

Medicinrådets anbefaling
vedr. pembrolizumab i
kombination med
kemoterapi med eller uden
bevacizumab til levetids-
forlængende behandling af
livmoderhalskræft, hvis
tumorer udtrykker PD-L1

CPS \geq 1

Anbef



Dokumentoplysninger

Godkendt 23. august 2023

Ikrafttrædelsesdato 23. august 2023

Dokumentnummer 177474

Versionsnummer 1.0

Sagsoplysninger

Lægemiddel Pembrolizumab (Keytruda)

Indikation 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

Lægemiddelfirma MSD

ATC-kode L01XC18

Sagsbehandling

Anmodning modtaget fra ansøger 29. marts 2022

Fyldestgørende ansøgning modtaget (dag 0) 9. maj 2023

Udkast til rapport sendt til Amgros og virksomheden 16. juni 2023

Rådets anbefaling 23. august 2023

Sagsbehandlingstid 106 dage

Fagudvalg Fagudvalget vedrørende gynækologisk kræft



Anbefaling

Medicinerådet anbefaler pembrolizumab i kombination med kemoterapi med eller uden bevacizumab til behandling af patienter med uhelbredelig livmoderhalskræft og PD-L1 CPS \geq 1.

Medicinerådet vurderer, at behandlingen kan forlænge patienternes levetid sammenlignet med kemoterapi (+/- bevacizumab) alene, som er den behandling, patienterne får i dag. Behandlingen er dog forbundet med en højere forekomst af bivirkninger.

Omkostningerne til behandlingen er højere end nuværende standardbehandling. Medicinerådet vurderer dog samlet set, at omkostningerne til behandlingen er rimelige i forhold til den dokumenterede effekt. Medicinerådet anbefaler, at pembrolizumab gives i vægtbaseret dosering i op til to år.



Opsummering

Om Medicinrådets vurdering

Medicinrådet har vurderet pembrolizumab i kombination med kemoterapi +/- bevacizumab til behandling af patienter med ikke-kurabel livmoderhalskræft (cervixcancer).

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

Livmoderhalskræft

Livmoderhalskræft (cervixcancer) diagnosticeres hos ca. 350-400 nye tilfælde pr. år. Incidensen er faldende som konsekvens af screeningsprogrammer, hvis formål er at identificere celleforandringer og/eller tidlige sygdomsstadier. Den primære årsag til livmoderhalskræft er infektion med human papillomavirus (HPV), som kan forårsage celleforandringer i livmoderhalsen, der potentielt kan udvikle sig til kræft. Incidensen af cervixcancer er størst blandt kvinder i aldersgruppen 30-45 år [1]. Prognosen er stadieafhængig, patienternes 5-årsoverlevelsesrate spænder fra ca. 85 % for stadie I-IIa, til ca. 18 % ved metastatisk sygdom [2]. I Danmark er der ca. 30 patienter/årligt med ikke-kurabel cervixcancer i god almentilstand, og hvis tumorer udtrykker PD-L1 med CPS ≥ 1 , som kandidater til levetidsforlængende behandling med pembrolizumab i kombination med kemoterapi +/- bevacizumab.

Pembrolizumab

Pembrolizumab i kombination med kemoterapi (bestående af paclitaxel og cis- eller carboplatin i op til 6 serier) +/- bevacizumab (frem til progression eller uacceptabel toksicitet) har indikation til behandling af patienter med persisterende, recidiverende eller metastatisk cervixcancer med PD-L1 CPS ≥ 1 . Pembrolizumab er en immunchekpoint-hæmmer bestående af et humant monoklonalt antistof. Pembrolizumab gives indtil progression, uacceptabel toksicitet eller -i maksimalt to år. Pembrolizumab administreres i.v. enten ved fast dosis (200 mg/hver 3. uge eller 400 mg/hver 6. uge) eller vægtbaseret (2 mg/hver 3. uge eller 4 mg/hver 6. uge). Heraf er vægtbaseret dosering mest almindeligt i dansk klinisk praksis.

Nuværende behandling i Danmark

Størstedelen af patienter med livmoderhalskræft kan tilbydes kurativt intenderet behandling. For de patienter med ikke-kurabel persisterende, recidiverende eller metastatisk cervixcancer, som er i god almen tilstand består behandlingen i dansk klinisk praksis i paclitaxel og cisplatin i op til 6 serier (med mulighed for forlængelse) +/- bevacizumab (frem til progression eller uacceptabel toksicitet). I de tilfælde, hvor patienter ikke tåler cisplatin, tilbydes carboplatin i stedet.



Effekt og sikkerhed

Medicinerådets vurdering af pembrolizumab i kombination med kemoterapi +/- bevacizumab (PEM + CT) er baseret på KEYNOTE-826, som er et placebokontrolleret, multicenter fase III-studie, der undersøger effekt og sikkerhed af PEM + CT vs. placebo i kombination med kemoterapi +/- bevacizumab (PBO + CT). Patienterne i KEYNOTE-826 havde alle persisterende, recidiverende eller metastatisk cervixcancer og var i god almentilstand (performance status 0-1). Vurderingen tager udgangspunkt i subpopulationen, som havde PD-L1 CPS ≥ 1 , hvilket udgør ca. 90 % af den samlede patientpopulation fra KEYNOTE-826. Effektestimaterne der er opgjort i vurderingen og som indgår i den sundhedsøkonomiske analyse er baseret på data-cut d. 3. maj 2021. Siden er effektestimaterne bekræftet med data opgjort ved data-cut 3. oktober 2022 præsenteret ved ASCO, juni 2023 [3].

Efter en median opfølgningstid på 22 måneder (range 15,1-29,4 måneder) var den mediane samlede overlevelse på for PEM + CT ikke nået [19,8; NR] mens den for PBO + CT var på 16,3 [14,5; 19,4] måneder (HR: 0,64 [95 % CI: 0,50; 0,81]). Den progressionsfri overlevelse var for PEM + CT på median 10,4 [9,7; 12,3] måneder mens den for PBO + CT var 8,2 [6,3; 8,5] måneder (HR: 0,62 [95 % CI: 0,50; 0,77]). 12-måneders OS-raterne var 75 % vs. 63 %, og 24-måneders raterne 53 % vs. 42 % for hhv. PEM + CT vs. PBO + CT. For PFS var 12-måneders raterne 75 % vs. 63 %, og 24-måneders raterne på 53 % vs. 42 % for hhv. PEM + CT vs. PBO + CT. I den seneste opgørelse præsenteret ved ASCO med en median opfølgningstid på 39,1 måneder var den mediane OS for PEM + CT 28,6 måneder vs. 16,5 måneder for PBO + CT (HR 0,60 [95 % CI: 0,49; 0,74]).

Helbredsrelateret livskvalitet blev i KEYNOTE-826 evalueret ved spørgeskemaerne EORTC QLQ-C30 og EQ-5D-VAS i den del af patientpopulationen, som har modtaget minimum en dosis studiemedicin (APaT-populationen). Der var ikke statistisk signifikante forskelle på den helbredsrelaterede livskvalitet mellem behandlingsarmene PEM + CT vs. PBO + CT.

I APaT-populationen oplevede samtlige patienter (99,3-99,4 %) en eller flere uønskede hændelser (uanset årsag). Dog var andelen af patienter, der oplevede behandlingsrelaterede uønskede hændelser højere for behandlingsarmen PEM + CT (30,3 %) vs. PBO + CT (23,0 %). Der var ligeledes flere patienter, som ophørte behandling som følge af uønskede hændelser i behandlingsarmen PEM + CT (37,5 %) vs. PBO + CT (26,5 %).

Omkostningseffektivitet

Ansøger har indsendt en cost-utility analyse til at estimere omkostningseffektiviteten af PEM + CT sammenlignet med CT (kemoterapi og evt. bevacizumab). Den sundhedsøkonomiske analyse er baseret på en semi-Markov model og tager udgangspunkt i data fra studiet KEYNOTE-826. Analysen er baseret på KEYNOTE-826 data for progressionsfri overlevelse (PFS), tid til progression (TTP) og post-progressions overlevelse (PPS). Der benyttes ikke data for samlet overlevelse (OS), da ansøger vurderer, at OS-data er for umodent, og derfor forudsiges OS på baggrund af de øvrige effekt-data (TTP, PFS, PPS).



Medicinrådet har efterspurgt en partitioned survival model, hvor PFS og OS-data ekstrapoleres direkte, da Medicinrådet ikke vurderer, at det er entydigt bedre at modellere OS indirekte i en semi-Markov model fremfor at ekstrapolere OS-data direkte i en partitioned survival model. Ansøger har dog afvist at eftersende en partitioned survival model, hvilket betragtes som en usikkerhed for vurderingen af andelen af langtidsoverlevende. Ved det nyligt offentliggjorte data fra data-cut oktober 2022 er median OS nået, men ansøger har ikke ønsket at opdatere modellen med det nye data.

I Medicinrådets hovedanalyse estimeres den gennemsnitlige QALY-gevinst pr. patient til 0,7 QALY (0,8 leveår), mens de inkrementelle omkostninger pr. patient er ca. [REDACTED] DKK. Dermed bliver de inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY (ICER) ca. [REDACTED] DKK. Resultaterne af Medicinrådets hovedanalyse er præsenteret i Tabel 1. QALY-gevinsten er drevet af, at det estimeres, at PEM + CT forlænger patienternes overlevelse, sammenlignet med nuværende standardbehandling. Derudover udskyder PEM + CT patienternes tid til progression, samtidig med at patienternes livskvalitet er højere præ-progression end post-progression for både PEM + CT og CT.

