicinrådets vurdering af pembrolizumab er baseret på en direkte statistisk sammenligning med placebo svarende til dansk klinisk praksis. Vurderingen er baseret på KEYNOTE-716-studiet, som er et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret, multicenterbaseret, fase 3-studie af adjuverende behandling med pembrolizumab til voksne og unge  $\geq 12$  år med nyligt diagnosticeret og komplet resekeret stadie IIB- eller IIC-melanom, uanset PD-L1-status. Patienterne blev randomiseret i en 1:1 ratio med 487 patienter i pembrolizumabarmen og 489 patienter i placeboarmen [6].

Efter en median opfølgningstid på 20,5 mdr. (4,6-32,7 mdr.) (interimanalyse 2) og en median behandlingstid i begge grupper på 11,1 mdr. (pembrolizumab: 0,0-16,4; placebo: 0,0-15,6 mdr.) var der ved 18 mdr. en RFS-rate på 85,8 % i pembrolizumabarmen og 77 % i placeboarmen (HR = 0,61; 95 % CI: 0,45; 0,82). Den absolutte risikoreduktion i RFS-rate ved 12 og 18 mdr. var henholdsvis 7,5 %-point og 8,8 %-point med pembrolizumab vs. placebo.

Efter en median opfølgningstid på 26,9 mdr. (interimanalyse 3) var der ved 24 mdr. en DMFS-rate på 88,1 % for patienterne i pembrolizumabarmen og 82,2 % i placeboarmen (HR = 0,64; 95 % CI: 0,47; 0,88). Derudover fik 9 % (n = 45) af patienterne med tilbagefald i pembrolizumabarmen en fjernmetastase som første tilbagefald, mens det tilsvarende tal i placeboarmen var 16 % (n = 79).

Sammenligningen af sikkerhed er rapporteret efter en median opfølgningstid på 20,5 mdr. (4,6-32,7 mdr.) (interimanalyse 2) og en median behandlingstid i begge grupper på 11,1 mdr. (pembrolizumab: 0,0-16,4; placebo: 0,0-15,6 mdr.<sup>1</sup>).

Behandlingsrelaterede bivirkninger sås hos 82,8 % af patienterne behandlet med pembrolizumab og hos 63,4 % med placebo, mens behandlingsrelaterede bivirkninger af grad 3-4 blev rapporteret hos henholdsvis 17 % og 4,3 %. I pembrolizumabgruppen stoppede 16,4 % behandling pga. en behandlingsrelateret bivirkning, mens det

---

<sup>1</sup> De øvre grænser i intervallet for behandlingslængden overgår 12 mdr., da den planlagte behandling hver 3. uge i enkelte tilfælde var forsinket, fordi patienten havde COVID-19.



tilsvarende tal i placebogruppen var 2,5 %. Der var ingen behandlingsrelaterede dødsfald i nogen af grupperne.

Infusionsreaktioner sås hos henholdsvis 3 patienter (< 1 %) i pembrolizumabarmen og 7 patienter (1,4 %) i placeboarmen [6]. Endokrine bivirkninger, som kræver hormonal behandling, sås hos 98 (20,3 %) patienter i pembrolizumabarmen og 6 (1,2 %) patienter i placeboarmen.

Data fra EORTC QLQ-C30- og EQ-VAS-skalaen tyder på, at livskvaliteten ved baseline tilnærmelsesvis opretholdes for patienter behandlet med pembrolizumab. Derudover vurderes den sammenlignelig med livskvaliteten hos patienterne behandlet med placebo. Forskellen i EORTC-QLQ-C30 LS mean mellem pembrolizumabgruppen og placebogruppen efter 48 ugers opfølgning var 3,67 point (95 % CI: -5,91; -1,44).

### **Omkostningseffektivitet**

Ansøger har indsendt en cost-utility-analyse, der estimerer de inkrementelle omkostninger pr. vundet kvalitetsjusteret leveår (QALY) ved behandling med pembrolizumab sammenlignet med nuværende praksis (observation). Ansøgers sundhedsøkonomiske model tager udgangspunkt i data fra KEYNOTE-716-studiet og en række eksterne datakilder.

Der er uoverensstemmelse mellem ansøgers modelstruktur og sygdomsforløbet for danske melanom-patienter, og der er usikkerheder i det kliniske datagrundlag. Herudover er den modellerede leveårsgevinst i favør af pembrolizumabarmen kun baseret på antagelser om overlevelsen fremfor observeret data. Uoverensstemmelsen mellem model og praksis samt usikkerhederne i data har kun en mindre betydning for analysens resultat og ICER-estimatet, hvis der antages at være en positiv korrelation mellem relapsfri overlevelse (RFS) og samlet overlevelse (OS). Medicinrådet præsenterer derfor resultatet af ansøgers analyse.

Medicinrådet gør opmærksom på, at den estimerede ICER vil øges markant, hvis der ikke antages at være en positiv korrelation mellem RFS og OS, og der herved estimeres en minimal eller ingen OS-gevinst ved behandling med adjuverende pembrolizumab.

Ansøgers analyse estimerer en gennemsnitlig QALY-gevinst pr. patient ved ibrugtagning af adjuverende pembrolizumab til 1,2 QALY (1,3 leveår), mens den gennemsnitlige inkrementelle omkostning pr. patient bliver ca. ████████ DKK. Dermed bliver de inkrementelle omkostninger pr. vunden QALY (ICER) ca. ████████ DKK. Resultatet af ansøgers analyse, som er præsenteret i Tabel A, skal tolkes med forbehold for usikkerheder, som er nævnt ovenfor.

**Tabel A. Resultatet af ansøgers sundhedsøkonomiske analyse, diskonterede tal**

	Pembrolizumab	Observation	Forskel
<b>Totale omkostninger</b>	██████	██████	██████
Totale leveår	10,8	9,6	1,3
<b>Totale QALY</b>	<b>9,8</b>	<b>8,6</b>	<b>1,2</b>



Pembrolizumab	Observation	Forskel
Forskel i omkostninger pr. vundet leveår	Beregnet med AIP:	294.232 DKK
	Beregnet med SAIP:	■
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	Beregnet med AIP:	320.865 DKK
	Beregnet med SAIP:	■



# Indholdsfortegnelse

<b>1.</b>	<b>Baggrund</b> .....	<b>10</b>
1.1	Om vurderingen .....	10
1.2	Modermærkekræft stadie IIB og IIC.....	10
1.3	Pembrolizumab .....	12
1.4	Nuværende behandling i Danmark .....	12
<b>2.</b>	<b>Effekt og sikkerhed</b> .....	<b>13</b>
2.1	Litteratursøgning.....	13
2.2	Kliniske studier.....	13
2.2.1	KEYNOTE-716 .....	13
2.3	Population, intervention, komparator og effektmål.....	14
2.3.1	Population.....	15
2.3.2	Intervention .....	17
2.3.3	Komparator .....	17
2.3.4	Effektmål .....	18
2.4	Sammenligning af effekt .....	18
2.4.1	Analysemetode for sammenligning af effekt.....	18
2.4.2	Oversigt over effektestimater .....	18
2.4.3	Recurrence free survival (RFS) .....	19
2.4.4	Distant metastasis free survival (DMFS) .....	20
2.4.5	Livskvalitet .....	22
2.5	Sammenligning af sikkerhed .....	24
2.6	Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed .....	28
<b>3.</b>	<b>Sundhedsøkonomisk analyse</b> .....	<b>29</b>
3.1	Resultat af ansøgers analyse.....	32
<b>4.</b>	<b>Diskussion</b> .....	<b>33</b>
<b>5.</b>	<b>Referencer</b> .....	<b>35</b>
<b>6.</b>	<b>Sammensætning af fagudvalg</b> .....	<b>37</b>
<b>7.</b>	<b>Versionslog</b> .....	<b>38</b>
<b>8.</b>	<b>Bilag 1</b> .....	<b>39</b>
8.1	Oversigt over EMA-godkendte pembrolizumab-indikationer.....	39
8.2	Lægemiddelpriser for adjuverende behandling.....	42
8.3	Lægemiddelpriser for efterfølgende behandlinger .....	42
8.4	Compliance i målinger af livskvalitet .....	43





### Sådan udarbejder Medicinrådet sine anbefalinger

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

Fagudvalgene består af læger, patienter, farmaceuter, sygeplejersker og andre, som bidrager med afgørende viden om sygdom og behandling på hver deres område. Fagudvalgene vurderer og analyserer sagens datagrundlag med fokus på at kortlægge lægemidlets effekter, bivirkninger og omkostninger.

Sekretariatet understøtter fagudvalgene som proces- og metodeansvarlig og bidrager herudover med sundhedsvidenskabelige, biostatistiske, sundhedsøkonomiske, juridiske og kommunikative kompetencer.

Fagudvalgene og sekretariatet udarbejder i fællesskab udkast til den vurderingsrapport, som danner grundlag for Rådets beslutning.

Rådet træffer de endelige beslutninger om at anbefale eller ikke anbefale nye lægemidler og indikationsudvidelser.

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 37.



# Begreber og forkortelser

<b>AIP:</b>	Apotekernes indkøbspris
<b>DAMMED:</b>	<i>The Danish metastatic melanoma database</i>
<b>DM:</b>	Fjernmetastaser ( <i>distant metastasis</i> )
<b>DMG:</b>	Dansk melanom gruppe
<b>ECOG:</b>	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
<b>EMA:</b>	Det Europæiske Lægemiddelagentur ( <i>European Medicines Agency</i> )
<b>EPAR:</b>	<i>European Public Assessment Report</i>
<b>EORTC QLQ C-30:</b>	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life questionnaire</i>
<b>EQ-5D-5L:</b>	<i>European Quality of Life - 5 Dimensions – 5 Levels</i>
<b>HR:</b>	<i>Hazard ratio</i>
<b>ITT:</b>	<i>Intention-to-treat</i>
<b>ICER:</b>	<i>Incremental cost-effectiveness ratio</i>
<b>IV:</b>	Intravenøs
<b>KN:</b>	KEYNOTE
<b>LR:</b>	Lokoregionalt tilbagefald ( <i>locoregional recurrence</i> )
<b>OS:</b>	<i>Overall survival</i>
<b>PD-(L)1:</b>	<i>Programmed death-ligand1</i>
<b>QALY:</b>	Kvalitetsjusteret leveår ( <i>Quality-adjusted life years</i> )
<b>RCT:</b>	Randomiseret kontrolleret studie ( <i>Randomised Controlled Trial</i> )
<b>RFS:</b>	Recidivfri overlevelse ( <i>Recurrence free survival</i> )
<b>RR:</b>	Relativ risiko
<b>SAIP:</b>	Sygehusapotekernes indkøbspris



# 1. Baggrund

## 1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har vurderet pembrolizumab som adjuverende behandling af voksne og unge patienter i alderen 12 år og derover med stadie IIB- eller IIC-melanom, som har fået foretaget komplet resektion.

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed og omkostningseffektivitet og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden MSD Danmark APS. MSD fik markedsføringstilladelse til indikationen i EU den 24. juni 2022.

Denne rapport er udarbejdet i et samarbejde mellem Medicinrådets sekretariat, Medicinrådets fagudvalg vedrørende modernærkekræft og non-melanom hudkræft og Rådet. Det er alene Rådet, der kan beslutte, om lægemidlet skal anbefales som standardbehandling.

## 1.2 Modernærkekræft stadie IIB og IIC

Modernærkekræft opstår i melanocytter i modernærker og er blandt de hyppigste kræftformer i Danmark – den 4. hyppigste kræftform hos kvinder og den 6. hyppigste hos mænd. Ifølge Dansk Melanom Gruppens (DMG) årsrapport blev der i 2020 registreret 4.042 nye tilfælde af melanom hos 3.972 patienter i Danmark [1].

