

Medicinrådets protokol for vurdering vedrørende pembrolizumab til behand- ling af MMR-deficient (MSI-H/dMMR) metastatisk kolorektalkræft



Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

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

Om protokollen

Protokollen beskriver, hvordan Medicinrådet vil foretage vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne. Den indeholder et eller flere kliniske spørgsmål, som den ansøgende virksomhed skal besvare i sin endelige ansøgning. Til hvert spørgsmål knytter sig en definition af patientgruppen, det lægemiddel, Medicinrådet undersøger, den behandling, Medicinrådet sammenligner med, og effektmålene. Udover de(t) kliniske spørgsmål indeholder protokollen også en beskrivelse af, hvordan litteratursøgning, -selektion og databehandling skal foregå.

Protokollen er udarbejdet med udgangspunkt i *Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser*, som du kan finde på Medicinrådets hjemmeside under siden Metoder, og den ansøgende virksomheds foreløbige ansøgning, der fortæller, hvilke data der findes for lægemidlet.

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

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	31. marts 2021
------------------	----------------

Dokumentnummer	112094
----------------	--------

Versionsnummer	1.0
----------------	-----



Indholdsfortegnelse

1.	Begreber og forkortelser	3
2.	Introduktion	5
2.1	Kolorektalkræft	5
2.2	Nuværende behandling	6
2.3	Pembrolizumab	7
3.	Kliniske spørgsmål	8
3.1	Klinisk spørgsmål 1.....	8
3.2	Effektmål	9
3.2.1	Kritiske effektmål	10
3.2.2	Vigtige effektmål	11
4.	Litteratursøgning	12
5.	Den endelige ansøgning	12
6.	Evidensens kvalitet	15
7.	Andre overvejelser	15
8.	Relation til behandlingsvejledning	16
9.	Referencer	17
10.	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	19
11.	Versionslog	21
12.	Bilag 1: Pembrolizumabs indikationer	22

© Medicinrådet, 2021
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 31. marts 2021



1. Begreber og forkortelser

dMMR	<i>Deficient mismatch repair</i>
EGFR	<i>Epidermal growth factor receptor</i>
EMA	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EORTC-QLQ-C30	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-life Questionnaire-Core 30</i>
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
EUnetHTA	<i>European Network for Health Technology Assessment</i>
FDA	<i>The Food and Drug Administration</i>
FINOSE	Finland, Norge og Sveriges samarbejde om medicinske teknologivurderinger
GRADE	System til at vurdere evidens (<i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i>)
HTA	Medicinsk teknologivurdering (<i>Health Technology Assessment</i>)
IQWiG	<i>The Institute for Quality and Efficiency in Healthcare</i>
ITT	<i>Intention to treat</i>
IV	Intravenøs
KRC	Kolorektalcancer
mKRC	Metastatisk kolorektalkræft
MKRF	Mindste klinisk relevante forskel
MSI-H	<i>Microsatellite instability-high</i>
NICE	<i>The National Institute for Health and Care Excellence</i>
OS	<i>Overall survival</i>
PD	<i>Programmed cell death</i>
PD-L	<i>Programmed cell death-ligand</i>
PFS	Progressionsfri overlevelse
PICO	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparison and Outcome</i>)
PP	<i>Per Protocol</i>
RADS	Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin



RR Relativ risiko

SMD *Standardized Mean Difference*



2. Introduktion

Protokollen er udarbejdet, fordi Medicinrådet har modtaget en foreløbig ansøgning fra MSD Danmark ApS, som ønsker, at Medicinrådet vurderer pembrolizumab (Keytruda) til førstelinjebehandling af metastatisk kolorektalkræft med høj mikrosatellitinstabilitet (MSI-H) eller mismatch repair-defekt (dMMR) hos voksne. Medicinrådet modtog den foreløbige ansøgning den 21. december 2020. Pembrolizumab blev godkendt til ovennævnte indikation i EU i januar 2021.

2.1 Kolorektalkræft

Kræft i tyk- og endetarm (kolorektalkræft herefter forkortet KRC) er en af de hyppigste kræftsygdomme i Danmark. I 2019 blev i alt 4296 diagnosticeret med KRC, heraf størstedelen med tyktarmskræft [1]. Hyppigheden stiger med alderen og ses sjældent før 40-års alderen, og de fleste tilfælde ses først efter 60 årsalderen [1]. Femårsoverlevelsen for endetarmskræft er hhv. 66 og 69 % for mænd og kvinder, mens den for tyktarmskræft er hhv. 63 og 65 % [2,3]. Årsagen til sygdommen er ofte ukendt.

Symptomerne ved KRC manifesterer sig oftest ved ændringer i afføringsmønsteret, herunder slim og blod i afføringen, anæmi samt uforklarlige almene symptomer, heriblandt væggtab, mavesmerter og svækkelse. De uspecifikke og sene symptomer medfører, at patienter først sent i sygdomsudviklingen opsøger læge. Konsekvensen heraf er, at omkring 20-30 % af patienterne allerede har metastatisk KRC (mKRC) ved diagnosetidspunktet, og yderligere 20 % udvikler mKRC inden for fem år [4]. Overlevelsen for patienter med mKRC er forbedret i takt med introduktionen af nye målrettede behandlingsformer og mere aggressiv metastasekirurgi [5].