Medicinrådets følsomhedsanalyser viser, at det særligt er usikkerhed omkring størrelsen af QALY-gevinsten, som er udslagsgivende for usikkerheden på ICERen. Usikkerheden forbundet med QALY-gevinsten er drevet af, at der er stor usikkerhed forbundet med at ekstrapolere studiedata, hvor det særligt er usikkerheden omkring, hvor mange langtidsoverlevende, der vil leve med progressionsfri sygdom, som er udslagsgivende. Der er ikke en væsentlig usikkerhed forbundet med at estimere de inkrementelle omkostninger. De inkrementelle omkostninger er drevet af lægemiddelomkostningerne for pembrolizumab, hvor den gennemsnitlige behandlingsvarighed i KEYNOTE-826 var 13,6 måneder.

Tabel 1. Resultatet af Medicinrådets sundhedsøkonomiske hovedanalyse, diskonterede tal

	Pembrolizumab + kemoterapi +/- bevacizumab	Kemoterapi +/- bevacizumab	Forskel
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale leveår	2,8	1,9	0,83
Totale QALY	2,1	1,5	0,66
Forskel i omkostninger pr. vundet leveår		Beregnet med AIP: 660.170 DKK	Beregnet med SAIP: [REDACTED]
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)		Beregnet med AIP: 838.159 DKK	Beregnet med SAIP: [REDACTED]

Budgetkonsekvenser

Medicinrådet vurderer, at budgetkonsekvenserne for regionerne ved anbefaling af PEM + CT som mulig standardbehandling til kræft i cervix vil være ca. [REDACTED] DKK i år 5.



Når analysen er udført med AIP, er budgetkonsekvenserne 15,4 mio. DKK. Dette estimat er baseret på et patientoptag på 28 nye patienter årligt.



Indholdsfortegnelse

1.	Baggrund	12
1.1	Om vurderingen	12
1.2	Livmoderhalskræft	12
1.3	Pembrolizumab i kombination med kemoterapi med eller uden bevacizumab	13
1.4	Nuværende behandling	14
2.	Effekt og sikkerhed	15
2.1	Litteratursøgning.....	15
2.2	Kliniske studier.....	17
2.2.1	KEYNOTE-826	18
2.3	Population, intervention, komparator og effektmål.....	19
2.3.1	Population.....	19
2.3.2	Intervention	21
2.3.3	Komparator	22
2.3.4	Effektmål	23
2.4	Sammenligning af effekt	23
2.4.1	Analysemetode for sammenligning af effekt.....	23
2.4.2	Oversigt over effektestimater	24
2.4.3	Samlet overlevelse	25
2.4.4	Progressionsfri overlevelse	26
2.4.5	Helbredsrelateret livskvalitet.....	27
2.5	Sammenligning af sikkerhed	28
3.	Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed	31
4.	Sundhedsøkonomisk analyse.....	31
4.1	Analyseperspektiv.....	32
4.2	Model.....	32
4.3	Ekstrapolering af PFS, TTP og PPS	35
4.3.1	Resultat af valgte ekstrapoleringer: Fordeling af patienter på stadier hen over modellens tidshorisont	36
4.3.2	Valg af ekstrapoleringer for hvert endemål (PFS, TTP og OS).....	38
4.4	Behandlingsvarigheder	44
4.5	Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet.....	45
4.6	Omkostninger	48
4.6.1	Lægemedelomkostninger	48
4.6.2	Administrationsomkostninger	50
4.6.3	Monitoreringsomkostninger	50
4.6.4	Bivirkningsomkostninger	51
4.6.5	Efterfølgende behandlinger	52



4.6.6	Patientomkostninger	54
4.6.7	Omkostninger til PD-L1 test	54
4.7	Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse	54
4.8	Resultater	55
4.8.1	Resultat af Medicinrådets hovedanalyse	55
4.8.2	Medicinrådets følsomhedsanalyser	56
5.	Budgetkonsekvenser	58
5.1	Estimat af patientantal og markedsandel	58
5.2	Resultat af budgetkonsekvensanalysen	59
6.	Diskussion	59
7.	Referencer	61
8.	Sammensætning af fagudvalg	63
9.	Versionslog	64
10.	Bilag	65
10.1	Samlet overlevelse og progressionsfri overlevelse for PD-L1 CPS <1	65
10.2	Samlet overlevelse og progressionsfri overlevelse stratificeret efter om patienterne har fået bevacizumab i tillæg til kemoterapi	66
10.3	Uønskede hændelser med potentiel immunologisk ætiologi	69
10.4	Tid til Progression (TTP)	70
10.5	Post progression overlevelse (PPS)	71
10.6	Probabilistisk følsomhedsanalyse - inkluderede variable	72



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.

Se fagudvalgets sammensætning på side 63.



Begreber og forkortelser

AIP	Apotekernes indkøbspris
APaT	Patientpopulationen fra KEYNOTE 826, som har modtaget mindst 1 dosis studiemedicin (<i>all patients as-treated</i>)
AUC	<i>Area under curve</i>
BICR	Blændet centralt review (<i>Blinded independent central review</i>)
CI	Konfidens interval (<i>Confidence interval</i>)
CPS	<i>Combined positive score</i>
CTCAE	<i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
DCGC	Dansk Gynækologiske Cancer Gruppe
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
HPV:	Human papilloma virus
HR:	<i>Hazard ratio</i>
HRQoL	Helbredsrelateret livskvalitet
ICER:	Inkrementelle omkostninger pr. vunden QALY (<i>Incremental cost-effectiveness ratio</i>)
IgG 4	Immunoglobulin G4
ITT:	<i>Intention to treat</i>
i.v.	Intravenøst
LVSI	Karbaneinvasion (<i>Lymph-vascular space invasion</i>)
NR:	Not reached
OR:	<i>Odds ratio</i>
OS:	Samlet overlevelse (<i>Overall survival</i>)
PBO + CT	KEYNOTE 826 behandlingsarm med placebo i kombination med kemoterapi +/- bevacizumab
PD-1	<i>Programmed death-1</i> (en celleoverflade receptor)



PD-L1	<i>Programmed death-ligand 1</i> (ligand til PD-1 receptoren)
PEM + CT	KEYNOTE 826 behandlingsarm med pembrolizumab i kombination med kemoterapi +/- bevacizumab
PFS:	Progressionsfri overlevelse
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)
PP:	<i>Per Protocol</i>
PPS	Post progression stadie
RCT:	Randomiseret kontrolleret studie (<i>Randomised Controlled Trial</i>)
RR:	Relativ risiko
SAIP	Sygehusapotekernes indkøbspris
SMD:	<i>Standardized Mean Difference</i>
TTP	Tid til progression
QALY:	Kvalitetsjusterede leveår (<i>Quality adjusted life years</i>)
VEGF	<i>Vascular endothelial growth factor</i>



1. Baggrund

1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har vurderet pembrolizumab i kombination med kemoterapi +/- bevacizumab (PEM + CT) til levetidsforlængende behandling af persisterende (ved persisterende forstås vedvarende sygdom efter forsøg på kurativ intenderet behandling), metastatisk eller recidiverende livmoderhalskræft, hvis tumorer udtrykker PD-L1 CPS \geq 1.

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

MSD fik markedsføringstilladelse til indikationen i Europa den 24. april 2022.

Vurderingen er baseret på dokumentation indsendt af MSD. Denne rapport er udarbejdet i et samarbejde mellem Medicinrådets sekretariat, Medicinrådets fagudvalg vedrørende gynækologisk kræft og Rådet. Det er alene Rådet, der kan beslutte, om lægemidlet skal anbefales som standardbehandling.

1.2 Livmoderhalskræft

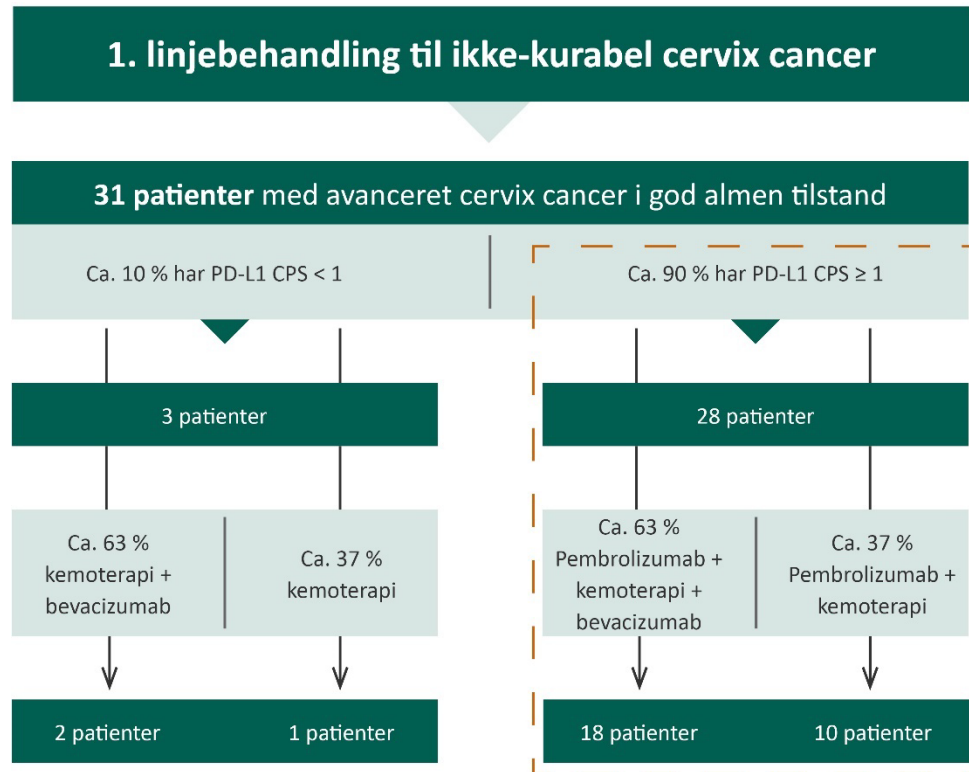
Livmoderhalskræft, også kendt som cervixcancer, diagnosticeres hos ca. 350-400 nye tilfælde pr. år og har en samlet prævalens på ca. 9.000 patienter (2019) [4]. Den primære årsag til livmoderhalskræft er eksponering for human papillomavirus (HPV), som kan forårsage celleforandringer i livmoderhalsen, der potentielt udvikler sig til kræft. Den største risikofaktor er eksponeringen af HPV-virus. Yderligere risikofaktorer er svækket immunsystem herunder rygning eller immunsupprimerende medicin (fx som led i organtransplantation) [5].