[Redacted text]

Melanom inddeles ved diagnosetidspunktet i stadier efter kriterier som melanomets tykkelse, sårdannelse og spredning. Stadie IIB- og IIC-melanom inddeles på baggrund af følgende:

- **Stadie IIB** (uden spredning til skildvagslymfeknude)
  - T3b (> 2,0-4,0 mm med sårdannelse) eller
  - T4a (> 4,0 mm uden sårdannelse)
- **Stadie IIC** (uden spredning til skildvagslymfeknude)
  - T4b (> 4,0 mm med sårdannelse)

I Danmark er fordelingen inden for gruppen af stadie II-melanomer ca. 30 % stadie IIB, ca. 20 % stadie IIC og ca. 50 % stadie IIA. Stadie IIA er ikke del af den aktuelle indikation, der er ansøgt om, og er derfor ikke inkluderet i denne rapport. Det mest almindelige symptom på modernærkekræft er, at et eksisterende eller et nyt modernærke forandrer sig [7]. I Danmark er stadie II-melanom hovedsageligt placeret på overkroppen samt på arme og ben efterfulgt af hoved-hals-regionen. Ved histologisk inddeling af stadie II-melanomerne er 50 % med overfladisk spredning (superficielt spredende), mens 25 % klassificeres som knudeformede melanomer (nodulære melanomer). De resterende

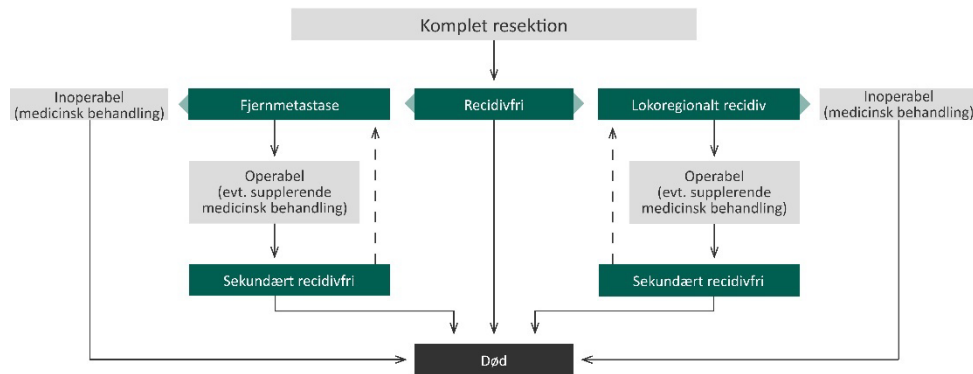


stadie II-melanomer udgøres af andre histologiske subtyper som lentigo maligna, acral lentiginous, desmoplastic eller ikke-klassificerbare [2].

Patienter, der er opereret for stadie II-melanom, har risiko for at få tilbagefald af sygdommen efter operation. Risikoen for tilbagefald er størst i de første 2-3 år efter operationen,

[2]. Ved tilbagefald metastaserer melanomet oftest til lymfeknuder/hud i samme region som ved det primære melanom; alternativt som fjernmetastaser i lymfeknuder, lunger, lever eller hjerne, men kan også metastasere til knogler, knoglemarv og milt. Tilbagefaldet af sygdommen kan enten være lokoregionalt eller fjernmetastatisk. Disse typer tilbagefald kan begge klassificeres som enten inoperable eller operable (se Figur 1). Efter et operativt indgreb kan patienten igen være recidivfri (sekundær recidivfri), men med en fortsat risiko for nyt tilbagefald med behov for enten yderligere kirurgi for operabel sygdom eller medicinsk behandling for ikke-operabel sygdom (illustreret ved de stiplede linjer i Figur 1). Denne sekundære recidivfri periode er svær at finde data på i litteraturen, og specielt vides det ikke, om en primær adjuverende medicinsk behandling har indflydelse på denne sekundære tilbagefaldsrisiko.

[2].



**Figur 1. Behandlingsforløb for patienter med stadie IIB/C-melanom efter komplet resektion**

I 2020-2022 blev der i Danmark i gennemsnit registreret 214 nye patienter med stadie IIB- og IIC-melanom, som potentielt kunne være kandidater til adjuverende behandling [1,3,4].

. Hvis dette overføres til stadie IIB+C-melanom, vil det forventede antal patienter, der modtager adjuverende behandling med immunterapi, være 150 patienter årligt.



[2].

Formålet med adjuverende behandling er at nedsætte risikoen for, at patienterne får tilbagefald af deres melanom.

### 1.3 Pembrolizumab

Pembrolizumab er et monoklonalt antistof, som bindes til PD-1-receptorerne og derigennem øger immunsystemets antineoplastiske respons. Pembrolizumab tilhører gruppen af immunterapier, som kaldes "checkpoint-hæmmere". Baggrunden for denne behandlingstype er, at tumorceller gennem binding af overfladeproteinet PD-L1 til en receptor på immunforsvarets celler, kaldet *Programmed Cell Death Protein 1* (PD-1), kan nedregulere/hæmme immunforsvarets angreb. Specifikke antistoffer, som blokerer PD-1 eller PD-L1, kan derfor reaktivere immunforsvarets cytotoxiske T-cellers mulighed for at angribe tumorceller.

Pembrolizumab er godkendt af Det Europæiske Lægemiddelagentur (*European Medicines Agency*, EMA) til behandling af en lang række kræftsygdomme inkl. førstelinje- og adjuverende behandling til patienter med melanom (se bilag 1, punkt 8.1).

I marts 2019 anbefalede Medicinrådet pembrolizumab som adjuverende behandling af voksne patienter med malignt melanom stadium III, som har fået foretaget komplet resektion. EMA godkendte den 24. juni 2022 en indikationsudvidelse for pembrolizumab til patienter > 12 år med stadie IIB- eller IIC-melanom [8].

Pembrolizumab er formuleret som et koncentrat til infusionsvæske. Den anbefalede dosis hos voksne er 400 mg hver 6. uge op til 9 gange eller 200 mg hver 3. uge op til 17 gange (svarende til ca. 1 år) givet som intravenøs (IV) infusion over 30 minutter. Til pædiatriske patienter (12-17 år) gives pembrolizumab 2 mg/kg (200 mg maks.) ved intravenøs infusion hver 3. uge op til 17 gange (svarende til ca. 1 år).

Behandlingsvarighed er frem til recidiv eller ophør grundet bivirkninger med en maksimal behandlingsvarighed på 17 doser.

### 1.4 Nuværende behandling i Danmark

Nuværende standardbehandling af patienter med stadie IIB- og IIC-melanom er kirurgisk resektion efterfulgt af klinisk og billeddiagnostisk kontrol<sup>2</sup>. Ved komplet resektion menes, at der ikke er kliniske eller billeddiagnostiske tegn på tilbageværende sygdom

---

<sup>2</sup> Klinisk og billeddiagnostisk kontrol: Ambulant hver 3. måned i 2 år, hver 6. måned i de 3 efterfølgende år. Der foretages FDG-PET/CT-skanning ved 6, 12, 24 og 36 måneders kontrol. Derudover foretages ultralydsskanning af den lymfeknuderregion, hvor man har fundet positiv *sentinel node*. Dette foretages ved hvert ambulant fremmøde på sygehuset, såfremt der ikke samtidig foretages PET- eller PET-CT-skanning (REF: sundhedsstyrelsens pakkeforløb).



efter det operative indgreb. Der er p.t. ikke et tilbud om adjuverende behandling til patienter med komplet resekeret stadie IIB- eller IIC-melanom.

Der er flere behandlingsmulighederne for adjuverende behandling af resektabel stadie III- og IV-melanom i Danmark. I marts 2019 blev pembrolizumab anbefalet af Medicinrådet som mulig adjuverende behandling af komplet resekeret melanom stadie III. Checkpoint-hæmmeren nivolumab blev anbefalet i november 2018 til adjuverende behandling af komplet resekeret melanom stadie III og IV.

## 2. Effekt og sikkerhed

### 2.1 Litteratursøgning

Denne vurdering er baseret på et direkte sammenlignende studie af adjuverende pembrolizumab sammenlignet med placebo. I overensstemmelse med metodevejledningen er der ikke udført en systematisk litteratursøgning.

### 2.2 Kliniske studier

Medicinrådet har baseret vurderingen af effekt og sikkerhed for intervention og komparator på følgende studie:

**Tabel 1. Studie anvendt i denne vurdering**

Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Effekt mål	Anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
Safety and Efficacy of Pembrolizumab Compared to Placebo in Resected High-risk Stage II Melanoma (MK-3475-716/Keynote-716). (NCT03553836)* [6]	Voksne og unge i alderen 12 år og derover med stadie IIB- eller IIC-melanom, som har fået foretaget komplet resektion.	Adjuverende behandling med pembrolizumab monoterapi	Placebo med intravenøse saltvandsindsprøjtninger	RFS, DMFS, sikkerhed, livskvalitet (EuroQoL EQ-5D-5L og EORTC QLQ-C30)	RFS, livskvalitet og sikkerhed

\* Studiestart for KEYNOTE-716: 12. september 2018 og forventet studie-slutdato 12. oktober 2033.

#### 2.2.1 KEYNOTE-716

KEYNOTE-716 er et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret, multicenterbaseret, fase III-studie af adjuverende behandling med pembrolizumab til voksne og unge  $\geq 12$  år med nyligt diagnosticeret og komplet resekeret stadie IIB- eller IIC-melanom, uanset PD-L1 status. Patienterne blev randomiseret i en 1:1 ratio med 487 patienter i pembrolizumabarmen og 489 patienter i placeboarmen (ITT-populationen).



Inklusionskriterier var alder  $\geq 12$  år, nyligt diagnosticeret og komplet resekeret stadie IIB- eller IIC-melanom uden regional lymfeknudeinvolvering bekræftet ved en sentinel lymfeknudebiopsi. Patienterne skulle have en ECOG-performance score på 0 eller 1 og måtte ikke tidligere have modtaget nogen behandling for deres melanom ud over komplet resektion. Tid fra kirurgisk resektion til randomisering var maks. 12 uger. Patienterne måtte ikke have tegn på metastaserende sygdom.

Eksklusionskriterierne var blandt andet uvealt eller okular melanom; anden progressiv kræftsygdom, der krævede antineoplastisk behandling eller kirurgi inden for de sidste 5 år; tidligere behandling af deres nuværende kræftsygdom; diagnose af immundefekter; langtidsbehandling med systemisk steroid eller tidligere behandling med et anti-PD-1, anti-PD-L1 eller anti-PD-L2 antistof eller andre behandlinger targeteret mod andre stimulatoriske eller co-inhibitoriske T-celle-receptorer.

Studiets primære endepunkt er *recurrence free survival* (RFS). Sekundære endepunkter inkluderer *distant metastasis free survival* (DMFS), overlevelse (OS) og bivirkninger. Eksplorative endepunkter inkluderer livskvalitet målt ved EORTC Quality of life Questionnaire Core 30 (QLQ-C30), ED-5D-5L og EQ-VAS.

Endepunkterne vedrørende effekt er undersøgt i ITT-populationen, mens bivirkninger er undersøgt i *as-treated*-populationen (patienter behandlet med mindst én dosis af lægemidlet).

Median opfølgningstid for interimanalyse 2 er 20,5 mdr. (range 4,6-32,7 mdr.), og den mediane behandlingstid i begge grupper er 11,1 mdr. (pembrolizumab: 0,0-16,4; placebo: 0,0-15,6 mdr.). Dette data-cut anvendes i opgørelsen af RFS-rate, sikkerhed og livskvalitet. Interimanalyse 3 med en median opfølgningstid på 26,9 mdr. anvendes i opgørelsen af DMFS-rate.

Livskvalitet blev målt via spørgeskemaerne EuroQoL EQ-5D-5L, EQ-VAS og EORTC QLQ-C30. Målinger blev foretaget ved baseline (før første behandling) og derefter hver 12. uge det første år og er opgjort som gennemsnitlige ændringer fra baseline. I år 2 (efter behandlingen er stoppet) måles livskvalitet også hver 12. uge (uge 60, 72, 84 og 96) og derefter hver 6. måned i år 3 (måned 30 og 36 fra baseline).