Identifikation af prognostiske og prædiktive mutationer i tumorvævet anvendes med henblik på at planlægge og målrette behandlingen. Derfor undersøges tumorvævet for mutationer i *epidermal growth factor receptor* (EGFR)-signaleringsvejen (K-RAS, BRAF og N-RAS-mutationer) og for defekter i *mismatch repair*-systemet (dMMR), heriblandt høj mikrosatellitinstabilitet (MSI-H).

MSI-H/dMMR-fænotypen skyldes en defekt i cellens DNA mismatch repair system, som bevirker, at fejl opstået i forbindelse med DNA-syntesen ikke repareres. Akkumulering af sådanne fejl kan føre til mutationer, som repliceres og spredes hastigt ved celledeling. dMMR måles ved immunhistokemi, mens MSI-H måles ved PCR. Oftest er det tilstrækkeligt kun at måle for dMMR.

I tumorer fundet i tidlige stadier (stadie I-III) forekommer dMMR hos ca. 15 % [6], heraf er størstedelen sporadisk forekommende, og kun en mindre andel arveligt betinget. I patientgruppen med metastatisk sygdom (stadium IV) forekommer MSI-H/dMMR i 4-7 % af tumorerne. dMMR påvises oftere i tumorer, som er opstået i højre side af tyktarmen. Højresidige tumorer er forbundet med en dårligere prognose [7].

Fagudvalget anslår, at der årligt vil være omkring 100 patienter, som kandididerer til behandling med pembrolizumab. Cirka halvdelen af disse patienter udgøres af patienter,



der får stillet diagnosen mKRC. Den anden halvdel udgøres af patienter, som tidligere har fået fjernet deres tumor og efterfølgende udvikler metastaser.

Prognosen for KRC med MSI-H/dMMR er varierende, alt efter om tumor er blevet metastatisk eller ej samt mutationsstatus. Således er stadie I-III forbundet med bedre prognose end ved tumorer uden MSI-H/dMMR, ved metastatisk sygdom ses en værre prognose for patienter med dMMR/MSI-H i forhold til tumorer uden [8–10]. Prognosen for patienter med mKRC behandlet med kemoterapi, svarende til dansk klinisk praksis, er en median progressionsfri overlevelse på 4,3-9,0 måneder [6]. Fagudvalget bemærker dog, at de angivne opgørelser for progressionsfri overlevelse ikke er helt nye, hvorfor tallene er behæftet med en vis usikkerhed. Ifølge et nyligt studie af Wensink et al. 2021 er medianoverlevelsen 12,8 måneder for patienter med dMMR mKRC, som opstartes i førstelinjebehandling med systemisk terapi [11], den mediane overlevelse understøttes også af et yderligere studie af Venderbosch et al. 2014, som viser en median overlevelse på 13,6 måneder [10].

2.2 Nuværende behandling

Behandlingen af mKRC er beskrevet i kliniske retningslinjer fra Dansk Colorektal Cancer Gruppe (DCCG) [6]. Målet med behandlingen afhænger af udbredelsen af primær tumor og metastaser samt lokation af den primære tumor og dermed, hvorvidt det vurderes muligt at opnå kirurgisk fjernelse. Nedenfor beskrives kun førstelinjebehandling af mKRC, da pembrolizumab har indikation til denne linje.

Førstelinjebehandling

For alle patienter, hvor kirurgi i første omgang ikke er muligt, består førstelinjebehandlingen af kemoterapi. Formålet med behandlingen er at forlænge patienternes liv og lindre eventuelle sygdomssymptomer samt muliggøre metastasekirurgi ved tumorreduktion. I 50-60 % af tilfældene vil behandling initieres med henblik på at opnå tumorreduktion (med det formål enten at opnå kirurgisk fjernelse eller symptomlindring).

Valg af førstelinje kemoterapi til patienter med mKRC, både med og uden MSI-H/dMMR er en individuel vurdering, som afhænger af behandlingsmål, alder, almentilstand og patientpræference.

Mulighederne for behandling i førstelinje udgøres i dag af følgende kemoregimer [6]:

- To-stof kemoterapi i form af **FOLFIRI** (folinsyre, fluorouracil (5-FU), irinotecan) *eller* **FOLFOX** (folinsyre, 5-FU, oxaliplatin)
- Tre-stof kemoterapi i form af **FOLFOXIRI** (folinsyre, 5-FU, oxaliplatin og irinotecan)
- Capecitabine i kombination med oxaliplatin (**CAPOX**).