Incidensen af cervixcancer er faldende som resultat af et mangeårigt screeningsprogram, hvis formål er tidlig opsporing af forstadier inden udvikling af manifest cancer. Dette fald i incidensen har dog været stagnerende i de senere år formentlig pga. utilstrækkelig tilslutning til screeningsprogrammet. Der er dog forventning om, at systematisk vaccination mod HPV vil give anledning til et yderligere fald i incidensen om 10-15 år. Incidensen er størst blandt kvinder i aldersgrupperne 30-45 år [1].

Der findes ikke nogen egentlige opgørelser for de patienter med persisterende, metastatisk eller tilbagevendende cervixcancer, som ikke kan tilbydes et kurativt intenderet forløb med operation og stråleterapi, og som i dag tilbydes levetidsforlængende behandling. Ansøger estimerer, at der i Danmark er omkring 28 patienter årligt, der er i god almentilstand, og som kandidater til behandling med PEM + CT (se Figur 1). Det stemmer med den kliniske erfaring, hvor der vurderes at være ca. 5-10 patienter pr. center i Danmark årligt, der er i tilstrækkelig god almentilstand til at kandidere til indikationen. Det vides dog ikke præcist, hvor stor en andel af de danske patienter, der har PD-L1 CPS \geq 1 eller kandidater til tillæg af bevacizumab. Der tages



derfor udgangspunkt i studiepopulationen KEYNOTE-826, hvor ca. 90 % havde PD-L1 CPS ≥ 1 og 63 % fik bevacizumab, idet der ikke er indikationer for, at det forholder sig væsentligt anderledes med patienterne i en dansk kontekst.



Figur 1. Estimat af det forventede årlige antal patienter med ikke kurabelt persisterende, recidiverende eller metastatisk cervixcancer, som er i god almen tilstand og kandiderer til interventionen pembrolizumab + kemoterapi +/- bevacizumab (illustreret ved den røde stiplede linje). Der findes ingen præcise opgørelser for hverken antallet af patienter eller andelen, der kandiderer til bevacizumab, og som har PD-L1 CPS ≥ 1 i en dansk kontekst. Estimatet er derfor baseret på ansøgers skøn, som inddrager studiedata fra KEYNOTE-826.

1.3 Pembrolizumab i kombination med kemoterapi med eller uden bevacizumab

Pembrolizumab (Keytruda) er en immuncheckpoint-hæmmer bestående af et humant immunoglobulin G4 (IgG4) monoklonalt antistof. Virkningsmekanismen består i, at antistoffet binder sig til og blokerer receptoren kaldet programmeret celledød-1 (PD-1), der findes på immunsystemets T-celler. Ved at blokere PD-1 forhindrer pembrolizumab kræften i at afbryde disse immuncellers aktivitet, og derved øges immunforsvarets evne til at dræbe kræftcellerne [3].



Ifølge EMAs produktresumé administreres pembrolizumab som intravenøs infusion på enten 200 mg hver 3. uge eller 400 mg hver 6. uge administreret over 30 minutter. Dog anvendes pembrolizumab i dansk klinisk praksis hovedsageligt ved vægtbaseret dosering, idet dosis dermed kan reduceres for en del af patienterne uden at kompromittere effekten [6]. Denne indikation forventes at blive doseret ved 2 mg/kg hver 3. uge, så længe der gives kemoterapi +/- bevacizumab (som doseres hver 3. uge) og derefter som 4 mg/kg hver 6. uge. Pembrolizumab seponeres ved sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet og efter maksimalt 2-års behandling.

Bevacizumab (ATC-kode: L01FG01) er et monoklonalt antistof, der hæmmer angiogenesisen via binding til *vascular endothelial growth factor* (VEGF). Dette hæmmer dannelsen af nye blodkar i tumoren og normaliserer de eksisterende blodkar, hvorved tumorvæksten hæmmes [7]. Bevacizumab er bl.a. indiceret til kombinationsbehandling med cis- eller carboplatin i kombination med paclitaxel til ikke-kurabel persisterende/recidiverende/metastatisk cervixcancer [8]. Tillægget af bevacizumab er forbundet med en længere overlevelse [9] men også en højere risiko for hypertension (> 10 %) og perforation af hulorgan, inklusiv gastrointestinale-fistler (10 %), hvoraf fistelrisikoen var størst for tidligere bestrålede patienter [8]. Der derfor krav til patientens sygdom og komorbiditet i forhold til at anvende bevacizumab. Ved behandling gives intravenøst 15 mg/kg hver 3. uge indtil sygdomsprogression eller toksicitet.

Platinholdig kemoterapi bestående af cisplatin (ATC-kode: L01XA1) eller carboplatin (ATC-kode: L01XA02) er velkendte og velafprøvede kemoterapeutika, som er brugt i cancerbehandling i en lang årrække. Begge hæmmer DNA-syntesen ved at forårsage tværgående forbindelser mellem DNA-strengene. Begge gives intravenøst hver 3. uge, doseringen er 50 mg/m² for cisplatin og *area under curve* (AUC5) for carboplatin. Administreres normalt i op til 6 serier (i få tilfælde fortsætter behandlingen udover de 6 serier op til 9 serier), dog med mulighed for fortsættelse, såfremt der fortsat er gavn af behandlingen, og der ikke er symptomer på væsentlig toksicitet.

Paclitaxel (ATC-kode: L01CD01) er ligesom cis- og carboplatin et velafprøvet kemoterapeutikum, der i vid udstrækning anvendes som standardbehandling til cervixcancer i kombination med platinholdig kemoterapi [10,11]. Det er et antimittotika, som hæmmer tumorvækst ved at blokere for celledeling. Administrationen er intravenøs og doseringen er 175 mg/m² hver 3. uge. Normalt i op til 6 serier (i få tilfælde fortsættes behandlingen op til 9 serier).

1.4 Nuværende behandling

I Danmark behandles cervixcancer på de tre afdelinger; Rigshospitalet, Odense Universitetshospital og Aarhus Universitetshospital. De tre afdelinger har multidisciplinære teams, der samarbejder omkring udredning og behandling. Dansk Gynækologiske Cancer Gruppe (DGCG) har beskrevet de kliniske retningslinjer for den onkologiske behandling af cervixcancer herunder patienter med ikke-kurabel persisterende, recidiverende, metastatisk sygdom.



Patienter i stadium I-IIA kan som oftest håndteres alene med operation og har en god prognose med en forventet 5-års overlevelse > 85 % [2]. Omkring 10-15 % har en dårligere prognose pga. subklinisk lymfeknudespredning, tumorstørrelse og karakteristika som karbaneinvasion (LVSI) samt involvering af omkringliggende væv. Disse patienter tilbydes postoperativ (kemo) strålebehandling og evt. brachyterapi (som er stråleterapi, hvor strålekilden indføres i behandlingsområdet) [12]. Kurativ intenderet operation i kombination med stråleterapi er også mulig for patienter med lokalavanceret sygdom (stadium IIB-IVA) med en forventet 5-års overlevelse på 75 % for stadium IIB og faldende gradvist til 50 % for stadium IVA [13] og kun 18 % [95 % CI: 11-26] på stadium IVB [14]. De fleste patienter diagnosticeret ved stadie I-IVA vil blive tilbudt operation i kombination med stråleterapi. Det gælder også enkelte patienter med stadium IVB-sygdom (oligometastatisk sygdom) men dog med væsentlig dårligere overlevelse. Hovedparten af patienter med primær metastatisk sygdom (stadium IVB) vil dog blive behandlet med levetidsforlængende kemoterapi alene [12].

Patienter med lokalt recidiv efter operation kan behandles med kurativ intenderet (kemo) strålebehandling og brachyterapi med relativ god prognose [15]. Salvage-kirurgi som behandling af loco-regional recidiv efter strålebehandling er også en mulighed for udvalgte patienter [12]. De fleste patienter med persisterende sygdom eller recidiv efter primær behandling vil dog ikke være kandidater til fornyet kurativ intenderet behandling og vil blive tilbudt kemoterapi (+/- bevacizumab), såfremt alder, komorbiditet og almentilstand tillader dette.

Behandlingsstrategien er ens for henholdsvis persisterende, recidiverende eller metastatisk cervixcancer og på tværs af de mest udbredte histologiske subtyper, planocellulært- og adenokarcinom [8]. Standardbehandlingen til ikke-kurabel persisterende/recidiverende/metastatisk cervixcancer er cis- eller carboplatin i kombination med paclitaxel +/- bevacizumab [8]. Efter progression er behandlingsmulighederne begrænsende. Patienter, som fortsat er i god almen tilstand, vil komme i betragtning til behandling med topotecan eller carboplatin.

2. Effekt og sikkerhed

2.1 Litteratursøgning

Ansøger angiver, at KEYNOTE 826-studiet på nuværende tidspunkt er det eneste studie, hvori der er en direkte sammenligning mellem PEM + CT vs. placebo + kemoterapi med eller uden bevacizumab (PBO + CT) som 1. linjebehandling for den ansøgte indikation. Der er derfor ikke foretaget en systematisk søgning efter dokumentation for effekt og sikkerhed, da søgningen ikke forventes at tilvejebringe yderligere relevant dokumentation for sammenligningen.