Det bemærkes, at data for overlevelse ikke er inkluderet i denne rapport, da ansøger angiver, at det først forventes tilgængeligt om ca. 10 år.

## 2.3 Population, intervention, komparator og effektmål

Tabel 2. Oversigt over PICO i ansøgningen og Medicinrådets vurdering af disse

	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i ansøgers sundhedsøkonomiske analyse
<b>Population</b>	Patienter med stadie IIB- eller IIC-melanom, som har	Populationen i ansøgningen svarer overordnet til	ITT-populationen fra KEYNOTE-716-studiet



	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i ansøgers sundhedsøkonomiske analyse
	fået foretaget komplet resektion	patientpopulationen i dansk klinisk praksis.	
<b>Intervention</b>	Pembrolizumab	I dansk klinisk praksis gives dosis vægtbaseret og ikke fast. Dette er dog ikke af betydning for effekten af behandlingen.	Samme dosis som i KEYNOTE-716-studiet
<b>Komparator</b>	Placebo	Svarer til nuværende dansk klinisk praksis (ingen behandling).	Samme komparator som i KEYNOTE-716-studiet
<b>Effekt mål</b>	RFS, DMFS, sikkerhed, livskvalitet (EQ-5D-5L, EQ-VAS og EORTC QLQ-C30)	Effektmålene vurderes tilstrækkelige til at vurdere effekten af pembrolizumab til denne patientgruppe.	RFS, livskvalitet og EQ-5D-5L

### 2.3.1 Population

Populationen i KEYNOTE-716 inkluderer patienter  $\geq 12$  år med nyligt diagnosticeret, komplet resekeret stadie IIB- eller IIC-melanom, uanset PD-L1 status. Studiepopulationen udgøres af ca. 60 % mænd og 40 % kvinder med en medianalder på 60,5 år, hvor ca. 39 % (n = 378) af den samlede population er over 65 år. Der var fem patienter i pembrolizumabgruppen og tre patienter i placebogruppen med sygdomsstadier, der falder uden for inklusionskriterierne (stadie IIA, IIIC, IV eller missing). Dette er patienter, der efter randomisering har fået revideret deres sygdomsstadie. Derudover er der to patienter i pembrolizumabgruppen og en patient i placebogruppen, hvor sygdomsstadie mangler, og en patient i pembrolizumabgruppen med en ECOG-performance status (PS) score på 2. Dvs. i alt syv patienter i pembrolizumabgruppen og fem patienter i placebogruppen, der efter randomisering har vist sig ikke at overholde inklusionskriterierne, og som derfor enten er blevet randomiseret og ikke har modtaget behandling, eller som har stoppet behandling pga. protokolovertrædelser. De 12 patienter tæller med i ITT-populationen.

**Tabel 3. Baselinekarakteristika i KEYNOTE-716**

Karakteristika, n (%)	Pembrolizumab (n = 487)	Placebo (n = 489)
<b>Alder, median (interval), år</b>	60,0 (16-84)	61,0 (17-87)
12-17 år	1 (0,2)	1 (0,2)
18-64 år	302 (62)	294 (60,1)





Karakteristika, n (%)	Pembrolizumab (n = 487)	Placebo (n = 489)
≥ 65 år	184 (37,8)	194 (39,7)
<b>Køn</b>		
Mænd	300 (61,6)	289 (59,1)
Kvinder	187 (38,4)	200 (40,9)
<b>Hvide</b>		
	435 (89,3)	439 (89,8)
<b>Vægt (gennemsnit), kg</b>	85,6	82,8
<b>Geografisk region</b>		
US	95 (19,5)	80 (16,4)
Ikke-US	392 (80,5)	409 (83,6)
<b>ECOG-performance status</b>		
0	454 (93,2)	452 (92,4)
1	32 (6,6)	35 (7,2)
2	0 (0,0)	1 (0,2)
Missing	1 (< 1)	1 (< 1)
<b>T-kategori</b>		
T3b	200 (41,1)	201 (41,1)
T4a	113 (23,2)	116 (23,7)
T4b	172 (35,3)	172 (35,2)
<b>Sygdomsstadie</b>		
IIA	1 (0,2)	0 (0,0)
IIB	309 (63,4)	316 (64,6)
IIC	171 (35,1)	169 (34,6)
IIIC	4 (0,8)	1 (0,2)
IV	0	2 (0,2)
Mangler	2 (0,4)	1 (0,2)



### Medicinerådets vurdering af population

Patientpopulationen for KEYNOTE-716 er generelt ensartet fordelt på tværs af de to behandlingsgrupper med hensyn til baselinekarakteristika.

[2]. Det betyder, at patienterne i studiet, med en medianalder på 60,5 år, er betydeligt yngre end patienterne i dansk klinisk praksis.

Hvis denne antagelse overføres til patienter med stadie IIB- og IIC-melanom, svarer patientpopulationen i KEYNOTE-716 til de patienter, der formodes at takke ja til tilbuddet om adjuverende behandling i dansk klinisk praksis.

Medicinerådet bemærker derudover, at patienterne i KEYNOTE-716 er en raskere patientgruppe end patientgruppen i dansk klinisk praksis, men at dette er forventeligt i et fase III-studie [9]. Overordnet set er patientkarakteristika i overensstemmelse med den relevante danske patientpopulation.

### 2.3.2 Intervention

Nuværende standardbehandling af patienter med stadie IIB- og IIC-melanom i dansk klinisk praksis er kirurgisk resektion efterfulgt af klinisk kontrol (klinisk og billeddiagnostisk kontrol efter komplet kirurgisk resektion). Der er p.t. ikke et tilbud om adjuverende behandling til denne patientgruppe.

Doseringen af pembrolizumab i KEYNOTE-716 er for voksne 400 mg hver 6. uge op til 9 gange eller 200 mg hver 3. uge op til 17 gange (svarende til ca. 1 år) givet som intravenøs (IV) infusion over 30 minutter. Til pædiatriske patienter (12-17 år) gives pembrolizumab 2 mg/kg (200 mg maks.) ved intravenøs infusion hver 3. uge op til 17 gange (svarende til ca. 1 år).

Ansøger anvender tilsvarende dosering i den sundhedsøkonomiske analyse.

### Medicinerådets vurdering af intervention

Medicinerådet bemærker, at pembrolizumab i dansk klinisk praksis gives vægtbaseret op til 100 kg (4 mg/kg hver 6. uge). Hvis patienten vejer over 100 kg, gives pembrolizumab i fast dosis af 400 mg hver 6. uge. Forskellen i dosering mellem studiet og dansk klinisk praksis er dog ikke af klinisk betydning.

### 2.3.3 Komparator

Komparator i studiet er placebo-behandling med intravenøs saltvandsindsprøjtning.

### Medicinerådets vurdering af komparator

Komparator svarer til nuværende dansk klinisk praksis med ingen behandling (kontrol efter operation uden adjuverende behandling).



### 2.3.4 Effektmål

Virksomheden har indsendt data for RFS, DMFS, sikkerhed og livskvalitet målt via EuroQoL EQ-5D-5L og EORTC QLQ-C30.

#### Medicinerådets vurdering af effektmål

Medicinerådet vurderer, at de inkluderede effektmål er tilstrækkelige for vurderingen og anses som standard i vurderinger af denne type behandling. Det bemærkes, at data for overlevelse ikke er inkluderet i denne rapport, da ansøger angiver, at overlevelsedata først forventes tilgængeligt om ca. 10 år.

## 2.4 Sammenligning af effekt

### 2.4.1 Analysemetode for sammenligning af effekt

#### Ansøgers valg af analysemetode

Ansøgers metode er baseret på en direkte sammenligning.

#### Medicinerådets vurdering af analysemetode

Medicinerådet vurderer, at ansøgers indsendte datagrundlag kan bruges som grundlag for vurderingen, da studiepopulationen svarer til dansk klinisk praksis, og der foreligger en direkte sammenligning med en komparator, som svarer til dansk klinisk praksis.

### 2.4.2 Oversigt over effektestimater

Tabel 4 viser en oversigt over effektestimater og sikkerhedsdata fra KEYNOTE-716-studiet.

Tabel 4. Oversigt over effektestimater

Effektmål	Pembrolizumab	Placebo	Resultat
RFS-rate ved 18 mdr.	85,8 % (95 % CI: 82,0; 88,9)	77,0 % (95 % CI: 72,6; 80,7)	ARR* = 8,8 %-point  HR = 0,61 (95 % CI: 0,45; 0,82)
DMFS-rate ved 24 mdr.	88,1 % (95 % CI: 84,4; 90,9)	82,2 % (95 % CI: 78,2; 85,5)	ARR* = 5,9 %-point  HR = 0,64 (95 % CI: 0,47; 0,88)
<b>Livskvalitet</b>			
Ændring fra baseline til uge 48 på Global Health Status-skalaen i EORTC-QLQ-C30	-4,49 (95 % CI: -6,19; -2,79)	-0,82 (95 % CI: -2,4; 0,83)	Absolut forskel: -3,67 point (95 % CI: -5,91; -1,44)
<b>Sikkerhed</b>			
Behandlingsrelaterede bivirkninger af grad 3-4	17 %	4,3 %	

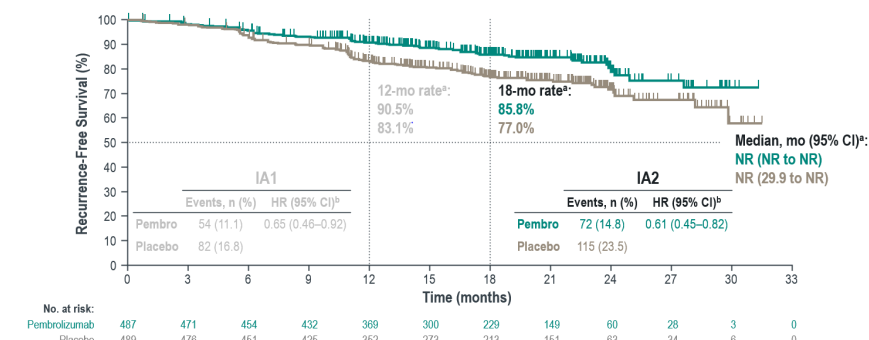


Effektmål	Pembrolizumab	Placebo	Resultat
Behandlingsophør pga. behandlingsrelateret bivirkning	16,4 %	2,5 %	
Behandlingsrelaterede dødsfald	0	0	

\*Absolut risikoreduktion.

### 2.4.3 Recurrence free survival (RFS)

Tilbagefald måles med effektmålet RFS og defineres som tiden fra randomisering til første tilbagefald (lokalt, regionalt eller fjernmetastase) eller død af enhver årsag. RFS blev analyseret i ITT-populationen efter 20,5 måneders median opfølgningstid. På Kaplan-Meier-kurven for RFS (Figur 2) ses det, at de to behandlinger følges ad de første 6 mdr. af opfølgningstiden, hvorefter der kommer en adskillelse af kurverne med færre events i pembrolizumabarmen end i placeboarmen. Kurverne forbliver adskilte inden for opfølgningstiden. Ved 18 mdr. ses en RFS-rate på 85,8 % (95 % CI: 82,2; 88,9) for pembrolizumab og 77 % (95 % CI: 72,6; 80,7) for placebo med en HR på 0,61 (95 % CI: 0,45; 0,82). Median RFS var endnu ikke nået i hverken pembrolizumab- eller placebogruppen.



Data cut-off var den 21. juni 2021 med en median opfølgningstid på 20,5 mdr. (interval 4,6 – 32,7).

Figur 2. Kaplan-Meier-kurve for RFS i ITT-populationen

Ved interimanalyse 2 var der i alt 187 patienter, der havde udviklet recidiv, hvoraf 72 patienter (15 %) var i pembrolizumabgruppen, og 115 patienter (24 %) var i placebogruppen.