FOLFIRI samt FOLFOX anses som ligeværdige behandlingsalternativer, hvad angår deres effekt, og anses som den primære behandling af patienterne. I Danmark er der praksis for at tilbyde størstedelen af patienterne FOLFIRI i førstelinje, da oxaliplatin i FOLFOX er kendetegnet ved neurologiske bivirkninger, der kan være irreversible. Fagudvalget



vurderer, at ca. 80 % af patienterne behandles med FOLFIRI i førstelinje. Effekten af behandling vurderes hver 2. til 3. måned med CT-scanninger. Behandlingen ophøres ved sygdomsprogression, eller hvis patienten får intolerable bivirkninger af behandlingen.

Behandling med FOLFOXIRI og CAPOX anvendes kun i mindre grad. Behandling med FOLFOXIRI anses som mere aggressiv men har samtidig også flere bivirkninger. Behandlingen tilbydes kun til en mindre gruppe patienter, der har særlig god almen tilstand. CAPOX er en mindre aggressiv behandling, som bl.a. benyttes til patienter, der ikke kan tåle de øvrige kemoterapikombinationer.

Tillæg af targeteret antistofbehandling til kemoterapi

FOLFIRI, FOLFOX, FOLFOXIRI og CAPOX kan gives i kombination med targeteret antistofbehandling. Targeteret antistofbehandling kan enten være en EGFR-hæmmer (cetuximab eller panitumumab) eller angiogenesehæmmeren bevacizumab.

I førstelinje kemoterapi tillægges oftest EGFR-hæmmere til patienter, hvis tumor er K- og N-RAS-wildtype, og såfremt tumor er startet i venstre side af tyktarmen. Cirka halvdelen af patienterne med mKRC og dMMR/MSI-H er K- og N-RAS-wildtype [6,12], og en EGFR-hæmmer tillægges kemoregimet hos ca. 25 % af disse patienter.

I dansk praksis anvendes behandling med angiogenesehæmmere sædvanligvis først under andenlinje kemoterapi, medmindre patienten tilbydes enkeltstof capecitabine. I udlandet har man en større tradition for at anvende angiogenesehæmmere i førstelinjebehandling.

2.3 Pembrolizumab

Pembrolizumab, som markedsføres under handelshavnet Keytruda [13], tilhører den nye behandlingsmodalitet inden for immunterapi, som også kaldes "check-point inhibition". Pembrolizumab er et humaniseret monoklonalt antistof, der binder til overfladeproteinet programmed cell death-1 (PD-1) på immunsystemets T-celler og forhindrer binding til overfladeproteinerne programmed cell death-ligand 1 (PD-L1) og 2 (PD-L2). Binding mellem PD-1 og PD-L1 eller PD-L2 hæmmer T-cellernes respons mod kræftsygdommen. Pembrolizumab forhindrer den hæmmende PD-1-binding til PD-L1 og PD-L2. PD-L1 og PD-L2 kan være udtrykt på både tumorceller og andre celler i tumorens mikromiljø. Flere af kroppens normale væv udtrykker også PD-L1, som interagerer med PD-1 på immunceller [13].

Pembrolizumab har indikation til en række forskellige kræftformer, blandt andet modermærkekræft og lungekræft, hvoraf nogle har været vurderet af Medicinrådet (se *detaljer herom i bilag 1*).

Den aktuelle indikationsudvidelse gælder førstelinjebehandling af mKRC med MSI-H eller dMMR hos voksne. Indikationen er uafhængig af mutationsstatus.

Pembrolizumab administreres, jf. EMAs produktresumé, som monoterapi ved 30 minutters intravenøs (IV)-infusion af 200 mg hver tredje uge eller 400 mg hver sjette uge. Behandlingsvarighed er indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet [13]. I



Danmark anvender man dog som udgangspunkt pembrolizumab i vægtbaseret dosering, da farmakokinetiske data viser, at der ingen klinisk betydende forskelle er mellem fastdosering og vægtdosering [14].

3. Kliniske spørgsmål

Medicinerådet bruger kliniske spørgsmål til vurderinger af lægemidlers værdi for patienterne. Til hvert spørgsmål knytter sig en definition af patientgruppen (population), af det lægemiddel, Medicinerådet undersøger (interventionen), af den behandling, Medicinerådet sammenligner med (komparator(er)), og af effektmålene.

Det kliniske spørgsmål tager udgangspunkt i nuværende behandling af patienter med mKRC, jf. afsnit 2.2. Da bevacizumab kun sjældent anvendes i førstelinjebehandling, er denne behandling ikke inkluderet i det kliniske spørgsmål.

3.1 Klinisk spørgsmål 1

Hvilken værdi har pembrolizumab sammenlignet med FOLFIRI eller FOLFOX ± en EGFR-hæmmer til førstelinjebehandling af patienter med metastatisk kolorektalkræft, der har MSI-H/dMMR?

Population

Patienter med metastatisk kolorektalkræft, der har MSI-H/dMMR og skal modtage førstelinjebehandling for deres metastatiske kolorektalkræft.

Intervention

Pembrolizumab.

Komparator

Da indikationen på pembrolizumab er bred og derved omfatter forskellige mutationer, som har forskellige behandlingspraksis, er komparator følgende:

- FOLFIRI (5-fluorouracil (5-FU) + irinotecan) eller FOLFOX (5-fluorouracil (5-FU) + oxaliplatin), begge evt. i kombination med en EGFR-hæmmer.