Foruden KEYNOTE-826 [16] indgår indikationens EPAR [17] i vurderingen. Studier, som er anvendt til estimering af omkostninger og helbredsrelateret livskvalitet (HRQoL), beskrives under afsnittene for den sundhedsøkonomiske analyse.



2.2 Kliniske studier

Medicinerådet har baseret vurderingen af effekt og sikkerhed for intervention og komparator på studiet KEYNOTE-826:

Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Effekt mål	Anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
KEYNOTE-826 [NCT03635567] [16]	Patienter med persisterende, recidiverende eller metastatisk cervixcancer, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med CPS \geq 1, som ikke er kandidater til kurativ intenderet behandling	Pembrolizumab + kemoterapi med eller uden bevacizumab	Placebo + kemoterapi med eller uden bevacizumab	Samlet overlevelse, progressionsfri overlevelse, sikkerhed og helbredsrelateret livskvalitet	Ekstrapolering af progressionsfri overlevelse (PFS), tid til progression (TTP), post progressionsoverlevelse (PPS). OS estimeres indirekte. EQ-5D-5L-data på livskvalitet. Sikkerhedsdata på bivirkninger.



2.2.1 KEYNOTE-826

KEYNOTE-826 er et randomiseret, dobbelt-blindet, multicenter fase 3-studie for patienter med ikke kurabel, persisterende, tilbagevendende eller metastatisk cancer. Inklusionskriterierne var alder over 18 år, ikke tidligere behandling med systemisk kemoterapi (stråleterapi var tilladt), performance score 0-1 evalueret efter Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) kriterierne, målbar sygdom (efter RECIST 1.1 kriterierne) og en tumorvævsprøve tilgængelig til PD-L1-bestemmelse. Blandt eksklusionskriterierne var tidligere systemisk behandling med kemoterapi, CNS-metastaser og nedsat organfunktion (målt på blodværdier).

Patienter blev rekrutteret fra i alt 151 sites fordelt på 19 lande imellem november 2018 til januar 2020. I alt blev 617 patienter randomiseret 1:1 til behandling med enten PEM + CT (n = 308) eller PBO + CT (n = 309). Patienter blev stratificeret efter, om de havde metastatisk sygdom (ja/nej), PD-L1-score (< 1 vs. 1 til < 10 vs. ≥ 10) og planlagt bevacizumab behandling (ja/nej). PD-L1 blev evalueret ved assayet IHC 22C3 (Agilent Technologies) og opgjort ved combined positive score (CPS). Af den samlede patientpopulation havde 548 PD-L1 CPS ≥ 1, hvoraf 273 var i armen med PEM + CT og 275 i armen med PBO + CT. Vurderingen er baseret på den første interim-analyse med data cut-off den 3. maj 2021 og en median opfølgningstid på 22 måneder (range 15,1-29,4 måneder). Tumor blev ved billeddiagnostik evalueret hver 9. uge fra uge 9 og frem til uge 54, derefter hver 12. uge.

Uønskede hændelser blev opgjort efter *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.0*. EQ-5D-5L VAS blev anvendt som mål for helbredsrelateret livskvalitet (på en skala fra 0-100) forud for behandling fra serie 1-14 og derefter hver 2. serie. De to primære effektmål var samlet overlevelse og progressionsfri overlevelse evalueret i klinikken efter RECIST 1.1. De sekundære effektmål bestod af komplet respons, og 12-måneders raten for progressionsfri overlevelse og progressionsfri overlevelse evalueret ved et blændet centralt review (BICR) og sikkerhed. Eksplorative effektmål bestod af tid til forværring i EQ-5D-5L VAS og andelen af patienter med forbedret eller stabil EQ-5D-5L. Herunder blev forværring i EQ-5D-5L defineret som en ændring på mindst 10-point fra baseline. [16]



2.3 Population, intervention, komparator og effektmål

Tabel 2. Oversigt over PICO i ansøgningen og Medicinrådets vurdering heraf

	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt sundhedsøkonomisk analyse
Population	Patienter med persisterende, recidiverende eller metastatisk (P/R/M) cervixcancer, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med CPS \geq 1, som ikke er kandidater til kurativ intenderet behandling. Denne gruppe af patienter udgør en subgruppe på 548 patienter ud af de 617 patienter inkluderet i KEYNOTE-826	Populationen vurderes at være sammenlignelig med patienterne i dansk klinisk praksis.	Den sundhedsøkonomiske analyse tager udgangspunkt i den samme population som i sammenligningen af klinisk effekt og sikkerhed
Intervention	Pembrolizumab + kemoterapi med eller uden bevacizumab (PEM + CT)	I dansk klinisk praksis doseres pembrolizumab som udgangspunkt vægtbaseret fremfor fast dosis. Det er dog tidligere vist at være uden betydning for effekt og sikkerhed.	Samme intervention. Omkostningerne tager dog udgangspunkt i vægtbaseret dosering af pembrolizumab.
Komparator	Placebo +kemoterapi med eller uden bevacizumab (PBO + CT)	Den inkluderede komparator svarer til nuværende standardbehandling i dansk klinisk praksis.	Samme komparator.
Effektmål	Samlet overlevelse, progressionsfri overlevelse, helbredsrelateret livskvalitet og sikkerhed	De inkluderede effektmål indgår i Medicinrådets vurdering af lægemidlets effekt og sikkerhed.	Progressionsfri overlevelse, tid til progression, post progressionsoverlevelse. Samlet overlevelse estimeres indirekte.

2.3.1 Population

Patientkarakteristika ved baseline fra KEYNOTE-826 [16] fremgår af Tabel 3 fordelt på de to behandlingsarme. De forskellige karakteristika er ensartet fordelt på de to behandlingsarme. Der ses en lidt større andel af patienter med persisterende eller recidiverende sygdom med fjernmetastaser i PEM + CT (64,6 %) vs. PBO + CT (57,9 %).



Der ses derudover en højere andel af adenokarcinomer i armen med PBO + CT (27,2 %) vs. PEM + CT (18,2 %).

Tabel 3. Patientkarakteristika ved baseline for KEYNOTE-826 fordelt på de to behandlingsarme: Pembrolizumab + kemoterapi med eller uden bevacizumab (PEM + CT) og placebo + kemoterapi med eller uden bevacizumab (PBO + CT). [16]

Karakteristika, n (%)	PEM+CT N = 308	PBO+CT N = 309
Alder, median (range), år	51 (25-82)	50 (22-79)
≥ 65 år	48 (15,6)	52 (16,8)
Race		
Kaukasisk	170 (55,2)	190 (61,5)
Ikke kaukasisk	138 (44,8)	119 (38,5)
ECOG Performance Status		
0	178 (57,8)	170 (55,0)
1	128 (41,6)	139 (45,0)
Sygdomsstatus ved inklusion		
Metastatisk	58 (18,8)	64 (20,7)
Persisterende eller tilbagevendende with distale metastaser	199 (64,6)	179 (57,9)
Persisterende eller tilbagevendende uden distale metastaser	51 (16,6)	66 (21,4)
Histologisk type		
Adenokarcinom	56 (18,2)	84 (27,2)
Adenoskvamøs karcinom	15 (4,9)	14 (4,5)
Planocellulær karcinom	235 (76,3)	211 (68,3)
PD-L1 Status combined positive score (CPS)		
<1	35 (11,4)	34 (11,0)
1 til < 10	115 (37,3)	116 (37,5)
10 ≤	158 (51,3)	159 (51,5)
Tidligere behandling		
Kemostråleterapi og kirurgi	49 (15,9)	56 (18,1)
Stråleterapi og kirurgi	22 (7,1)	23 (7,4)
Kun kemostråleterapi	125 (40,6)	118 (38,2)
Kun stråleterapi	31 (10,1)	24 (7,8)
Kun kirurgi	23 (7,5)	24 (7,8)
Ingen	58 (18,8)	64 (20,7)
Bevacizumab i studiet		
Ja	196 (63,6)	193 (62,5)
Nej	112 (36,4)	116 (37,5)



Medicinerådets vurdering af population

Medicinerådet vurderer, at de opgjorte patientkarakteristika overordnet er ligeligt fordelt på de to behandlingsarme. Den numerisk større andel af patienter med persisterende eller recidiverende sygdom med fjerne metastaser i PEM + CT (64,6 %) vs. PBO + CT (57,9 %) vurderes ikke at være til fordel for interventionsgruppen. Der er en højere andel af adenokarcinomer i PBO + CT (27,2 %) vs. PEM + CT (18,2 %). Ifølge DGCG's årsrapport er 5-års overlevelsen dog sammenlignelig for adenokarcinomer vs. planocellulære karcinomer. Derudover er der god overensstemmelse med patientpopulationen i KEYNOTE-826 og patienterne i dansk klinisk praksis. PD-L1 måles endnu ikke rutinemæssigt i dansk klinisk praksis, så det vides ikke, om andelen med PD-L1 CPS ≥ 1 er repræsentativt for danske patienter.

2.3.2 Intervention

Den ansøgte indikation svarer til den anvendte intervention PEM + CT i KEYNOTE-826 [16], dvs. pembrolizumab i kombination med kemoterapi +/- bevacizumab. I KEYNOTE-826 bestod kemoterapi af cis- eller carboplatin i kombination med paclitaxel som udgangspunkt i op til 6 serier (med mulighed for flere serier). Pembrolizumab blev givet indtil progression eller uacceptabel toksicitet i op til 35 serier. Alle lægemidlerne i behandlingskombinationen blev givet intravenøst hver 3. uge (svarende til maksimalt 2 år). Doseringen fremgår af Tabel 4.