#### Medicinerådets vurdering af RFS

RFS-data fra KEYNOTE-716-studiet er relativt modent, til trods for at median RFS ikke er nået, da risikoen for tilbagefald af sygdom efter komplet resektion er størst i de første 2-3 år efter operationen og væsentligt mindre efter 5 år, se afsnit 1.2 [10].

RFS-raten for patienterne i komparatorarmen i KEYNOTE-716 (stadie IIB + C: 12 mdr.: 83,1 %; 18 mdr.: 77,0 %) er sammenlignelig med RFS-raten for danske patienter



[2].

Data for RFS viser, at behandling med adjuverende pembrolizumab reducerer risikoen for tilbagefald. Efter 20,5 måneders median opfølgningstid sås en relativ reduktion i risikoen for recidiv eller død på 39 % efter behandling med pembrolizumab (HR 0,61), og kurverne forbliver adskilte inden for opfølgningstiden. Data ved 30 måneders opfølgning og derefter er usikkert pga. et lavt antal patienter.

Korrelationen mellem forbedret RFS og forbedret overlevelse er ikke veletableret i kontekst af adjuverende behandling af melanom med immunterapi. Der er endnu ikke tilgængelige OS-data for adjuverende behandling med pembrolizumab til melanompatienter – hverken for stadie II-melanom (KEYNOTE-716) eller stadie III-melanom (KEYNOTE-054).

En metaanalyse af 13 studier, der omhandler adjuverende interferonbehandling og behandling med ipilimumab for patienter med resekeret stadie II- og III-melanom, viste en signifikant korrelation mellem RFS og OS på patientniveau ( $p = 0,84$ ; 95 % CI: 0,82; 0,87) og en moderat korrelation mellem RFS og OS på trialniveau ( $R^2 = 0,59$ ; 95 % CI: 0,08; 1,00) [11]. Studiet viser en korrelation mellem RFS og OS i den adjuverende setting, men var baseret på adjuverende behandling med andre lægemiddelklasser.

Et studie af adjuverende behandling med ipilimumab vs. placebo hos patienter med komplet resekeret stadie III-melanom viste efter ca. 7 års opfølgning, at HR for RFS var 0,75 (95 % CI: 0,63; 0,88), HR for DMFS var 0,76 (95 % CI: 0,64; 0,90), og HR for OS var 0,73 (95 % CI: 0,60; 0,89). Disse data understøtter også en korrelation mellem RFS og OS [12].

Et andet studie af adjuverende behandling med nivolumab vs. ipilimumab hos patienter med komplet resekeret stadie IIIB-C- og stadie IV-melanom viste, at patienterne, der modtog nivolumab, efter ca. 4 års opfølgning, havde bedre RFS end patienter, der modtog ipilimumab (HR = 0,71; 95 % CI: 0,60; 0,86), men at denne forskel ikke kunne genfindes på overlevelsen (HR = 0,87; 95 % CI: 0,66; 1,14) [13]. Disse resultater understøtter ikke en korrelation mellem RFS og OS, men den manglende effekt på overlevelse tilskrives, at patienter i ipilimumabgruppen blev tilbudt en nivolumab (anti-PD-1)-baseret behandling ved tilbagefald.

På trods af usikkerheden om, i hvor høj grad effekten på RFS kan overføres til en effekt på overlevelse, vurderer Medicinrådet det i denne vurdering samlet set sandsynligt, at en knap 40 % reduktion i risikoen for tilbagefald vil betyde bedre overlevelse.

Det er usikkert, hvordan adjuverende behandling med pembrolizumab påvirker effekten af eventuelle efterfølgende behandlinger, som patienterne vil modtage ved tilbagefald af sygdommen (jf. beskrivelse i afsnit 1.2).

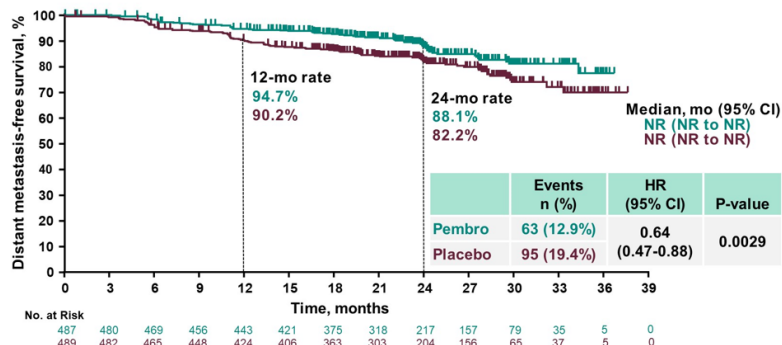
#### **2.4.4 Distant metastasis free survival (DMFS)**

DMFS defineres som tiden fra randomisering til påvisning af fjernmetastase eller død. Hændelser, der indgår i DMFS, vil også indgå i RFS, men DMFS repræsenterer specifikt



recidivhændelser, som er forbundet med en ringere prognose. Analysen af DMFS er baseret på interimanalyse 3 med data-cut den 4. januar 2022 efter en median opfølgningstid på 26,9 mdr.

DMFS-kurverne for pembrolizumab og placebo adskiller sig efter 6 måneders opfølgningstid med en højere DMFS-rate i pembrolizumabgruppen end for placebogruppen. Ved 24 mdr. var DMFS-raten 88,1 % (95 % CI: 84,4; 90,9) i pembrolizumabarmen og 82,2 % (95 % CI: 78,2; 85,5) i placeboarmen med en HR på 0,64 (0,47-0,88) (Figur 3).



**Figur 3. Kaplan-Meier-kurve af DMFS over tid (median opfølgningstid 26,9 mdr.)**

Forskellen mellem grupperne opretholdes efterfølgende på omkring 5-8 % (Tabel 5). Medicinrådet bemærker, at data ved 30 måneders opfølgning og derefter er usikkert pga. et lavt antal patienter.

**Tabel 5. DMFS-rater ved forskellige opfølgningstidspunkter**

	Pembrolizumab (N = 487)	Placebo (N = 489) % (95 % CI)	Absolut forskel i DMFS-rate %-point
<b>DMFS-rater ved forskellige tidspunkter</b>			
0 mdr.	100%	100%	0
6 mdr.	94.7%	90.2%	4.5
12 mdr.	90.2%	85.7%	4.5
24 mdr.	88.1%	82.2%	5.9
30 mdr.	84.4%	78.2%	6.2
36 mdr.	NR	NR	NR
39 mdr.	NR	NR	NR

Af patienterne i pembrolizumabgruppen fik 9 % (n = 45) en fjernmetastase som første recidiv, se Tabel 6. Det tilsvarende tal i placebogruppen var 16 % (n = 79). Der var ingen



forskel imellem studiearmene i risikoen for fjernmetastaser efter lokoregionalt tilbagefald.

**Tabel 6. Typer af fjernmetastaser**

	Pembrolizumab	Placebo
<b>DMFS-status<sup>a</sup></b>	<b>n = 487</b>	<b>n = 489</b>
Alle events, n (%)	63 (13)	95 (19)
Som første event	45 (9)	79 (16) <sup>b</sup>
Efter lokoregional tilbagefald	18 (4)	16 (3)

<sup>a</sup> Patienter kan have fjernmetastaser mere end et sted. <sup>b</sup> Inkluderer 2 patienter med stadie IV-sygdom ved screening. Data-cut-off den 4. januar 2022. Median opfølgningstid 26,9 mdr.

#### Medicinerådets vurdering af DMFS

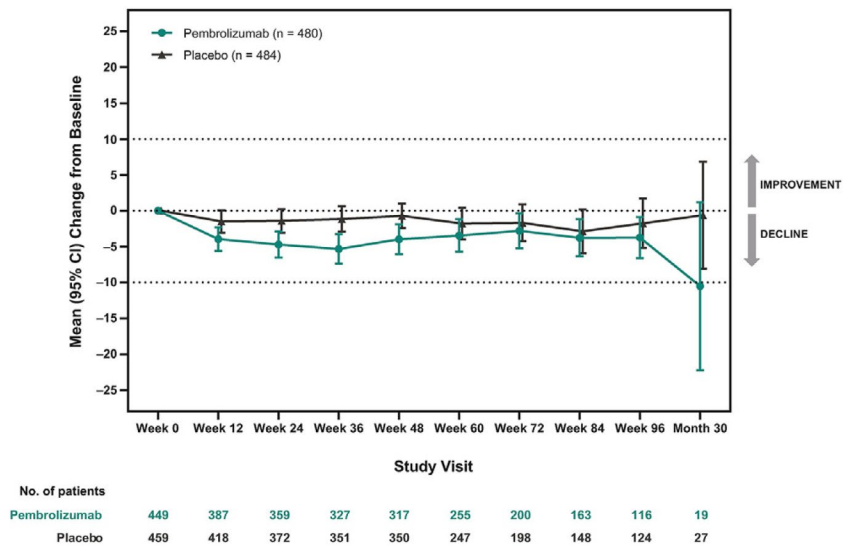
Efter 6 måneders opfølgningstid sås en højere DMFS-rate i pembrolizumabgruppen end i placebogruppen. Forskellen holdt sig efterfølgende på omkring 5-8 %, og data tyder på, at effekten opretholdes over tid. Færre patienter behandlet med pembrolizumab fik fjernmetastaser som første tilbagefald. Den relative reduktion i risikoen for fjernmetastaser efter behandling med pembrolizumab var på 36 % (HR 0,64) sammenlignet med placebo. Medicinerådet bemærker, at det er sandsynligt, at en nedsættelse af risikoen for fjernmetastaser vil have en positiv effekt på overlevelsen.

Medicinerådet vurderer, at pembrolizumab som adjuverende behandling nedsætter risikoen for, at patienterne får tilbagefald af sygdommen.

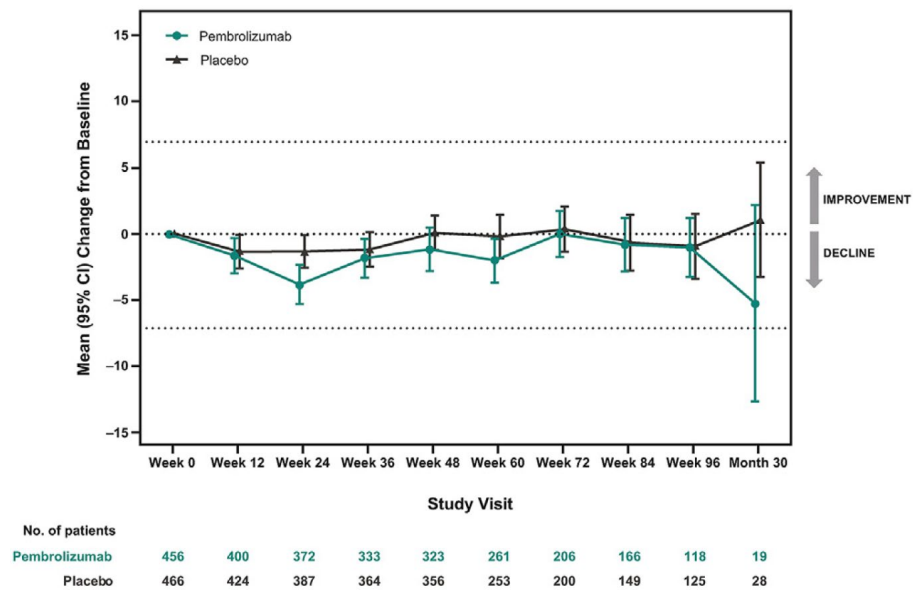
#### 2.4.5 Livskvalitet

Til at måle livskvalitet blev spørgeskemaerne EORTC QLQ-C30 og EQ-VAS anvendt [14]. Målinger blev foretaget ved baseline (før første behandling) og derefter hver 12. uge det første år og er opgjort som gennemsnitlige ændringer fra baseline. I år 2 (efter behandlingsophør) måles livskvalitet også hver 12. uge (uge 60, 72, 84 og 96) og derefter hver 6. måned i år 3 (måned 30 og 36 fra baseline). Målingerne blev foretaget inden administration af behandling.