Eftersom FOLFIRI og FOLFOX er ligestillede behandlingsalternativer, er det tilstrækkeligt, at ansøger sammenligner med én af de to komparatorer i den kliniske del af ansøgningen.

Dosering af lægemidlerne er, som følger:

- Fluorouracil: individuelt i henhold til produktresuméet (2400–3000 mg/m²).
- Folinisyre: 400 mg/m² hver anden uge givet iv.
- Oxaliplatin: 85 mg/m² hver anden uge givet iv.
- Irinotecan: 180 mg/ m² hver anden uge givet iv.



- EGRF-hæmmer: enten cetuximab, som gives iv. hver anden uge, initialdosis 400 mg/m², efterfølgende doser er 250 mg/m², eller panitumumab, som gives iv. Hver anden uge i en dosis af 6 mg/kg.

Effektmål

De valgte effektmål fremgår af tabel 1.

3.2 Effektmål

Medicinerådet mener, at vurderingen af lægemidlets værdi bliver bedst understøttet af de effektmål, der er nævnt i tabel 1. For hvert effektmål har Medicinerådet fastsat en mindste klinisk relevant forskel (MKRF). I det følgende afsnit argumenterer Medicinerådet for valget af effektmål og MKRF.

Tabel 1. Oversigt over valgte effektmål

Effektmål*	Vigtighed	Effektmålsgruppe**	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel
Overlevelse (OS)	Kritisk	Dødelighed/ overlevelse	Median OS	3 måneder
			Andel, som er i live efter 12 og 24 måneder	10 %-point
Livskvalitet	Kritisk	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Forskel i gennemsnitlig ændring fra baseline i EORTC-QLQ-C30	10 point
Progressionsfri overlevelse (PFS)	Vigtigt	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Median PFS	3 måneder
			Andel, som er progressionsfri efter 12 og 24 måneder	10 %-point
Bivirkninger	Vigtigt	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter, der får én eller flere grad 3-4 uønskede hændelser	5 %-point
			Kvalitativ gennemgang	-

*For alle effektmål ønsker Medicinerådet data med længst mulig opfølgningstid, medmindre andet er angivet.

**Effektmålsgruppe refererer til de væsentlighedskriterier, som Medicinerådet lægger til grund for kategoriseringen af de relative forskelle i effekt, bivirkninger eller livskvalitet.



3.2.1 Kritiske effektmål

Overlevelse

Det er afgørende for patienterne, om behandlingen forlænger deres liv, og fagudvalget vurderer derfor, at OS er et kritisk effektmål. I denne sammenhæng vurderer fagudvalget, at det er relevant at se på både median OS, samt overlevelseshraten ved 12 og 24 måneder.

Median overlevelsen

Den mediane overlevelse er cirka 13 måneder for nuværende systemiske behandling. Fagudvalget vurderer på den baggrund, at en forskel på 3 måneder i median overlevelse mellem pembrolizumab og komparator er klinisk relevant.

Overlevelseshraten

Fagudvalget ønsker samtidig at se på andelen, som er i live ved 12 og 24 måneder. Andelen i live ved 24 måneder belyser, om en gruppe af patienter opnår længerevarende effekt af behandlingen, der ligger væsentlig ud over den mediane overlevelse for patientgruppen som helhed. Overlevelseshraten ved 12 måneder er for patientgruppen estimeret til 53,8 % [11], derfor vurderer fagudvalget, at en forskel på 10 %-point er klinisk relevant.

Livskvalitet

Bevarelse af livskvalitet, trods alvorlig kræftsygdom, er et væsentligt helbredsrelateret mål for den enkelte patient, hvorfor fagudvalget anser effektmålet som kritisk.

Livskvalitet kan for kræftpatienter måles med flere forskellige instrumenter. I denne vurdering ønsker fagudvalget at vurdere livskvalitet baseret på følgende instrument: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30). EORTC QLQ-C30 består af fem funktionsskalaer, tre symptomskalaer og en global helbredsstatus. Der anvendes en scoringsskala fra 0-100. En høj score på de fem funktionsskalaer repræsenterer et højt funktionsniveau. En høj score for global helbredsstatus repræsenterer høj livskvalitet, mens en høj score på de tre symptomskalaer repræsenterer høj forekomst af symptomer/problemer. En lille ændring i livskvaliteten er defineret som 5-10 point på den globale skala, mens en moderat ændring er 10-20 point, og en stor ændring er > 20 point [15].

Fagudvalget har defineret den mindste klinisk relevante forskel som en gennemsnitlig ændring på 10 point fra baseline, da dette vil overstige grænsen for en lille ændring. Hvis der ikke foreligger data på EORTC QLQ-C30, vil fagudvalget være interesseret i at se andre data for livskvalitet. Fagudvalget vil i det tilfælde vurdere data for livskvalitet narrativt og beder ansøger indsende argumentation for mindste klinisk relevante forskelle i denne sammenhæng.