Tabel 4. Dosering af pembrolizumab + kemoterapi +/- bevacizumab baseret på data fra KEYNOTE-826. Alle behandlinger gives intravenøst hver 3. uge til progression eller uacceptabel toksicitet i op til 35 serier [16].

Pembrolizumab + kemoterapi +/- bevacizumab i KEYNOTE-826		Dansk klinisk praksis
Lægemiddel:	Dosis:	
Pembrolizumab	200 mg i.v. hver 3. uge i op til 35 serier	2 mg/kg i.v. hver 3. uge eller 4 mg/kg i.v. hver 6. uge
Platinbaseret kemoterapi	Cisplatin: 50 mg/m ² (anvendt til ca. 20 %) Eller carboplatin AUC 5 (anvendt til ca. 80 %) Begge doseres i.v. hver 3. uge. I op til 6 serier*	Som udgangspunkt anvendes cisplatin: 50 mg/m ² i.v. hver 3. uge. I op til 6 serier*
Paclitaxel	175 mg/m ² i.v. hver 3. uge. I op til 6 serier*	Som i KEYNOTE-826



**Pembrolizumab +
kemoterapi +/-
bevacizumab i KEYNOTE-826**

Dansk klinisk praksis

Bevacizumab (til de, som tåler det)	15 mg/kg i.v. hver 3. uge. Til progression eller uønsket toksicitet	Som i KEYNOTE-826
-------------------------------------	---------------------------------------------------------------------	-------------------

*I sjældne tilfælde, såfremt patienten fortæstter med at tåle og respondere på behandlingen, er der mulighed for forlængelse, både i KEYNOTE-826 (efter aftale med sponsor) og i dansk klinisk praksis.

Medicinrådets vurdering af intervention

I KEYNOTE-826 gives pembrolizumab i en fast dosering på 200 mg, mens man i dansk klinisk praksis forventer at tage udgangspunkt i en vægtbaseret dosering på 2 mg/kg hver 3. uge. Derudover er der god overensstemmelse mellem interventionen i KEYNOTE-826 og den forventede kliniske praksis, såfremt interventionen tages i brug i en dansk kontekst.

I KEYNOTE-826 er det op til de lokale retningslinjer, om der vælges cis- eller carboplatin. Fordelingen er således, at ca. 20 % behandles med cisplatin og ca. 80 % med carboplatin [17]. Til forskel for KEYNOTE-826 er cisplatin i dansk klinisk praksis førstevalget for platinholdig kemoterapi til størstedelen af patienter med persisterende, recidiverende eller metastatisk cancer i cervix. Det skyldes, at de fleste studier anvender cisplatin. Vurderingen i dansk klinisk praksis er, at der endnu ikke er tilstrækkelig evidens for, at carboplatin skulle være effektuæssigt ligeværdig med cisplatin til behandling af cervixcancer. Derudover er bevacizumab ved EMA kun godkendt i kombination med paclitaxel og cisplatin. Bevacizumab i kombination med paclitaxel og carboplatin betragtes dog som et acceptabelt alternativ især til patienter, som ikke tåler cisplatin [17]. Cisplatin har den ulempe, at det er mere nyretoksisk end carboplatin, og administrationen af cisplatin besværliggøres ved, at patienten samtidigt skal hydreres, hvilket ikke er nødvendigt med carboplatin [18,19]. Denne forskel i fordeling mellem cis- og carboplatin i KEYNOTE-826 sammenlignet med dansk klinisk praksis forventes at være uden væsentlig betydning for overførbareheden af resultaterne fra KEYNOTE-826 [19] og gælder derudover både interventionsarmen og komparator.

Det findes ikke opgørelser på hvor stor en andel i klinisk praksis, der bliver tilbudt bevacizumab. Det forventes dog at være nogenlunde overensstemmelse med KEYNOTE 826 med en andel på ca. 60-65 %.

2.3.3 Komparator

Komparator i KEYNOTE-826 bestod i cis- eller carboplatin i kombination med paclitaxel +/- bevacizumab. Alle lægemidlerne i behandlingskombinationen blev givet intravenøst hver 3. uge indtil progression eller uacceptabel toksicitet i op til 35 serier. Doseringerne for hvert lægemiddel fremgår ligesom for interventionen af Tabel 4.



Medicinrådets vurdering af komparator

Som nævnt under vurderingen af interventionen er doseringen af kemoterapi og bevacizumab i god overensstemmelse med dansk klinisk praksis for denne type patienter. Dog med den forskel, at cisplatin i højere grad anvendes frem for carboplatin i dansk klinisk praksis.

2.3.4 Effektmål

Til sammenligningen af effekten PEM + CT og PBO + CT har virksomheden indsendt data for effektmålene samlet overlevelse og progressionsfri overlevelse samt sikkerhed opgjort ved behandlingsophør grundet uønskede hændelser og antal hændelser grad ≥ 3 . Derudover har virksomheden indsendt oversigter over hændelsestyper og graden af alvorlighed. Uønskede hændelser er registreret og graderet, jf. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)*.

Virksomheden har indsendt data for helbredsrelateret livskvalitet målt ved EORTC QLQ-C30, EQ-5D-5L og EQ-5D-VAS. Virksomheden har anvendt EQ-5D-5L i kombination med danske præferencevægte til den sundhedsøkonomiske analyse.

Medicinrådets vurdering af effektmål

Medicinrådet har ingen bemærkninger til de inkluderede effektmål.

2.4 Sammenligning af effekt

2.4.1 Analysemetode for sammenligning af effekt

Ansøgers valg af analysemetode

Ansøgers analyse tager udgangspunkt i resultaterne fra KEYNOTE-826, der indeholder en direkte sammenligning mellem PEM + CT-armen vs. PBO + CT-armen og er for samlet overlevelse og progressionsfri overlevelse opgjort for patienterne med PD-L1 CPS ≥ 1 . Data for den samlede overlevelse og progressionsfri overlevelse for alle patienter uanset PD-L1 status fremgår af den tilhørende EPAR [17] og er anført i bilag 10.1. Uønskede hændelser og helbredsrelateret livskvalitet er opgjort for patienter, der har fået mindst én dosis af intervention eller komparator uanset PD-L1 status. Oversigten over typen af uønsket hændelser er stratificeret efter, hvorvidt patienterne har modtaget bevacizumab i tillæg til kemoterapi. Overlevelseskurverne med tilsvarende stratificering for +/- bevacizumab kan findes i EPAR [17] og er indsat i bilag 10.2. Kaplan Meier-estimer er udarbejdet for den samlede overlevelse og for progressionsfri overlevelse. Hazard ratios (HR) og 95 % konfidensintervaller (CI) er estimeret ved Cox Proportional Hazards regressionsanalyser. Medmindre andet er anført, er det resultater fra KEYNOTE-826-studiet for patienterne med PD-L1 CPS ≥ 1 , som opgives i følgende afsnit vedrørende effekt og sikkerhed. Effektestimerne, som indgår i vurderingen, er fra KEYNOTE-826 opgjort ved data cut-off den 3. maj 2021 med en median opfølgningstid på 22 måneder (range 15,1-29,4), data er opsummeret i Tabel 5. Resultaterne er siden blevet fulgt op i et abstract af Monk et al. med data-cut fra den 3. oktober 2022 præsenteret ved ASCO i juni 2023. De seneste opdaterede data omfatter PFS og OS med en median opfølgning på



39,1 måneder [3]. Effektestimaterne fra data-cut 3. oktober 2022 er indsat i Tabel 6. Den mediane OS er nået for PEM + CT i de opdaterede data og er på 28,6 måneder vs. 16,5 måneder for PBO + CT. Den relative forskel ændrer sig ikke væsentligt for OS og PFS. I data-cut fra 3. maj 2021 er HR for OS 0,64 [95 % CI: 0,50; 0,81] og for PFS 0,62 [95 % CI: 0,50; 0,77] (se Tabel 5), mens de opdaterede data fra data-cut den 3. oktober 2022 viser en HR på 0,60 [95 % CI: 0,49; 0,74] for OS og 0,58 [95 % CI: 0,47; 0,71] for PFS (se Tabel 6).

Medicinerådets vurdering af analysemetode

Medicinerådet bemærker, at det ville være at foretrække, at vurderingen var baseret på de data, som netop er præsenteret ved ASCO med en længere opfølgningstid fra data-cut 3. oktober 2022. Der er dog god overensstemmelse mellem effektestimaterne fra data-cut den 3. maj 2021, som indgår i indeværende vurdering. Det vurderes, at de nye data ikke leder til væsentlige ændringer, og at ansøgers indsendte materiale derfor kan ligge til grund for vurderingen.