Der var generelt høj compliance frem til uge 96, både for EORTC QLQ-C30 og EQ-VAS (se bilag 1, punkt 8.4).



Figur 4. Livskvalitet målt via EORTC-30 på skalaen Global Health Status



Figur 5. Livskvalitet målt via EQ-VAS

Der var ingen ændringer fra baseline og frem til uge 48, som var  $\geq 5$  point på hverken *Global Health State* (GHS)- eller EQ-VAS-skalaen (Figur 4 og Figur 5).

Tabel 7. Ændring i livskvalitet fra baseline til uge 48 på *Global Health Status*-skalaen

	EORTC-QLQ-C30, LS mean fra baseline til uge 48	Forskel i EORTC-QLQ-C30 LS mean, uge 48
Pembrolizumab (baseline n = 449)	-4,49 (95 % CI: -6,19; -2,79)	-3,67 point (95 % CI: -5,91; -1,44)
Placebo (baseline n = 459)	-0,82 (95 % CI: -2,4; 0,83)	p = 0,001

Data-cut den 21. juni 2021. Median opfølgningstid 20,5 mdr.





Forskellen i EORTC-QLQ-C30 LS mean mellem pembrolizumabgruppen og placebogruppen efter 48 ugers opfølgning var 3,67 point (95 % CI: -5,91; -1,44) (Tabel 7).

#### Medicinrådets vurdering af data for livskvalitet

Medicinrådet vurderer, at data på EORTC QLQ-C30- og EQ-VAS-skalaen ikke viser nogen mærkbare forandringer i livskvalitet fra baseline blandt patienterne behandlet med pembrolizumab. Livskvaliteten i de to behandlingsarme ser ud til at være sammenlignelig, omend patienterne behandlet med pembrolizumab så ud til at have lidt dårligere livskvalitet end patienterne i placeboarmen i hele forløbet.

Medicinrådet bemærker, at det er af mindre betydning, at patienterne er spurgt ind til deres livskvalitet lige inden administration, da bivirkninger i dette tilfælde ikke er relateret til infusion. Dog er det problematisk, at målinger af livskvalitet kun er foretaget hver 12. uge, da patienterne er i størst risiko for at opleve bivirkninger i perioden umiddelbart efter behandlingsopstart.

## 2.5 Sammenligning af sikkerhed

Bivirkninger er rapporteret for patienter, som har modtaget minimum én dosis af pembrolizumab eller placebo (*as-treated*-populationen; pembrolizumab n = 483 og placebo n = 486). Opgørelsen af bivirkninger er baseret på data fra interimanalyse 2 med en median opfølgningstid på 20,5 mdr. (4,6-32,7 mdr.). Den gennemsnitlige behandlingstid for grupperne var 11,1 mdr. (0,0-16,4) for pembrolizumab og 11,1 mdr. (0,0-15,6) for placebo.

Behandlingsrelaterede bivirkninger af grad 3-4 sås hos 17 % (n = 82) i pembrolizumabarmen og hos 4,3 % (n = 21) i placeboarmen. De tre hyppigste behandlingsrelaterede bivirkninger i begge grupper var pruritus (kløe) (pembrolizumab: 24,2 %; placebo: 10,5 %), fatigue (pembrolizumab: 21,1 %; placebo: 18,1%) og diarré (pembrolizumab: 18,6 %; placebo: 11,1 %) (Tabel 9).

Andelen af patienter, der stoppede behandlingen pga. en behandlingsrelateret bivirkning, var henholdsvis 16,4 % (n = 79) og 2,5 % (n = 12). Der var ingen registrerede behandlingsrelaterede dødsfald i nogen af grupperne (Tabel 8).

**Tabel 8. Oversigt over uønskede hændelser og bivirkninger**

	Pembrolizumab (N = 483)	Placebo (N = 486)
<b>Uønskede hændelser, n (%)</b>		
Alle	461 (95,4)	444 (91,4)
Grad 3-5	136 (28,2)	93 (19,1)*
<b>Behandlingsrelaterede bivirkninger (alle grader)</b>	400 (82,8)	308 (63,4)
Grad 3-4	82 (17,0)	21 (4,3)



	Pembrolizumab (N = 483)	Placebo (N = 486)
<b>Uønskede hændelser, n (%)</b>		
Førte til behandlingsophør	79 (16,4)	12 (2,5)
Behandlingsrelaterede dødsfald	0	0

\*I placeboarmen var der fire registrerede dødsfald: Et pga. COVID-19-relateret lungebetændelse, et pga. lungebetændelse, et pga. tilbagefald af cancer og et pga. selvmord.

For opgørelsen af grad 3-5 bivirkninger af enhver årsag (pembrolizumab 28,2 %; placebo 19,1 %) var den absolutte forskel mellem de to grupper 9 %-point med en tilhørende relativ risiko for grad 3-5 bivirkninger på 1,47 (1,17-1,86).

Medicinerådet bemærker i den sammenhæng, at den høje frekvens af grad 3-5 bivirkninger i placebogruppen gør det vanskeligt at drage konklusioner på dette område. En forklaring kan være, at der er tale om intravenøs placebobehandling.

Ved tidspunktet for interimanalyse 2 var der ikke observeret behandlingsrelaterede dødsfald ved behandling med pembrolizumab.

Tabel 9 viser de behandlingsrelaterede bivirkninger, som optræder i  $\geq 5$  % af patienterne (alle grader).

**Tabel 9. Behandlingsrelaterede bivirkninger i KN716 med hyppighed  $\geq 5$  % (alle grader) i en af grupperne**

Patienter, n (%)	Pembrolizumab (N = 483)		Placebo (N = 486)	
	Alle grader	Grad $\geq 3$	Alle grader	Grad $\geq 3$
Hypothyroidisme	75 (15,5 %)	0	12 (2 %)	0
Hyperthyroidisme	48 (10 %)	1	3 (1 %)	0
Diarré	90 (18,6 %)	5 (1 %)	54 (11,1 %)	1 (< 1 %)
Kvalme	38 (8 %)	0	33 (6,8 %)	0
Fatigue	102 (21,1 %)	1 (< 1 %)	88 (18,1 %)	0
Asteni	45 (9,3 %)	1 (< 1 %)	41 (8,4 %)	0
Artralgi	78 (16,1 %)	2 (< 1 %)	38 (7,8 %)	0
Myalgi	32 (6,6 %)	2 (< 1 %)	16 (3,3 %)	0
Forhøjet ALT	38 (7,9 %)	4 (1 %)	22 (4,5 %)	1 (< 1 %)
Forhøjet AST	30 (6,2 %)	1 (< 1 %)	11 (2,3 %)	1 (< 1 %)
Pruritus (kløe)	117 (24,2 %)	3 (1 %)	51 (10,5 %)	0



Patienter, n (%)	Pembrolizumab (N = 483)		Placebo (N = 486)	
	Alle grader	Grad ≥ 3	Alle grader	Grad ≥ 3
Udslæt	76 (15,7 %)	7 (1 %)	34 (7 %)	1 (< 1 %)
Makulopapulært udslæt	35 (7,2 %)	2	8 (2 %)	0

Tabel 10 viser uønskede hændelser af særlig interesse baseret på en præspecificeret liste (se fodnote til Tabel 10). 182 patienter i pembrolizumabgruppen (37,7 %) og 44 patienter (9,1 %) i placebogruppen fik en uønsket hændelse eller infusionsreaktion, hvoraf det var af grad 3-4 hos 49 patienter (10,1 %) i pembrolizumabgruppen og tilsvarende hos 6 patienter (1,2 %) i placebogruppen.

Ved interimanalyse 2 forekom infusionsreaktioner hos henholdsvis 3 (< 1 %) og 7 patienter (1,4 %) i pembrolizumab- og placeboarmen [6].

**Tabel 10. Immunmedierede eller infusionsmedierede uønskede hændelser af enhver årsag\***

Patienter, n (%)	Pembrolizumab (N = 483)		Placebo (N = 486)	
	Alle grader	Grad 3-4	Alle grader	Grad 3-4
Alle uønskede hændelser af særlig interesse	182 (37,7 %)	49 (10,1 %)	44 (9,1 %)	6 (1,2 %)
Hypothyroidisme	83 (17,2 %)	0	17 (3,5 %)	0
Hyperthyroidisme	50 (10,4 %)	1 (< 1 %)	3 (< 1 %)	0
Colitis	18 (3,7 %)	8 (2 %)	5 (1 %)	0
Adrenal insufficiens	12 (2,5 %)	4 (1 %)	0	0
Hepatitis	11 (2,3 %)	9 (1,9 %)	3 (< 1 %)	2 (< 1 %)
Hypofysitis	12 (2,5 %)	3 (< 1 %)	0	0
Infusionsreaktioner	3 (< 1 %)	0	7 (1,4 %)	0
Myastenic syndrom	2 (< 1 %)	2 (< 1 %)	0	0
Myelitis	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0	0
Myocarditis	0	0	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)
Myositis	6 (1 %)	3 (1 %)	1 (< 1 %)	0
Nefritis	7 (1 %)	3 (< 1 %)	0	0
Pankreatitis	2 (< 1 %)	2 (< 1 %)	0	0
Pneumonitis	10 (2,1 %)	1 (< 1 %)	4 (< 1 %)	0



Patienter, n (%)	Pembrolizumab (N = 483)		Placebo (N = 486)	
	Alle grader	Grad 3-4	Alle grader	Grad 3-4
Sarcoidosis	5 (1 %)	0	0	0
Alvorlig hudreaktion	14 (2,9 %)	13 (3 %)	3 (< 1 %)	3 (1 %)
Thyroiditis	8 (1,7 %)	0	2 (< 1 %)	0
Type 1 diabetes mellitus	2 (< 1 %)	2 (< 1 %)	0	0
Uveitis	1 (< 1 %)	0	0	0

\*Uønskede hændelser af særlig interesse (immunmedierede bivirkninger og infusionsreaktioner) var baseret på en liste udspecificeret af sponsor (MSD) og forårsaget af enhver årsag.

Tablet 11 viser endokrine bivirkninger, som potentielt kræver hormonel behandling. I pembrolizumabarmen fik 83 patienter hypothyroidisme, 8 patienter thyroiditis, 12 patienter hypofysitis, 12 patienter adrenal insufficiens og 2 patienter type-1 diabetes. Blandt patienter, der modtog placebo, udviklede 17 hypothyroidisme og 2 thyroiditis.

Heraf fik følgende patienter i pembrolizumabarmen hormonel behandling herfor: 73 ud af 83 patienter med hypothyroidisme, 7 ud af 8 patienter med thyroiditis, 12 ud af 12 patienter med hypofysitis, 11 ud af 12 patienter med adrenal insufficiens og begge patienter med type 1 diabetes. I placebogruppen modtog 5 ud af 17 patienter med hypothyroidisme og 1 ud af 2 patienter med thyroiditis hormonel behandling for deres endokrine bivirkning [6].

**Tablet 11. Endokrine bivirkninger, som kræver hormonel behandling – af enhver årsag**

Patienter, n (%)	Pembrolizumab (n = 483)		Placebo (n = 486)	
	Patienter <sup>a</sup> med event af interesse	Patienter, som kræver hormonel behandling <sup>b</sup>	Patienter <sup>c</sup> med event af interesse	Patienter, som modtager hormonel behandling <sup>b</sup>
Total	107 (22,2 %)	98 (20,3 %)	18 (3,7 %)	6 (1,2 %)
Hypothyroidisme	83 (17,2 %)	73 (87,9 %)	17 (3,5 %)	5 (29,4 %)
Thyroiditis	8 (1,7 %)	7 (91,6 %)	2 (0,4 %)	1 (50 %)
Hypofysitis	12 (2,5 %)	12 (100 %)	0	0
Adrenal insufficiens	12 (2,5 %)	11 (87,5 %)	0	0
Type 1 diabetes mellitus	2 (0,4 %)	2 (100 %)	0	0

<sup>a</sup>I pembrolizumabarmen havde 7 patienter både hypothyroidisme og hypofysitis; 1 patient havde både adrenal insufficiens og hypofysitis; 2 patienter havde både thyroiditis og hypothyroidisme.