3.2.2 Vigtige effektmål

Progressionsfri overlevelse

PFS er en relevant markør i onkologiske studier, som kan bruges til at sige noget om, hvorvidt en aktuel behandling kan bremse progression af sygdommen.

I vurderingen af en førstelinjebehandling finder fagudvalget, at resultaterne for PFS ikke påvirkes af akkumulerede effekter af efterfølgende behandlinger, i modsætning til OS. PFS påvirkes derfor ikke i kliniske studier, hvor det er tilladt at foretage overkrydsning til anden aktiv behandling. PFS vurderes på den baggrund til at være et vigtigt effektmål i vurderingen af pembrolizumab til mKRC. PFS er defineret som tiden fra behandlingsstart til første dokumentation af progression i henhold til Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) v1.1 [15] eller dødsfald.

Udgangspunkt for vurderingen af PFS er en median PFS på 4-9 måneder hos patienter behandlet med kemoterapi i førstelinje [6]. Baseret på dette finder fagudvalget, at en forskel på mindst 3 måneder i median PFS og en forskel på 10 %-point i PFS-rate ved 12 og 24 måneder mellem pembrolizumab og kemoterapi er klinisk relevant.

Bivirkninger

Fagudvalget vurderer, at der for denne patientgruppe er nogen grad af tolerance for bivirkninger, og det har betydning for den enkelte patients livskvalitet og efterlevelse af behandling. Derfor vurderer fagudvalget, at effektmålet er vigtigt for vurderingen. Hvis der ikke findes opgørelser over bivirkninger, kan Medicinrådet acceptere opgørelser over uønskede hændelser.

Fagudvalget ønsker data for bivirkninger på nedenstående måleenheder:

Andel, der oplever bivirkninger

Forskellen i forekomsten af bivirkninger grad 3-4 forventes at være et udtryk for forskellen i alvorlig toksicitet mellem lægemidlerne. Fagudvalget vurderer, at mindste klinisk relevante forskel er 5 %-point, som følge af en vis tolerance blandt patienterne.

Kvalitativ gennemgang

Fagudvalget ønsker en fyldestgørende oversigt over bivirkningsprofilerne for henholdsvis pembrolizumab og komparator med det formål at foretage en kvalitativ gennemgang af disse, idet der er stor forskel på bivirkningsprofilen af henholdsvis pembrolizumab og komparator, og det kan være vanskeligt at sammenligne betydningen af de forskellige bivirkninger. Medicinrådet vil lægge vægt på den kvalitative gennemgang af bivirkninger, herunder alvorlighed, håndterbarhed og reversibilitet samt særlig vægt på de immunterapi-relaterede bivirkninger og andelen af patienter, som får behov for steroidbehandling og anden langvarig behandling. Ansøger bedes derfor bidrage med bivirkningsdata fra både de kliniske studier samt produktresuméerne for lægemidlerne.



4. Litteratursøgning

Medicinrådets vurdering af lægemidlets værdi vil i udgangspunktet være baseret på data fra fuldtekstartikler publiceret i videnskabelige, fagfællebedømte (peer-reviewed) tidsskrifter og data fra Det Europæiske Lægemiddelagenturs (EMAs) European Public Assessment Reports (EPAR). Herudover kan data fra Food and Drug Administration (FDA) og internationalt anerkendte HTA-agenturer (fx NICE, EUnetHTA, FINOSE og IQWiG) indgå i vurderingen. Hvis disse data er tilstrækkelige til at kunne vurdere lægemidlet, vil Medicinrådet som hovedregel ikke anvende andre data¹. Data skal derudover stemme overens med protokollens beskrivelser. Hvis ansøger har kendskab til upublicerede data, der kan belyse eventuelle angivne mangler, kan de indgå/indsendes, jf. Medicinrådets kriteriepapir.

Medicinrådet er i den foreløbige ansøgning blevet orienteret om, at der findes et studie, hvor pembrolizumab er sammenlignet direkte med komparator. Studiet er rapporteret i følgende publikation:

- André T et al. Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer. *N Engl J Med.* 2020 Dec 3;383(23):2207-2218 (NCT02563002)

Dette studie giver et tilstrækkeligt datagrundlag til at besvare det kliniske spørgsmål. Ansøger skal derfor ikke søge efter yderligere data men skal konsultere EMAs EPAR for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er).

5. Den endelige ansøgning

Ansøger skal bruge Medicinrådets ansøgningsskema til sin endelige ansøgning. Vær opmærksom på følgende:

Studier og resultater

- Beskriv de inkluderede studier og baselinekarakteristikken af studiepopulationerne.
- Angiv, hvilke studier/referencer der er benyttet til at besvare hvilke kliniske spørgsmål.
- Brug som udgangspunkt ansøgningsskemaet til ekstraktion af al relevant data.
- Krydstjek de ekstraherede data med de resultater, der fremgår af de relevante EPARs.
- Angiv årsager, hvis der er uoverensstemmelser mellem resultaterne fra artikler og EPARs.