2.4.2 Oversigt over effektestimater

Tabel 5. Oversigt over effektestimater fra KEYNOTE-826 som indgår i vurderingen med data-cut den 3. maj 2021

Effekt mål	PEM + CT	PBO + CT	Forskel
OS, median, måneder [95 % CI]	NR [19,8; NR]	16,3 [14,5; 19,4]	HR: 0,64 [0,50; 0,81]
OS rate, ved 12 måneder, % [95 % CI]	75,3 [69,7; 80,0]	63,1 [57,0; 68,5]	Absolut forskel: 12,2
OS rate, ved 24 måneder, % [95 % CI]	53,0 [46,0; 59,4]	41,7 [34,9; 48,2]	Absolut forskel: 11,3
PFS, median, måneder [95 % CI]	10,4 [9,7; 12,3]	8,2 [6,3; 8,5]	HR: 0,62 [0,50; 0,77]
PFS-rate ved 12 måneder, % [95 % CI]	45,5 [39,2; 51,5]	34,1 [28,3; 40,7]	Absolut forskel: 11,4
PFS-rate ved 24 måneder, % [95 % CI]	33,1 [25,7; 40,0]	14,0 [7,7; 22,3]	Absolut forskel: 19,1



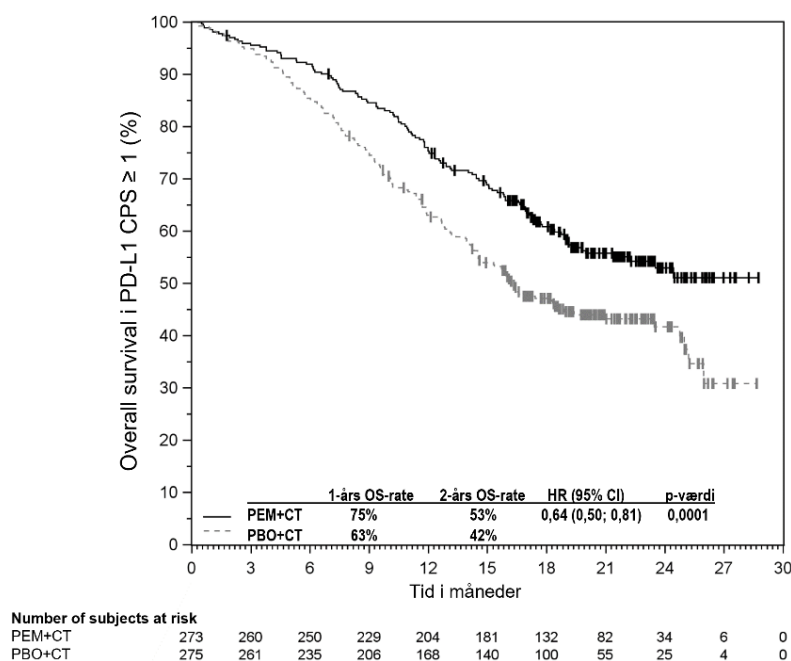
Tabel 6. Opdaterede data præsenteret ved ASCO juni 2023 fra KEYNOTE-826 med data-cut den 3. oktober 2022 for patientpopulationen med PD-L1CPS ≥ 1 [3]*

Effekt mål	PEM + CT	PBO + CT	Forskel
OS, median, måneder [95 % CI]	28,6	16,5	HR 0,60 [95 % CI: 0,49; 0,74]
PFS, median, måneder [95 % CI]	10,5	8,2	HR: 0,58 [0,47; 0,71]

*Indgår ikke i den videre vurdering eller sundhedsøkonomiske analyse

2.4.3 Samlet overlevelse

Ansøger har indsendt data for den samlede overlevelse for subpopulationen af patienter med PD-L1 CPS ≥ 1 . Den mediane samlede overlevelse var for PEM + CT-armen NR [95 % CI: 19,8; NR]. For PBO + CT-armen var den mediane OS 16,3 måneder [95 % CI: 14,5; 19,4]. Hazard-ratioen for PEM + CT sammenlignet med PBO + CT var 0,64 [95 % CI: 0,50; 0,81]. 12- og 24-måneders overlevelseshastighederne var på hhv. 75 % og 53 % for PEM + CT vs. 63 % og 42 % for PBO + CT. Data for den samlede overlevelse fremgår af Tabel 4 og Kaplan-Meier-kurven for den samlede overlevelse fremgår af Figur 2. Det fremgår endvidere af Colombo et al., at OS-events blev registreret for 49,6 % af subpopulationen med PD-L1 CPS ≥ 1 .



Figur 2. KM-kurve for OS i PD-L1 CPS ≥ 1 for (sort) PEM+CT og (grå) PBO+CT. Data cut-off er 3. maj 2021 med median opfølgningstid på 22,0 måneder (range 15,1-29,4) [16].

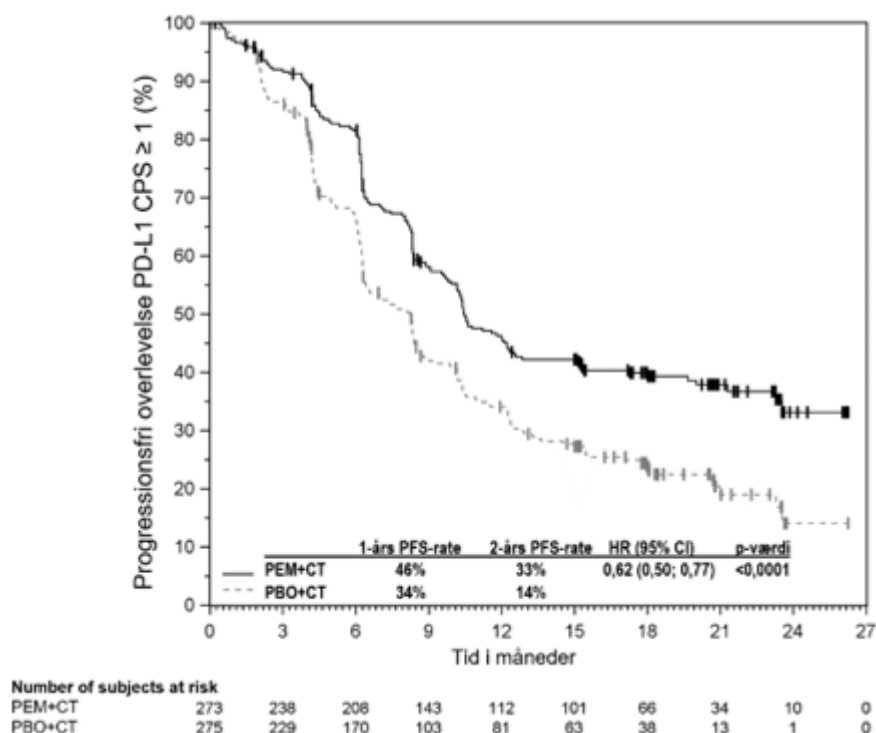


Medicinerådets vurdering af den samlede overlevelse

PEM + CT øger den samlede overlevelse sammenlignet med PBO + CT for patienter med PD-L1 CPS ≥ 1 . Der er tidlig separation for Kaplan-Meier-kurverne mellem PEM + CT vs. PBO + CT (se Figur 2). Det vurderes, at der er god overensstemmelse mellem resultaterne for PBO + CT for den samlede overlevelse og erfaringen fra dansk klinisk praksis.

2.4.4 Progressionsfri overlevelse

Ansøger har indsendt data for progressionsfri overlevelse for subpopulationen af patienter med PD-L1 CPS ≥ 1 . Den mediane progressionsfri overlevelse var for PEM + CT-armen 10,4 [95 % CI: 9,7; 12,3] måneder. For PBO + CT-armen var den mediane progressionsfri overlevelse på 8,2 [95 % CI: 6,3; 8,5] måneder. Forskellen på PEM + CT og PBO + CT var således på median 2,2 måneder og med en HR på 0,62 [95 % CI: 0,50; 0,77]. 12- og 24-måneders raterne for den progressionsfri overlevelse var på hhv. 46 % og 33 % for PEM + CT vs. 34 % og 14 % for PBO + CT, som det fremgår Tabel 5 og Kaplan-Meier-kurven for den progressionsfrie overlevelse, som fremgår af Figur 3. Det fremgår endvidere af publikationen af Colombo et al., at PFS-events blev registreret for 64,8 % af patienterne i subpopulationen med PD-L1 CPS ≥ 1 .



Figur 3. KM-kurve for PFS i PD-L1 CPS ≥ 1 for (sort) PEM+CT og (grå) PBO+CT. Data cut-off er 3. maj 2021 med median opfølgningstid på 22,0 måneder (range 15,1-29,4) [16].

Medicinerådets vurdering af progressionsfri overlevelse

PEM + CT øger den progressionsfri overlevelse sammenlignet med PBO + CT for patienter med PD-L1 CPS ≥ 1 (HR: 0,62 [95 % CI: 0,50; 0,77]). 12- og 24 måneders PFS-raterne viser



at hhv. 12- og 19 %-point flere patienter i PEM + CT-armen er progressionsfri og i live sammenlignet med PBO + CT-armen. Det bemærkes, at der er god overensstemmelse mellem resultaterne for den progressionsfri overlevelse for PBO + CT og erfaringen med denne type patienter i dansk klinisk praksis.

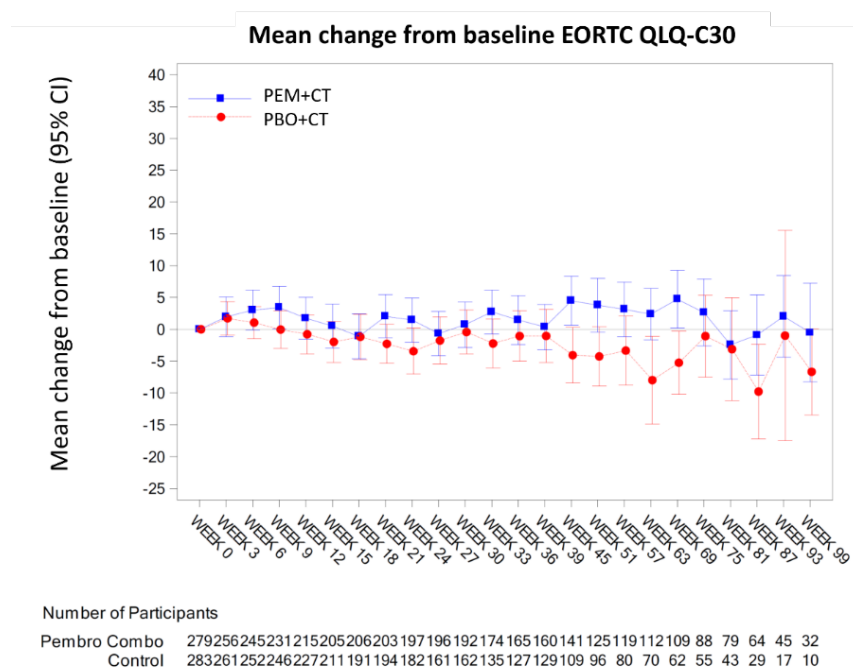
2.4.5 Helbredsrelateret livskvalitet

Helbredsrelateret livskvalitet er i KEYNOTE-826 evalueret ved i EORTC QLQ-C30 *global health status score* og EQ-5D-5L. Ansøger har indsendt data for patientpopulationen, som har modtaget minimum en dosis (*all patients as treated, APaT-population*) af intervention eller komparator. Data er siden publiceret af Monk et al. [20].