<sup>b</sup>Steroider, thyroxine eller insulin.

<sup>c</sup>I placeboarmen havde 1 patient både hypothyroidisme og hypofysitis.



[REDACTED]

#### Medicinrådets vurdering af sikkerhed

Generelt var bivirkningsprofilen for pembrolizumab fra KEYNOTE-716-studiet konsistent med den kendte bivirkningsprofil for pembrolizumab ved metastatisk sygdom.

De tre mest almindelige bivirkninger i begge grupper er fatigue, diarré og pruritus (kløe). Medicinrådet bemærker, at disse bivirkninger, på trods af at de primært er af grad 1-2, kan være belastende for patienternes daglige liv.

Generelt forekommer bivirkninger oftere i pembrolizumabgruppen end i placebogruppen, hvilket er forventeligt, da man her giver en aktiv behandling, der stimulerer immunsystemet sammenlignet med placebo.

Størstedelen af bivirkninger som følge af behandling med pembrolizumab er midlertidige. Baseret på erfaring fra immunonkologisk behandling af metastatisk sygdom kan der dog være bivirkninger, specielt endokrine bivirkninger, som må anses for at være permanente. Der findes på nuværende tidspunkt ingen data, der belyser størrelsesordenen af bivirkninger, som kræver livsvarig substitutionsbehandling. Dette er et vigtigt parameter ved vurdering af et adjuverende behandlingsregime. Dog er der i KEYNOTE-716-studiet – på tidspunktet for interimanalyse 2 (median opfølgningstid 20,5 mdr.) – registreret, at

[REDACTED]

(Tabel 11).

Ved tidspunktet for interimanalyse 2 var der ikke observeret behandlingsrelaterede dødsfald ved behandling med pembrolizumab.

Medicinrådet bemærker, at selvom bivirkningerne ved behandling med pembrolizumab er velkendte og i langt de fleste tilfælde kan håndteres og/eller behandles tilfredsstillende, er det væsentligt at tage med i betragtningen,

[REDACTED]

[2], og som ved tillægsbehandling med pembrolizumab derfor vil modtage unødigt behandling.

## 2.6 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

Studiets opfølgningstid på lidt over to år er kort set i lyset af patienternes relativt gode prognose. Dog sker langt de fleste tilbagefald inden for de første 2-3 år efter operation,



hvilket gør, at RFS-data på trods heraf betragtes som relativt modent. Datagrundlaget består kun af ét studie, hvilket gør resultatet usikkert i forhold til behandlingseffekter undersøgt i flere studier. Studiet er dog et dobbeltblindet randomiseret fase III-studie med høj validitet.

Virksomheden angiver, at overlevelsedata ikke er tilgængeligt før om ca. 10 år. På nuværende tidspunkt er det bedst tilgængelige data til at vurdere effekten af adjuverende behandling med pembrolizumab data for RFS. Da korrelationen mellem forbedret RFS og forbedret overlevelse ikke er veletableret, er der usikkerhed om, i hvor høj grad effekten på RFS og DMFS kan overføres til en effekt på overlevelse.

Efter komplet resektion er der fortsat risiko for nyt tilbagefald med behov for enten yderligere kirurgi for operabel sygdom eller medicinsk behandling for ikke-operabel sygdom, og der foreligger ikke data for, hvordan en primær adjuverende medicinsk behandling har indflydelse på den sekundære tilbagefaldsrisiko.

Patienter med stadie IIB- og IIC-melanom, der har gennemgået komplet resektion, er i udgangspunktet sygdomsfri,

[REDACTED]. Dvs. at over halvdelen af patientgruppen vil modtage behandling unødigt med dertilhørende behandlingsrelaterede bivirkninger. Erfaring fra immunonkologisk behandling af metastatisk sygdom viser, at der kan være bivirkninger, specielt endokrine bivirkninger, som må anses for at være permanente. Der findes på nuværende tidspunkt ingen data, der belyser størrelsesordenen af bivirkninger, som kræver livsvarig substitutionsbehandling, hvilket betragtes som et vigtigt parameter ved vurdering af et adjuverende behandlingsregime. I KEYNOTE-716 blev det efter en median opfølgningstid på 20,5 mdr. registreret, at

[REDACTED]. Længere opfølgningstid vil vise, hvor mange af disse bivirkninger der kræver livsvarig behandling.

### 3. Sundhedsøkonomisk analyse

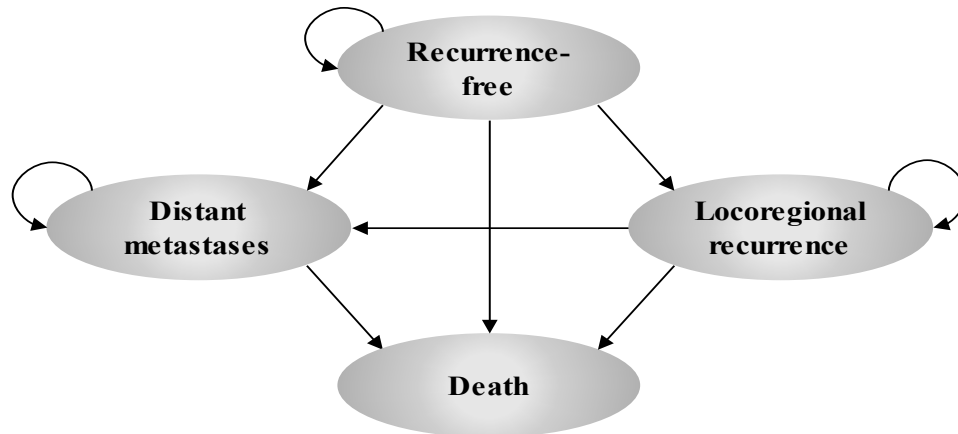
Ansøger har indsendt en cost-utility-analyse, der estimerer de inkrementelle omkostninger pr. vundet kvalitetsjusteret leveår (QALY) ved behandling med pembrolizumab sammenlignet med nuværende praksis (observation). Der er anvendt en Markov-model med en livslang tidshorisont på 41 år, da patienterne i gennemsnit var 59 år ved studiestart.

Modellen består af fire helbredstilstande:

1. Recidivfri (RF)
2. Lokoregionalt tilbagefald (LR, *locoregional recurrence*)
3. Fjernmetastaser (DM, *distant metastasis*)
4. Død



I modellen modelleres patienternes bevægelse mellem de forskellige helbredstilstande ud fra enten ekstrapolerede forløbsdata eller konstante transitionssandsynligheder. Alle patienter starter i RF-stadiet, hvorefter der er seks mulige bevægelser for patienterne som illustreret i Figur 6.



**Figur 6. Strukturen i den sundhedsøkonomiske model med fire helbredstilstande: *Recurrence-free* (RF), lokoregionalt tilbagefald (LR), fjernmetastaser (DM) og død.** I hver cyklus er det – foruden at bevæge sig til en ny helbredstilstand – muligt, at patienten bliver i den pågældende tilstand i en begrænset tidsperiode. Helbredstilstanden død er et absorberende stadie.

Ansøger anvender data fra KEYNOTE-716-studiet til at modellere bevægelserne fra RF til LR, DM og død samt fra LR og DM til død, mens ansøger primært anvender data fra KEYNOTE-006-studiet og resultaterne af en NMA til at modellere bevægelsen fra DM til død, se Tabel 12.

**Tabel 12. Bevægelser i den sundhedsøkonomiske model**

Bevægelse	Datakilde
RF → LR RF → DM RF → død	Ansøger modellerer transitionssandsynligheden for hver af de tre bevægelser vha. ekstrapoleret KEYNOTE-716-data [6]. Der tages højde for <i>competing risks</i> . Derudover anvendes mortalitetsdata for den generelle befolkning fra Danmarks Statistik til at estimere RF til død [16].
LR → DM LR → død	Ansøger modellerer transitionssandsynligheden for bevægelsen fra LR til DM med en eksponentiel fordeling <i>fittet</i> til data fra KEYNOTE-716-studiet [6]. Transitionen for LR til død antages at være lig transitionssandsynligheden for RF til død. Derudover anvendes mortalitetsdata for den generelle befolkning fra Danmarks Statistik til at estimere LR til død [16].
DM → død	Ansøger modellerer transitionssandsynligheden for bevægelsen fra DM til død for pembrolizumab med en eksponentiel fordeling <i>fittet</i> til OS-data fra KEYNOTE-006-studiet [17,18]. Til estimering af transitionssandsynligheder for andre behandlinger til metastatisk



Bevægelse	Datakilde
	melanom anvender ansøger hazard ratioer fra en NMA [19]. Derudover anvendes mortalitetsdata for den generelle befolkning fra Danmarks Statistik til at estimere DM til død [16].

### Medicinrådets vurdering af model

Ansøgers sundhedsøkonomiske model afspejler ikke sygdomsforløbet for patienter med stadie IIB- eller IIC-melanom i dansk klinisk praksis som beskrevet i afsnit 1.2. Dette skyldes bl.a., at modellen ikke tager højde for, at det på baggrund af klinisk erfaring vurderes, at en større andel patienter med lokoregionalt tilbagefald eller fjernmetastaser kan opleve at blive sekundært recidivfri efter at have gennemgået en operation og eventuel supplerende medicinsk behandling, og at en andel af disse patienter aldrig vil opleve et sekundært tilbagefald (se Figur 1). Medicinrådet har ikke kendskab til data, som viser, hvor stor en andel af patienterne med stadie IIB- eller IIC-melanom, som oplever at blive sekundært recidivfri, eller data, der demonstrerer, hvor længe de patienter, der oplever at blive sekundært recidivfri, forbliver recidivfri, inden de evt. oplever et sekundært tilbagefald. Herudover foreligger der på nuværende tidspunkt ikke data på, hvordan adjuverende behandling med pembrolizumab vil have indflydelse på risikoen for et evt. sekundært tilbagefald for denne patientgruppe. Det er Medicinrådets vurdering, at uoverensstemmelsen mellem ansøgers modelstruktur og sygdomsforløbet for danske melanom-patienter ikke kan korrigeres på nuværende tidspunkt pga. manglende data. Medicinrådet betragter derfor denne uoverensstemmelse mellem model og praksis som en generel usikkerhed ved ansøgers model.

RFS-data er relativt modent, da risikoen for tilbagefald er størst i de første par år efter operationen og falder markant fra år 5, se afsnit 1.2. Omvendt vurderer Medicinrådet, at datagrundlaget, som er anvendt til at estimere de øvrige bevægelser i modellen, er usikkert. Det skyldes, at det data, som ansøger anvender til at estimere transitionssandsynlighederne fra lokoregionalt tilbagefald til fjernmetastaser, er meget umodent pga. meget få hændelser i hver arm (4 % for pembrolizumab og 3 % for observation, se Tabel 6). Ligeledes anvender ansøger eksterne data fra KEYNOTE-006-studiet og en NMA til at estimere transitionssandsynlighederne fra fjernmetastaser til død. I disse eksterne studier indgik kun patienter med inoperabel metastatisk sygdom, altså patienter med dårligere prognose end de patienter, som har operabel metastatisk sygdom. Det er derfor usikkert, om de estimerede transitionssandsynligheder afspejler dansk klinisk praksis. Endelig foreligger der på nuværende tidspunkt ingen data for, hvordan adjuverende pembrolizumab vil påvirke effekten af de efterfølgende behandlinger.

Overlevelsedata, der er centrale for estimeringen af vundne leveår og QALY, er endnu ikke er tilgængelige fra KEYNOTE-716. I den sundhedsøkonomiske model vil en modelleret leveårs-gevinst i favør af pembrolizumabarmen derfor være baseret på antagelser om overlevelsen fremfor observeret data, idet der ikke er en veldokumenteret positiv korrelation mellem RFS og OS, se afsnit 2.4.3.