¹ For yderligere detaljer se [Medicinrådets kriteriepapir om anvendelse af upublicerede data](#)



- Angiv årsager, hvis der er uoverensstemmelser i forhold til PICO (population, intervention, komparator og effektmål) mellem protokollen og studierne.
- Vurdér, hvordan uoverensstemmelserne påvirker estimerne.

Statistiske analyser

- Begrund valget af syntese metode (metaanalyse eller narrativ beskrivelse), og lad specifikke analysevalg fremgå tydeligt.
- Udfør en komparativ analyse for hvert enkelt effektmål på baggrund af de ekstraherede data.
- Hvis data for et effektmål ikke er baseret på alle deltagere i et studie, skal ansøger ikke gøre forsøg på at erstatte manglende data med en meningsfuld værdi.
- Angiv for hvert effektmål og studie, hvilken analysepopulation (fx intention to treat (ITT), per-protocol) der er anvendt.
- Angiv en sensitivitetanalyse baseret på ITT-populationen, hvis den komparative analyse ikke er baseret herpå.
- Angiv for hvert effektmål og studie, hvilken statistisk analysemetode der er anvendt.
- Basér de statistiske analyser for dikotome effektmål på den relative forskel.
- Beregn den absolutte forskel med udgangspunkt i den estimerede relative forskel for et antaget niveau på hændelsesraten i komparatorgruppen (jf. appendiks 5 i Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser).
- Foretag eventuelt en indirekte analyse, hvis der ikke foreligger direkte sammenlignende studier, og hvis intervention og komparator er sammenlignet med samme alternative komparator i separate studier. Anvend eventuelt Buchers metode for indirekte justeret sammenligning.

Metaanalyser

- Foretag en metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt, hvis der er mere end ét sammenlignende studie.
- Basér metaanalyser vedr. effektmål, hvor forskellige måleinstrumenter er brugt på tværs af de inkluderede studier, på standardized mean difference (SMD). Omregn den estimerede SMD til den foretrukne skala for effektmålet (jf. appendiks 7 i Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser).
- Udfør alene netværksmetaanalyse i de undtagelsesvisse situationer, hvor Medicinrådet specifikt beder om det i protokollen. Redegør i disse tilfælde for, i hvilken grad antagelserne om transitivitet og konsistens er opfyldt (gerne ved hjælp af passende statistiske metoder).
- Begrund for alle statistiske analyser valget mellem 'fixed effects'-modeller og 'random effects'-modeller.



- Beskriv den anvendte metode detaljeret.

Narrative analyser

- Begrund valget af syntesemetode (metaanalyse eller narrativ beskrivelse), og lad specifikke analysevalg fremgå tydeligt.
- Syntetiser data narrativt, hvis det ikke er en mulighed at udarbejde komparative analyser baseret på statistiske metoder.
- Beskriv studie- og patientkarakteristika samt resultater fra de inkluderede studier narrativt og i tabelform med angivelse af resultater pr. effektmål for både intervention og komparator(er).
- Beskriv forskelle mellem studier, og vurder, hvorvidt resultaterne er sammenlignelige.

Særlige forhold i denne protokol

Vær opmærksom på, at Medicinrådets sekretariat forbeholder sig retten til at foretage sensitivitets- og subgruppeanalyser på baggrund af studierne validitet og relevans, uanset valg af analysemetode.

Sundhedsøkonomiske analyser

En sundhedsøkonomisk ansøgning består af en sammenhængende, dynamisk sundhedsøkonomisk model og et teknisk dokument, hvor modellen og de antagelser, der er bygget ind i modellen, beskrives, og hvor ansøgers sundhedsøkonomiske analyse fremgår. Ved dynamisk forstås, at en variabel kun skal ændres ét sted for at være gennemgående for hele modellen. Anvend eventuelt Medicinrådets metodevejledning og tjekliste til sundhedsøkonomiske modeller til at teste modellens dynamik, og at modellen overholder formelle krav.

En sundhedsøkonomisk analyse er ikke et resultat, men er en bred analyse af modellens dynamik, hvilke parametre der har indflydelse på resultaterne, samt hvorfor og hvordan disse parametre indgår. Derfor skal det tekniske dokument som minimum indeholde følgende:

- Beskriv den valgte modelstruktur grundigt.
- Beskriv, hvis der er anvendt en indirekte analyse, hvordan den vil blive håndteret i den sundhedsøkonomiske analyse.
- Begrund og beskriv samtlige antagelser i modellen, og lad specifikke analysevalg fremgå tydeligt.
- Beskriv alle de inkluderede studier, argumentér for deres relevans, og beskriv, hvor og hvordan data anvendes i modellen.
- Begrund både de inkluderede og ekskluderede omkostninger.
- Beskriv, hvad der driver modellen, fx behandlingens længde eller lægemiddelomkostninger.
- Ekstrapoleret data skal beskrives.