EORTC QLQ-C30 *global health status score*

EORTC QLQ-C30 blev opgjort som den gennemsnitlige ændring fra baseline (før første behandling) på dag 1 i hver behandlingscyklus under serie 1-14. Dernæst hver 2. behandlingscyklus til afsluttet behandling og ved *safety follow-up*. Data er angivet som least squares (LS) means, hvilket er forskel i gruppens middelværdi sammenlignet med baseline og efter justering for kovariater.

Figur 4. EORTC QLQ-C30 ændring fra baseline i LS means. Data cut-off 3. maj 2021 viser ændringen i LS-mean fra baseline for PEM + CT (blå) vs. PBO + CT (rød). Der var ingen signifikant forskel mellem grupperne på noget tidspunkt.



Figur 4. EORTC QLQ-C30 ændring fra baseline i LS-means. Data cut-off 3. maj 2021.

5Q-5D-5L visual analogue scale (VAS)

For 5Q-5D-5L definerer ansøger det primære analysetidspunkt til at være uge 21, som fremgår af Tabel 6. Her var der fortsat en responsrate på minimum 60 %. Resultaterne blev inddelt i kategorierne forbedret, stabil og forværret efter følgende kriterier:



1. Forbedret, defineret ved > 10-points forbedring fra baseline og bekræftet ved næstkommende opfølgningstidspunkt.
2. Stabil, defineret ved > 10-points forbedring fra baseline eller < 10-points forbedring eller forværring, som ved næstkommende opfølgning blev bekræftet som en < 10-point ændring.
3. Forværring, defineret ved > 10-points forværring sammenlignet med baseline.

De overordnede resultater for EQ-5D-5L VAS-analysen viser en

højere andel med forbedret/stabil livskvalitet i PEM + CT () vs. PBO + CT ()

Table 7. Improvement/stability rate for EQ-5D-5L VAS score. Data cut-off 3. maj 2021

	Forbedret	Stabil	Forbedret eller stabil	Forværret	Andet	Ikke evalueret
PEM+CT						
% [95% CI]						
N=290						
PBO+CT						
% [95% CI]						
N=297						

Medicinerådets vurdering af helbredsrelateret livskvalitet

I sammenligning af PEM + CT og PBO + CT blev der ikke påvist klinisk relevante forskelle i livskvalitet mål. Dette var tilfældet både for livskvalitet målt med EORTC QLQ C30 samt EQ-VAS.

Der er ikke noget, som taler for, at behandling med PEM + CT påvirker patienternes livskvalitet negativt set i forhold til behandling med PBO + CT. Der var en trend mod, at PEM + CT scorede numerisk lidt højere end PBO + CT, om end dette ikke var tilstrækkeligt robust til at kunne drage en konklusion. I den sundhedsøkonomiske analyse antages det, at patienternes livskvalitet er ens, uanset om de behandles med PEM + CT eller PBO + CT, se afsnit 4.5

2.5 Sammenligning af sikkerhed

Uønskede hændelser blev opgjort for APaT-patientpopulationen uanset PD-L1-status svarende til 307 patienter i PEM + CT-armen og 309 patienter i PBO + CT-armen. Ansøger har valgt at opgøre sikkerhedsdata for APaT-populationen, idet PD-L1 status ikke forventes at have indflydelse på typerne eller frekvensen af uønskede hændelser. Ansøger fremhæver, at behandlingsvarigheden var længere for PEM + CT-armen, hvor gennemsnittet var 10,0 (range 0,0-26,9) måneder eller 14 serier sammenlignet med PBO



+ CT, hvor behandlingsvarigheden var på 7,7 (range 0,0-27,4) måneder eller 11 serier i gennemsnit. Forskelle i behandlingsvarighed kan have betydning for antal og type af uønskede hændelser. Der var > 99 % af patienterne, som fik ≥ 1 uønsket hændelse (uanset årsag og grad) i begge behandlingsgrupper. Af de alvorlige bivirkninger fik 30,3 % en behandlingskrævende alvorlig uønsket hændelse i PEM + CT-armen mod 23,0 % i PBO + CT-armen. Det blev rapporteret uønskede hændelser uanset årsag af grad 3-5 for 81,8 % tilfælde i PEM + CT-armen, hvoraf der var flest hos patientgruppen behandlet med bevacizumab (83,7 %) sammenlignet med ikke bevacizumab-behandlede patienter (78,4 %). I PBO + CT-armen var andelen af patienter med uønskede hændelser uanset årsag af grad 3-5 75,1 % svarende til en absolut forskel på 6,7 % (HR 1,05 [95 % CI: 0,92; 1,20]) i PEM + CT-armen vs. PBO + CT-armen. I PBO + CT-armen var der samme andel af grad 3-5 bivirkninger hos bevacizumab-behandlede patienter (74,6 %) vs. patienter, som ikke blev behandlet med bevacizumab (75,9 %). Ca. 63 % af studiepopulationen i KEYNOTE-826 blev behandlet med bevacizumab, hvilket ligeledes har betydning for antallet og typen af uønskede hændelser, som var lidt højere for patienter, der var i behandling med PEM + CT + bevacizumab. Anæmi var den hyppigst rapporteret uønskede hændelse af grad 3-5 uanset behandlingsgruppe (rapporteret i 19,2 %-39,7 % tilfælde alt efter behandlingsgruppen) efterfulgt af nedsat antal neutrofile celler (rapporteret i 5,2 %-14,8 % tilfælde alt efter behandlingsgruppen). Den samlede opgørelse over uønskede hændelser af grad 3-5 fra KEYNOTE-826 fremgår af Tabel 7. Udover, at hændelsestypen er fordelt ud på de to behandlingsarme, er patienterne yderligere inddelt efter, hvorvidt de fik bevacizumab.

Tabel 8. Opgørelse af uønskede hændelser grad 3-5 fra KEYNOTE-826 for patientpopulationen, der modtog mindst en dosis studiemedicin (all patients as-treated, APaT). Fordelt efter behandlingsgruppe og efter, hvorvidt der blev givet bevacizumab.

Grad 3-5 uønskede hændelser, All-cause	PEM + CT + bevacizumab		PEM + CT - bevacizumab		PBO + CT + bevacizumab		PBO + CT - bevacizumab	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
<i>Patient antal</i>	196		111		193		116	
<i>En eller flere uønskede hændelser</i>	164	(83,7)	87	(78,4)	144	(74,6)	88	(75,9)
<i>Anæmi</i>	52	(26,5)	41	(36,9)	37	(19,2)	46	(39,7)
<i>Nedsat antal neutrofile celler</i>	29	(14,8)	11	(9,9)	20	(10,4)	6	(5,2)
<i>Hypertension</i>	26	(13,3)	3	(2,7)	29	(15,0)	4	(3,4)
<i>Neutropeni</i>	26	(13,3)	12	(10,8)	17	(8,8)	13	(11,2)
<i>Urinvejsinfektion</i>	20	(10,2)	7	(6,3)	16	(8,3)	9	(7,8)
<i>Nedsat antal blodplader</i>	16	(8,2)	5	(4,5)	13	(6,7)	1	(0,9)
<i>Febril neutropeni</i>	15	(7,7)	7	(6,3)	12	(6,2)	2	(1,7)
<i>Thrombocytopeni</i>	12	(6,1)	11	(9,9)	6	(3,1)	8	(6,9)



Grad 3-5 uønskede hændelser, All-cause	PEM + CT + bevacizumab		PEM + CT - bevacizumab		PBO + CT + bevacizumab		PBO + CT - bevacizumab	
<i>Nedsat antal hvide blodceller</i>	12	(6,1)	9	(8,1)	10	(5,2)	3	(2,6)
<i>Sepsis</i>	10	(5,1)	1	(0,9)	4	(2,1)	0	(0,0)
<i>Akut nyresvigt</i>	7	(3,6)	6	(5,4)	4	(2,1)	5	(4,3)
<i>Træthed/udmattelse</i>	5	(2,6)	6	(5,4)	7	(3,6)	7	(6,0)

I Tabel 8 er data fra KEYNOTE-826 holdt op imod de samlede bivirkningsdata fra alle indikationer mod kombinationsbehandling med pembrolizumab + kemoterapi et EU referencesæt (n=2033) såvel som for pembrolizumab som monoterapi (n=6.185) jævnfør oplysninger fra EPAR [17]. Heraf fremgår det at dødsfald grundet behandlingsrelaterede uønskede hændelser blev for behandlingsarmene i KEYNOTE-826 opgjort til 0,7 % for PEM + CT og 1,3 % for PBO + CT, mens det i referencesættet er opgjort til 2,1 % for kombinationsbehandling med pembrolizumab 0,6 % for monoterapi.