Medicinerådet vurderer, at det ikke er muligt at tilpasse ansøgers model, så de beskrevne usikkerheder belyses tilstrækkeligt. Usikkerhederne har dog kun en mindre betydning for ansøgers estimerede ICER, hvis der antages at være en positiv korrelation mellem RFS og OS. Medicinerådet vælger derfor at præsentere resultatet af ansøgers analyse, hvori kun apotekernes indkøbspris (AIP) er udskiftet med sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP, se bilag 8.2 og 8.3). Ansøgers model og antagelser vil ikke blive præsenteret yderligere, men kan ses i ansøgers ansøgning i bilaget til anbefalingen og vurderingen.

Medicinerådet gør opmærksom på, at den estimerede ICER vil øges markant, hvis der ikke antages at være en positiv korrelation mellem RFS og OS, og der herved estimeres en minimal eller ingen OS-gevinst ved behandling med adjuverende pembrolizumab.

### 3.1 Resultat af ansøgers analyse

Ved ibrugtagning af adjuverende pembrolizumab estimerer ansøgers analyse en gennemsnitlig QALY-gevinst pr. patient til 1,2 QALY (1,3 leveår), mens den gennemsnitlige inkrementelle omkostning pr. patient bliver ca. [REDACTED] DKK. Dermed bliver de inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY (ICER) ca. [REDACTED] DKK og ca. [REDACTED] DKK pr. vundet leveår. Resultaterne for ansøgers analyse er præsenteret i Tabel 13. Resultatet af ansøgers analyse skal tolkes med forbehold for alle de usikkerheder, som er fremhævet i forrige afsnit.

**Tabel 13. Resultatet af ansøgers sundhedsøkonomiske analyse, diskonterede tal**

	Pembrolizumab	Observation	Forskel
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalsomkostninger	91.768 DKK	84.126 DKK	7.642 DKK
Efterfølgende behandling	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Patientomkostninger	8.486 DKK	8.519 DKK	-34 DKK
<b>Totale omkostninger</b>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale leveår	10,8	9,6	1,3
<b>Totale QALY</b>	<b>9,8</b>	<b>8,6</b>	<b>1,2</b>

Forskel i omkostninger pr. vundet leveår	Beregnet med AIP:	294.232 DKK
	Beregnet med SAIP:	[REDACTED]
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	Beregnet med AIP:	320.865 DKK
	Beregnet med SAIP:	[REDACTED]



Som det fremgår af resultatet af ansøgers analyse i Tabel 13, er de inkrementelle omkostninger primært drevet af lægemiddelomkostningerne forbundet med adjuverende pembrolizumab behandling. Der ses en mindre besparelse i forbindelse med efterfølgende behandling for pembrolizumab, da en større andel af patienterne, der kun observeres, vil opleve et tilbagefald og samtidig vil modtage en mere omkostningstung efterfølgende behandling. QALY-gevinsten er primært drevet af, at der estimeres at være flere, som aldrig får et tilbagefald ved behandling med adjuverende pembrolizumab vs. observation, og at det antages, at denne RFS-gevinst vil resultere i en overlevelsesgevinst.

## 4. Diskussion

Medicinerådet har vurderet effekten af pembrolizumab til adjuverende behandling af voksne og unge patienter i alderen 12 år og derover med stadie IIB- eller IIC-melanom, som har fået foretaget komplet resektion.

RFS-raten ved 18 mdr. var 85,8 % i pembrolizumabarmen og 77 % i placeboarmen. HR var 0,61 (0,45-0,82). RFS-rater for komparator i KEYNOTE-716 er sammenlignelige med RFS-rater for patienter behandlet i dansk klinisk praksis.

DMFS-raten ved 24 mdr. var 88,1 % for patienterne i pembrolizumabarmen og 82,2 % i placeboarmen. HR var 0,64 (0,47-0,88). Derudover fik 9 % af patienterne med tilbagefald i pembrolizumabarmen en fjernmetastase som første tilbagefald, mens det tilsvarende tal i placeboarmen var 16 %.

Overlevelsesdata er ikke tilgængeligt før om ca. 10 år. På nuværende tidspunkt er det bedst tilgængelige data til at vurdere effekten af adjuverende behandling med pembrolizumab data for RFS og DMFS. På trods af usikkerheden om, i hvor høj grad effekten på RFS kan overføres til en effekt på overlevelse, vurderer Medicinerådet det samlede set forventeligt, at en knap 40 %'s reduktion i risikoen for tilbagefald vil betyde bedre overlevelse (se afsnit 2.4.3).

Efter komplet resektion for tilbagefald er der fortsat risiko for nyt tilbagefald med behov for enten yderligere kirurgi for operabel sygdom eller medicinsk behandling for ikke-operabel sygdom. Der foreligger ikke data for, hvordan en primær adjuverende medicinsk behandling har indflydelse på den sekundære tilbagefaldsrisiko.

Patienter med stadie IIB- og IIC-melanom, der har gennemgået komplet resektion, er i udgangspunktet sygdomsfri, og 50 % eller derover vil ikke opleve tilbagefald af deres sygdom. Dvs. at over halvdelen af patienterne vil modtage behandling unødigt med dertilhørende behandlingsrelaterede bivirkninger. Erfaring fra immunonkologisk behandling af metastatisk sygdom viser, at der kan være bivirkninger, specielt endokrine bivirkninger, som må anses for at være permanente. Der findes på nuværende tidspunkt ingen data, der belyser størrelsesordenen af endokrine bivirkninger, som kræver livsvarig substitutionsbehandling, hvilket betragtes som et vigtigt parameter ved vurdering af et adjuverende behandlingsregime.



[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]. Længere opfølgningstid vil vise, hvor mange af disse bivirkninger der kræver livsvarig behandling.

På baggrund af grundlæggende usikkerheder ved ansøgers model er der væsentlige usikkerheder forbundet med resultatet af ansøgers sundhedsøkonomiske analyse. De grundlæggende usikkerheder drejer sig bl.a. om uoverensstemmelser mellem ansøgers modelstruktur og sygdomsforløbet for danske melanom-patienter, usikkerheder i det kliniske datagrundlag, og at den modellerede leveårs-gevinst i favør af pembrolizumabarmen kun er baseret på antagelser om overlevelsen fremfor på observeret data. Usikkerhederne har en mindre betydning for ansøgers estimerede ICER, hvis der antages en vis grad af positiv korrelation mellem RFS og OS. Hvis der derimod ikke antages at være en positiv korrelation mellem RFS og OS, og der dermed estimeres minimal eller ingen OS-gevinst ved behandling med adjuverende pembrolizumab, vil den estimerede ICER øges markant.

I ansøgers analyse estimeres, at behandling med pembrolizumab giver en QALY-gevinst på 1,2 QALY (1,3 leveår), mens de inkrementelle omkostninger forbundet med behandling er ca. [REDACTED] DKK pr. patient sammenlignet med observation. Dette resulterer i en ICER på ca. [REDACTED] DKK. De inkrementelle omkostninger er primært drevet af de lægemiddelomkostninger, der er forbundet med behandling med adjuverende pembrolizumab og mindses af at ansøger estimerer at omkostningerne til efterfølgende behandlinger for observations-armen er højere end for de patienter der behandles med adjuverende pembrolizumab. QALY-gevinsten er primært drevet af, at der estimeres at være flere, som aldrig får et tilbagefald ved behandling med adjuverende pembrolizumab vs. observations-armen, og at det antages, at denne RFS-gevinst vil resultere i en overlevelsesgevinst. Denne korrelation er for nuværende usikker.



## 5. Referencer

1. Dansk Melanom Gruppe. Dansk Melanom Database - årsrapport 2020 [internet]. 2021 [citeret 11. maj 2023]. Tilgængelig fra: [https://www.melanoma.dk/assets/files/DMG\\_Aarsrapport\\_2020.pdf](https://www.melanoma.dk/assets/files/DMG_Aarsrapport_2020.pdf)
2. [Redacted]
3. Dansk Melanom Gruppe. Dansk Melanom Database - årsrapport 2021 [internet]. 2022 [citeret 11. maj 2023]. Tilgængelig fra: [https://www.melanoma.dk/assets/files/DMG\\_Aarsrapport\\_2021.pdf](https://www.melanoma.dk/assets/files/DMG_Aarsrapport_2021.pdf)
4. Dansk Melanom Gruppe. Dansk Melanom Database - årsrapport 2022. [Data on file]. 2023.
5. [Redacted]
6. Luke JJ, Rutkowski P, Queirolo P, Del Vecchio M, Mackiewicz J, Chiarion-Sileni V, et al. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy in completely resected stage IIB or IIC melanoma (KEYNOTE-716): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *The Lancet*. 2022;399(10336):1718–29.
7. Kræftens Bekæmpelse. Symptomer på modermærkekraft [internet]. [citeret 11. maj 2023]. Tilgængelig fra: <https://www.cancer.dk/modermaerkekraeft-malignt-melanom/symptomer-modermaerkekraeft/>
8. European Medicines Agency (EMA). EPAR - Assessment report - Keytruda (Pembrolizumab) [internet]. 2022 [citeret 11. maj 2023]. Tilgængelig fra: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/keytruda>
9. de Meza MM, Ismail RK, Rauwerdink D, van Not OJ, van Breeschoten J, Blokx WAM, et al. Adjuvant treatment for melanoma in clinical practice – Trial versus reality. *Eur J Cancer*. 2021;158:234–45.
10. Weber JS, Ascierto PA, Middleton MR, Hennenken D, Zoffoli R, Pieters A, et al. Indirect treatment comparison of nivolumab versus placebo as adjuvant treatment for resected melanoma. *Eur J Cancer*. 2021;158:225–33.
11. Suci S, Eggermont AMM, Lorigan P, Kirkwood JM, Markovic SN, Garbe C, et al. Relapse-Free Survival as a Surrogate for Overall Survival in the Evaluation of



Stage II–III Melanoma Adjuvant Therapy. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2018;110(1):87–96.

12. Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, Long G V., Atkinson V, Dalle S, et al. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. *New England Journal of Medicine* [internet]. 2018;NEJMoa1802357. Tilgængelig fra: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1802357>
13. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, Gogas HJ, Arance AM, Cowey CL, et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N Engl J Med*. 2017;377(19):1824–35.
14. Khattak MA, Luke JJ, Long G V., Ascierto PA, Rutkowski P, Schadendorf D, et al. Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected high-risk stage II melanoma: Health-related quality of life from the randomized phase 3 KEYNOTE-716 study. *Eur J Cancer*. 2022;176:207–17.
15. Merck Sharp & Dohme (MSD). Clinical Study Report, Keytruda (MK-3475) . [Data on file]. 2022.
16. Danmarks statistik. Danmarks statistik [internet]. [citeret 9. marts 2023]. Tilgængelig fra: <https://www.statistikbanken.dk/statbank5a/default.asp?w=1280>
17. Robert C, Schachter J, Long G V., Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(26):2521–32.
18. Schachter J, Ribas A, Long G V, Arance A, Grob J-J, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006). *The Lancet*. 2017;390(10105):1853–62.
19. Merck Sharp & Dohme (MSD). Efficacy and safety of first-line treatments for patients with advanced melanoma: systematic literature review and network meta-analysis. [Data on file]. 2021 nov.