- Udfør følsomhedsanalyser, som belyser, hvilke parametre i modellen der har størst indflydelse på resultatet.
- Argumentér for eventuelle afvigelser fra protokollen og den kliniske ansøgning.
- Budgetkonsekvensanalysen skal være dynamisk med omkostningsanalysen, uden diskontering og patientomkostninger.

6. Evidensens kvalitet

Medicinerådet anvender GRADE (Grading of Recommendations, Assessments, Development and Evaluation) til at foretage en systematisk og transparent vurdering af kvaliteten af evidensen. Evidensens kvalitet fortæller, i hvor høj grad man kan have tiltro til den evidens, Medicinerådet baserer vurderingen af lægemidlets værdi på.

7. Andre overvejelser

Medicinerådet ønsker informationer, der kan belyse en vurdering af, hvorvidt og hvordan indførelsen af den ansøgte intervention i dansk klinisk praksis vil påvirke behandlinger i efterfølgende behandlingslinjer, hvad angår type, varighed og forventet effekt. Såfremt det har betydning for de inkrementelle omkostninger mellem intervention og komparator, bedes det også afspejlet i den sundhedsøkonomiske analyse.

Ansøger bedes i den sundhedsøkonomiske analyse også gøre det muligt at ændre på andelene, som kan få targeteret antistofbehandling i kombination med kemoterapi. Derudover bedes ansøger også gøre det muligt at ændre på andelene, som får FOLFOX og FOLFIRI, således at de reelle omkostninger illustreres for komparator.

Ansøger bedes i den kliniske ansøgning opføre, hvilke patienter, opgjort på mutationstype og tidligere systemisk behandling, som fik de forskellige behandlinger i kontrolarmen af KEYNOTE-177.

Medicinerådet ønsker at forholde sig til, om der som alternativ til 200 mg pembrolizumab hver 3. uge, eller 400 mg hver 6. uge kan anvendes en vægtbaseret dosis (f.eks. 2 mg/kg hver 3. uge eller 4 mg/kg hver 6. uge). Derfor bedes ansøger fremsende eventuelle data, som kan understøtte brugen af fast versus vægtjusteret dosis. Hvis der ikke findes erfaringer/data med de forskellige doseringer hos patienter med mKRC, ønsker Medicinerådet, at ansøger fremsender data fra andre indikationer. Ansøger bedes beskrive, om de forventer, at der er forskel på at give fast eller vægtjusteret dosis for effektmålene i denne protokol samt eventuelle årsager hertil.

Fagudvalget ønsker, at ansøger redegør for, om PD-L1-ekspression kan have en betydning for respons på behandlingen, når tumor er MSI-H/dMMR.



8. Relation til behandlingsvejledning

Der findes ikke en relevant behandlingsvejledning fra Medicinrådet, men der findes en behandlingsvejledning fra Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS), men her er det faglige grundlag forældet. Medicinrådet besluttede på rådsmødet den 18. november 2020 at opdatere behandlingsvejledningen på området.



9. Referencer

1. Danish Colorectal Cancer Group (DCCG). Landsdækkende database for kræft i tyk- og endetarm, National årsrapport 2019. 2019.
2. Statistik om endetarmskræft og analkræft - Kræftens Bekæmpelse [internet]. [citeret 18. maj 2020]. Tilgængelig fra: <https://www.cancer.dk/endetarmskraeft-rektumcancer/statistik-endetarmskraeft/>
3. Statistik om kræft i tyktarmen - Kræftens Bekæmpelse [internet]. [citeret 18. maj 2020]. Tilgængelig fra: <https://www.cancer.dk/tyktarmskraeft-coloncancer/statistik-tyktarmskraeft/>
4. Dreier Christensen T, Andreas Palshof J, Ole Larsen F, Svenstrup Poulsen T, Høgdall E, Pfeiffer P, et al. Associations between primary tumor RAS, BRAF and PIK3CA mutation status and metastatic site in patients with chemo-resistant metastatic colorectal cancer. *Acta Oncol (Madr)*. 2018;57(8):1–6.
5. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, Sobrero A, Van Krieken JH, Aderka D, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer special articles *Annals of Oncology*. *Ann Oncol*. 2016;27:1386–422.
6. Qvortrup C, Østerlind K, Nørgård L, Skuladottir H, Pfeiffer P. DCCG'S nationale retningslinjer for diagnostik og behandling af kolorektalcancer: Medicinsk onkologisk behandling af metastaserende kolorektal cancer. 2018;(version 4).
7. Marcus L, Lemery SJ, Keegan P, Pazdur R. FDA approval summary: Pembrolizumab for the treatment of microsatellite instability-high solid tumors. *Clin Cancer Res*. 2019;25(13):3753–8.
8. Fujiyoshi K, Yamamoto G, Takenoya T, Takahashi A, Arai Y, Yamada M, et al. Metastatic Pattern of Stage IV Colorectal Cancer with High-Frequency Microsatellite Instability as a Prognostic Factor. *Anticancer Res*. 2017;37(1):239–47.
9. Aasebø K, Dragomir A, Sundström M, Mezheyeuski A, Edqvist PH, Eide GE, et al. Consequences of a high incidence of microsatellite instability and BRAF-mutated tumors: A population-based cohort of metastatic colorectal cancer patients. *Cancer Med*. 2019;8(7):3623–35.
10. Venderbosch S, Nagtegaal ID, Maughan TS, Smith CG, Cheadle JP, Fisher D, et al. Mismatch repair status and BRAF mutation status in metastatic colorectal cancer patients: A pooled analysis of the CAIRO, CAIRO2, COIN, and FOCUS studies. *Clin Cancer Res*. 2014;20(20):5322–30.
11. Wensink GE et al. Survival of patients with deficient mismatch repair metastatic colorectal cancer in the pre-immunotherapy era. *Br J Cancer*. 2021;124:399–406.
12. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin. Baggrundsnotat for medicinsk 1. og 2. linjebehandling af patienter med metastaserende kolorektalkræft. 2016.
13. European Medicines Agency. Produktresumé, pembrolizumab. 2021;1–174.
14. Freshwater T, Kondic A, Ahamadi M, Li CH, de Greef R, de Alwis D, et al.