## 6. Sammensætning af fagudvalg

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

Medicinrådets fagudvalg vedrørende modermærkekræft og non-melanom hudkræft	
Formand	Indstillet af
Marco Donia <i>Afdelingslæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Selskab for Klinisk Onkologi samt udpeget som medlem af Region Hovedstaden
Medlemmer	Udpeget af
Adam Andrzej Luczak <i>Overlæge</i>	Region Nordjylland
Henrik Schmidt <i>Overlæge</i>	Region Midtjylland
Lars Bastholt <i>Overlæge</i>	Region Syddanmark
<i>Har ikke specialet</i>	Region Sjælland
<i>Deltager ikke</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Jakob Henriksen <i>Afdelingslæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Nina Løth Mårtensson <i>Overlæge</i>	Dansk Patologiselskab
Lisbet Rosenkrantz Hölmich <i>Professor, overlæge</i>	Dansk Selskab for Plastik- og Rekonstruktionskirurgi (DSPR) og Dansk Melanom Gruppe (DMG)
Pernille Lassen* <i>Overlæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Onkologi
Bente Skøtt Rasmussen <i>Sygeplejerske</i>	Dansk Sygepleje Selskab
Henriette Tind Hasse <i>Sygeplejerske</i>	Dansk Sygepleje Selskab
Merete Schmiegelow <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
Sanne Wiingreen <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter

\*Har ikke deltaget i arbejdet med denne rapport.



## 7. Versionslog

### Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	21. juni 2023	Godkendt af Medicinrådet.



## 8. Bilag 1

### 8.1 Oversigt over EMA-godkendte pembrolizumab-indikationer

Terapeutisk indikation – monoterapi	Intervention
Melanom	<p>KEYTRUDA som monoterapi er indiceret til behandling af voksne og unge i alderen 12 år og derover med avanceret (ikke-resektabelt eller metastatisk) melanom.</p> <p>KEYTRUDA som monoterapi er indiceret til adjuverende behandling af voksne og unge i alderen 12 år og derover med stadie IIB-, IIC- eller III-melanom, som har fået foretaget komplet resektion.</p>
Ikke-småcellet lungekræft	<p>KEYTRUDA som monoterapi er indiceret til førstelinjebehandling af metastatisk ikke-småcellet lungecancer hos voksne, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med <i>tumour proportion score</i> (TPS) <math>\geq 50\%</math> uden EGFR- eller ALK-positive mutationer i tumor.</p> <p>KEYTRUDA som monoterapi er indiceret til behandling af lokalt avanceret eller metastatisk ikke-småcellet lungecancer hos voksne efter tidligere behandling med minimum én kemoterapi, og hvis tumorer udtrykker PD-L1 med TPS <math>\geq 1\%</math>. Patienter med EGFR- eller ALK-positive mutationer i tumor bør også have været i targeteret behandling inden behandling med KEYTRUDA.</p>
Klassisk Hodgkins lymfom	<p>KEYTRUDA som monoterapi er indiceret til behandling af recidiverende eller refraktært klassisk Hodgkins lymfom hos voksne og pædiatriske patienter i alderen 3 år og derover, som har oplevet svigt af autolog stamcelletransplantation (ASCT) eller har oplevet svigt efter at have fået mindst 2 forudgående behandlinger, når ASCT ikke er en behandlingsmulighed.</p>
Urotelialt karcinom	<p>KEYTRUDA som monoterapi er indiceret til behandling af lokalt avanceret eller metastatisk urotelialt karcinom hos voksne, som tidligere har fået platinbaseret kemoterapi.</p> <p>KEYTRUDA som monoterapi er indiceret til behandling af lokalt avanceret eller metastatisk urotelialt karcinom hos voksne, som er uegnede til cisplatinbaseret kemoterapi, og hvis tumorer udtrykker PD-L1 med en kombineret positiv score (CPS) <math>\geq 10</math>.</p>





Terapeutisk indikation – monoterapi	Intervention
Planocellulært hoved-hals karcinom (HNSCC)	<p>KEYTRUDA som monoterapi eller i kombination med platinbaseret kemoterapi og 5-fluorouracil (5-FU) er indiceret til førstelinjebehandling af metastatisk eller ikke-resektabelt recidiverende planocellulært hoved-hals karcinom hos voksne, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med CPS <math>\geq</math> 1.</p> <p>KEYTRUDA som monoterapi er indiceret til behandling af recidiverende eller metastatisk planocellulært hoved-hals karcinom hos voksne, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med TPS <math>\geq</math> 50 % og med sygdomsprogression under eller efter platinbaseret kemoterapi.</p>
Renalcellekarcinom	KEYTRUDA som monoterapi er indiceret til adjuverende behandling af voksne med renalcellekarcinom med øget risiko for recidiv efter nefrektomi eller efter nefrektomi og resektion af metastatiske læsioner.
Kolorektal cancer	<p>KEYTRUDA som monoterapi er indiceret til voksne med kolorektalcancer med høj mikrosatellitinstabilitet (MSI-H) eller <i>mismatch repair</i>-defekt (dMMR) i følgende <i>settings</i>:</p> <p>førstelinjebehandling af metastatisk kolorektalcancer;</p> <p>behandling af ikke-resektabel eller metastatisk kolorektalcancer efter tidligere fluoropyrimidinbaseret kombinationsbehandling.</p>
Ikke-kolorektal cancer	<p>KEYTRUDA som monoterapi er indiceret til behandling af følgende tumorer med MSI-H eller dMMR hos voksne med:</p> <p>avanceret eller recidiverende endometriecancer med sygdomsprogression under eller efter tidligere behandling med platinbaseret terapi i enhver <i>setting</i>, og som ikke er egnet til kurativ operation eller strålebehandling;</p> <p>ikke-resektabel eller metastatisk ventrikelkræft, tyndtarmskræft eller galdevejskræft med sygdomsprogression under eller efter mindst en forudgående behandling.</p>
Terapeutisk indikation - kombinationsbehandling	Intervention
Ikke-småcellet lungekræft	KEYTRUDA, i kombination med pemetrexed og platinbaseret kemoterapi, er indiceret til førstelinjebehandling af metastatisk ikke-planocellulær ikke-småcellet lungecancer hos voksne uden EGFR- eller ALK-positive mutationer i tumorer.



Terapeutisk indikation – monoterapi	Intervention
	KEYTRUDA, i kombination med carboplatin og enten paclitaxel eller nab-paclitaxel, er indiceret til førstelinjebehandling af metastatisk planocellulær ikke-småcellet lungecancer hos voksne.
Renalcellekarcinom (RCC)	KEYTRUDA, i kombination med axitinib, er indiceret til førstelinjebehandling af avanceret renalcellekarcinom hos voksne.  KEYTRUDA, i kombination med lenvatinib, er indiceret til førstelinjebehandling af avanceret renalcellekarcinom hos voksne.
Esophagus karcinom	KEYTRUDA, i kombination med platin- og fluoropyrimidinbaseret kemoterapi, er indiceret til førstelinjebehandling af lokalt avanceret ikke-resektabelt eller metastatisk karcinom i esophagus eller HER-2 negativ adenokarcinom i den gastroesophageale overgang, hos voksne, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med CPS $\geq 10$ .
TNBC	KEYTRUDA, i kombination med kemoterapi, er indiceret til behandling af lokalt recidiverende ikke-resektabel eller metastatisk triple-negativ brystkræft hos voksne, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med CPS $\geq 10$ , og som ikke har fået forudgående kemoterapi for metastatisk sygdom.
Endometrie-cancer	KEYTRUDA, i kombination med lenvatinib, er indiceret til behandling af avanceret eller recidiverende endometrie-cancer hos voksne med sygdomsprogression under eller efter tidligere behandling med platinbaseret terapi i enhver <i>setting</i> , og som ikke er egnet til kurativ operation eller strålebehandling.
Cervixcancer	KEYTRUDA, i kombination med kemoterapi med eller uden bevacizumab, er indiceret til behandling af persisterende, recidiverende eller metastatisk cervixcancer hos voksne, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med CPS $\geq 1$ .



## 8.2 Lægemiddelpriser for adjuverende behandling

Medicinrådet udskifter AIP med sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP), se Tabel 14.

**Tabel 14. Lægemiddelpriser for adjuverende behandling i den sundhedsøkonomiske analyse, sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP), marts 2023**

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	SAIP [DKK]	Kilde
Pembrolizumab	25 mg/ml	4 ml	■	Amgros

\*Denne pris er betinget af en anbefaling til denne indikation. Hvis pembrolizumab ikke anbefales til indikationen, er prisen ■ DKK.

## 8.3 Lægemiddelpriser for efterfølgende behandlinger

Medicinrådet udskifter desuden AIP med sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP), se Tabel 15.

**Tabel 15. Lægemiddelpriser for efterfølgende behandlinger i den sundhedsøkonomiske analyse, sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP), marts 2023**

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	SAIP [DKK]	Kilde
Pembrolizumab	25 mg/ml	4 ml	■*	Amgros
Ipilimumab	5 mg/ml	10 ml	■	Amgros
Ipilimumab	5 mg/ml	40 ml	■	Amgros
Nivolumab	100 mg	1 stk.	■	Amgros
Nivolumab	240 mg	1 stk.	■	Amgros
Dabrafenib	50 mg	120 stk.	■	Amgros
Dabrafenib	75 mg	120 stk.	■	Amgros
Trametinib	0,5 mg	30 stk.	■	Amgros
Trametinib	2 mg	30 stk.	■	Amgros
Encorafenib	50 mg	28 stk.	■	Amgros
Encorafenib	75 mg	42 stk.	■	Amgros
Binimetinib	15 mg	84 stk.	■	Amgros

\*Denne pris er betinget af en anbefaling til denne indikation. Hvis pembrolizumab ikke anbefales til indikationen, er prisen ■ DKK.



## 8.4 Compliance i målinger af livskvalitet

Compliance and completion for the EORTC QI-C30

Timepoint	Compliance n/N (%)		Completion n/N (%)	
	Pembrolizumab n = 483	Placebo n = 486	Pembrolizumab n = 483	Placebo n = 486
Baseline	449/482 (93.2)	459/483 (95.0)	449/483 (93.0)	459/486 (94.4)
Week 12	409/482 (84.9)	440/486 (90.5)	409/483 (84.7)	440/486 (90.5)
Week 24	384/460 (83.5)	393/469 (83.8)	384/483 (79.5)	393/486 (80.9)
Week 36	350/439 (79.7)	366/441 (83.0)	350/483 (72.5)	366/486 (75.3)
Week 48	341/409 (83.4)	368/412 (89.3)	341/483 (70.6)	368/486 (75.7)
Week 60	267/329 (81.2)	261/318 (82.1)	267/483 (55.3)	261/486 (53.7)
Week 72	211/252 (83.7)	211/245 (86.1)	211/483 (43.7)	211/486 (43.4)
Week 84	170/192 (88.5)	155/185 (83.8)	170/483 (35.2)	155/486 (31.9)
Week 96	121/140 (86.4)	131/148 (88.5)	121/483 (25.1)	131/486 (27.0)
Month 30	21/22 (95.5)	29/29 (100)	21/483 (4.3)	29/486 (6.0)

Compliance and completion for the EQ-5D-5L

Timepoint	Compliance n/N (%)		Completion n/N (%)	
	Pembrolizumab n = 483	Placebo n = 486	Pembrolizumab n = 483	Placebo n = 486
Baseline	456/482 (94.6)	466/483 (96.5)	456/483 (94.4)	466/486 (95.9)
Week 12	428/482 (87.1)	442/486 (90.9)	420/483 (87.0)	442/486 (90.9)
Week 24	395/460 (85.9)	404/469 (86.1)	395/483 (81.8)	404/486 (83.1)
Week 36	354/439 (80.6)	377/441 (85.5)	354/483 (73.3)	377/486 (77.6)
Week 48	344/409 (84.1)	371/412 (90.0)	344/483 (71.2)	371/486 (76.3)
Week 60	271/329 (82.4)	265/318 (83.3)	271/483 (56.1)	265/486 (54.5)
Week 72	214/252 (84.9)	211/245 (86.1)	214/483 (44.3)	211/486 (43.4)
Week 84	172/193 (89.1)	155/185 (83.8)	172/483 (35.6)	155/486 (31.9)
Week 96	122/141 (86.5)	131/148 (88.5)	122/483 (25.3)	131/486 (27.0)
Month 30	21/22 (95.5)	29/29 (100.0)	21/483 (4.3)	29/486 (6.0)

**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)