Evaluation of dosing strategy for pembrolizumab for oncology indications. *J Immunother Cancer*. 2017;5(1):1–9.

15. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009;45(2):228–47.



10. Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende tyk- og endetarmskræft

Sammensætning af fagudvalg	
Formand	Indstillet af
Lone Nørgård Petersen <i>Overlæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber
Medlemmer	Udpeget af
René Olesen <i>Overlæge</i>	Region Nordjylland
Anders Kindberg Boysen <i>Overlæge</i>	Region Midtjylland
Torben Frøstrup Hansen <i>Overlæge</i>	Region Syddanmark
Lars Simon Reiter <i>Overlæge</i>	Region Sjælland
Jacob Hagen Vasehus Schou <i>Konstitueret overlæge</i>	Region Hovedstaden
Gabor Liposits <i>Overlæge</i>	Dansk Colorectal Cancer gruppe
Anita Grant <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
Jette Lyngholm <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
Philip Hojrizi <i>Farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
David Peick Sonne <i>Afdelingslæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi



Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet

Dampfærgevej 27-29, 3.th.

2100 København Ø

+45 70 10 36 00

medicinraadet@medicinraadet.dk



11. Versionslog

Versionslog		
Version	Dato	Ændring
1.0	31. marts 2021	Godkendt af Medicinrådet



12. Bilag 1: Pembrolizumabs indikationer

- Som monoterapi ved fremskredent (inoperabelt eller metastatisk) melanom hos voksne.
- Som monoterapi ved adjuverende behandling af voksne med stadie III-melanom og lymfeknudeinvolvering, som har fået foretaget komplet resektion.
- Som monoterapi ved førstelinjebehandling af metastatisk NSCLC hos voksne, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med tumor proportion score (TPS) ≥ 50 % uden EGFR- eller ALK-positive mutationer i tumor.
- I kombination med pemetrexed og platinbaseret kemoterapi ved førstelinjebehandling af metastatisk ikke-planocellulær NSCLC hos voksne uden EGFR- eller ALK-positive mutationer i tumorer.
- I kombination med carboplatin og enten paclitaxel eller nab-paclitaxel ved førstelinjebehandling af metastatisk planocellulær ikke-småcellet lungekræft hos voksne.
- Som monoterapi til behandling af lokalt fremskredent eller metastatisk NSCLC hos voksne efter tidligere behandling med minimum én kemoterapi, og hvis tumorer udtrykker PD-L1 med TPS ≥ 1 %. Patienter med EGFR- eller ALK-positive mutationer i tumor bør også have været i targeteret behandling inden behandling med pembrolizumab.
- Som monoterapi ved behandling af recidiverende eller refraktært klassisk Hodgkins lymfom (cHL) hos voksne, som har oplevet svigt af autolog stamcelletransplantation (ASCT) og svigt af behandling med brentuximab vedotin (BV), eller som er uegnede til transplantation og har oplevet svigt af behandling med BV.
- Som monoterapi ved behandling af lokalt fremskredent eller metastatisk urotelialt karcinom hos voksne, som tidligere har fået platinbaseret kemoterapi.
- Som monoterapi ved behandling af lokalt fremskredent eller metastatisk urotelialt karcinom hos voksne, som er uegnede til cisplatinbaseret kemoterapi, og hvis tumorer udtrykker PD-L1 med en kombineret positiv score (CPS) ≥ 10 .
- Som monoterapi eller i kombination med platinbaseret kemoterapi og 5-fluorouracil ved førstelinjebehandling af metastatisk eller inoperabelt recidiverende planocellulært hoved-hals karcinom hos voksne, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med CPS ≥ 1 .
- Som monoterapi ved behandling af recidiverende eller metastatisk hoved-hals karcinom hos voksne, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med TPS ≥ 50 % og med sygdomsprogression under eller efter platinbaseret kemoterapi.
- I kombination med axitinib er indiceret til førstelinjebehandling af fremskredent renalcellekarcinom (RCC) hos voksne.