Tabel 9. Oversigt over sikkerhedsdata for patientpopulationen, der modtog mindst en dosis studiemedicin (APaT) fra KEYNOTE-826, såvel som reference for alle data for uønskede hændelser opgjort i EU for hhv. pembrolizumab i kombination med kemoterapi eller som monoterapi [17]

	PEM+CT (KN826) (n=307)	PBO+CT (KN826) (n=309)	Ref. datasæt Pooled Safety PEM+kemoterapi (n=2.033)	Ref. datasæt Pooled Pembrolizumab mono (n=6.185)
≥ 1 uønskede hændelser (<i>all cause</i>)	305 (99,3 %)	307 (99,4 %)	2015 (99,1 %)	5989 (96,8 %)
≥ grad 3-5 uønskede hændelser (<i>all cause</i>)	251 (81,8 %)	232 (75,1 %)	1583 (77,9 %)	2984 (48,2 %)
Alvorlige behandlingsrelaterede uønskede hændelser	93 (30,3 %)	71 (23,0 %)	550 (27,1 %)	701 (11,3 %)
Behandlingsophør som følge af uønskede hændelser – <i>any drug</i>	115 (37,5 %)	82 (26,5 %)	551 (27,1 %)	832 (13,5 %)
Død grundet behandlingsrelateret uønskede hændelser	2 (0,7 %)	4 (1,3 %)	43 (2,1 %)	39 (0,6 %)



Uønskede hændelser med potentiel immunologisk ætiologi

I alt oplevede ca. 1/3 af patienterne i PEM + CT-armen fra APaT-populationen uønskede hændelser med potentiel immunologisk ætiologi. Heraf var 11,4 % af grad 3-4. For PBO + CT-armen var andelen af patienter med uønskede hændelser med potentiel immunologisk ætiologi på 15,2 %, hvoraf 2,9 % var af grad 3-4. Hypothyroidisme udgjorde den mest hyppigt rapporterede uønskede hændelses type og blev rapporteret for 18,2 % (1,3 % med grad 3-4) af patienterne i PEM + CT-armen, mens det var gældende for 9,1 % (0,3 % med grad 3-4) i PBO + CT-armen. De resterende typer af uønskede hændelser blev registeret hos få patienter (maks. 7,5 % uanset sværhedsgrad) og fremgår af Tabel 28 i bilag.

Medicinrådets vurdering af sikkerhed

Det vurderes, at sikkerhedsprofilen er i overensstemmelse med, hvad der tidligere er beskrevet for pembrolizumab til cervixcancer [21,22]. Dette afspejles også i referencedata sættet med de poolede EU-data på tværs af indikationer, som er medtaget i (Tabel 8). Der ses en lidt højere frekvens af bivirkninger ved tillæg af pembrolizumab såvel som for bevacizumab og flest for de patienter, der fik begge dele sammenlignet med kemoterapi alene. Dette var dog forventeligt i lyset af pembrolizumabs- og bevacizumabs sikkerhedsprofil [9,23]. Derudover giver sikkerhedsprofilen ikke anledning til yderligere bemærkninger eller nye advarselstegn.

3. Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

Studiet KEYNOTE-826 har ikke væsentlige usikkerheder af betydning for vurderingen. Dog er datagrundlaget baseret på et enkelt studie, hvilket giver risiko for unøjagtigheder i effektestimaternes eksakte størrelse.

Indikationen for PEM + CT begrænser sig til patienter med PD-L1 CPS ≥ 1 , hvilket udgør ca. 90 % af KEYNOTE-826-studiepopulationen. Opgørelserne for samlet overlevelse og progressionsfri overlevelse er således foretaget med data fra populationen med PD-L1 CPS > 1 . Sikkerhedsdata og data for helbredsrelateret livskvalitet er derimod opgjort for APaT-populationen. Der er dog ikke indikationer for, at PD-L1-status influerer på hverken sikkerhedsdata eller helbredsrelateret livskvalitet.

4. Sundhedsøkonomisk analyse

Ansøger har indsendt en cost-utility-analyse, der estimerer de inkrementelle omkostninger pr. vundet kvalitetsjusterede leveår (QALY) ved behandling med pembrolizumab i kombination med kemoterapi og evt. bevacizumab (PEM+CT) sammenlignet med kemoterapi alene og evt. bevacizumab (CT).



Analysen er alene baseret på data fra KEYNOTE-826, hvorfra der anvendes data for progressionsfri overlevelse (PFS), tid til progression (TTP), post-progressions overlevelse (PPS) og EQ-5D-5L-besvarelser. Der benyttes ikke data på samlet overlevelse (OS), da ansøger vurderer, at OS-data er umodent sammenlignet med de øvrige data. OS modelleres derfor indirekte. Kaplan-Meier-kurver for OS og PFS-data er beskrevet i hhv. afsnit 2.4.3 og 2.4.4, mens Kaplan-Meier-kurver for TTP og PPS fremgår af bilag 10.5 og 10.6. Den sundhedsøkonomiske analyse tager udgangspunkt i den samme population som i sammenligningen af klinisk effekt og sikkerhed fra KEYNOTE-826.

4.1 Analyseperspektiv

Den sundhedsøkonomiske analyse er udarbejdet med et begrænset samfundsperspektiv, hvor effekten (QALY) og omkostningerne diskonteres med 3,5 % pr. år. Modellen har en tidshorisont på 35 år og en cyklusvarighed på en uge. Ansøger har ikke anvendt *half-cycle correction* grundet den korte cykluslængde.

Medicinrådets vurdering af analyseperspektiv

Medicinrådet anvender ansøgers valg af analyseperspektiv.

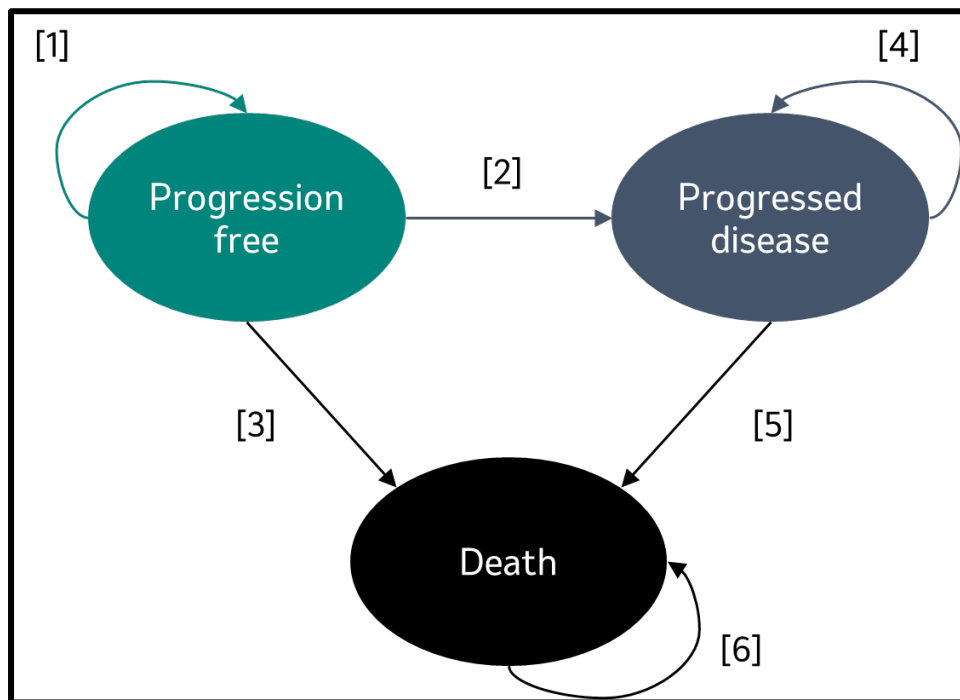
4.2 Model

Ansøger har indsendt en semi-Markov-model med tre helbredstilstande til at afspejle sygdomsforløbet for patienter diagnosticeret med persisterende, recidiverende eller metastatisk cervixcancer, og som har PD-L1 CPS ≥ 1 . En semi-Markov-model tager – i modsætning til en traditionel Markov-model – højde for, at overgangssynligheden fra et stadie til et andet stadie kan ændre sig over tid.

De tre helbredstilstande i modellen er:

- Progressionsfri sygdom (PF): Patienterne modtager PEM+CT eller CT og er ikke progredieret på deres behandling.
- Progredieret sygdom (PD): Tumorprogression er identificeret hos patienterne og første linjebehandling antages at være afsluttet, mens efterfølgende behandling påbegyndes for en andel af patienterne.
- Død.

Modelstrukturen er præsenteret i Figur 5.



Figur 5. Modelstruktur i den sundhedsøkonomiske model

Alle patienter starter i det *progressionsfrie* stadie (PF) og bevæger sig over tid til det absorberende stadie død med mulighed for at tilbringe tid i stadiet *progredieret sygdom* (PD) undervejs. Bevægelserne og beregning af transitionssandsynlighederne mellem de forskellige helbredstilstande fremgår af Tabel 9 og er kort beskrevet her:

[1] Andelen af patienter, der forbliver i det progressionsfrie sygdomsstadie i en given cyklus, beregnes ved PFS-kurven som forholdet mellem andel patienter i det progressionsfrie stadie i en given cyklus og den efterfølgende cyklus.

[2] Andelen af patienter, der progredierer, og derved bevæger sig fra det sygdomsfrie stadie til progression, beregnes ud fra TTP-kurven som andel patienter, der ikke fortsat befinder sig i det progressionsfrie stadie i en given cyklus.

[3] Andelen af patienter, der dør før progression i en given cyklus, beregnes på baggrund af PFS og TTP-kurven som andel patienter, der hverken er i det progressionsfrie stadie eller er progredierede.

[4] Andelen af patienter i det progredierede stadie beregnes ud fra PPS-kurven som forholdet mellem patienter, der er i det progredierede stadie i en given cyklus og den efterfølgende cyklus.

[5] Patienter, der dør efter progression, beregnes ud fra PPS-kurven, som andel patienter, der ikke længere er i det progredierede stadie.

[6] Død er et absorberende stadie.



Tabel 10. Bevægelser i den sundhedsøkonomiske model

Nr.	Bevægelse	Beregning af transitionssandsynlighed i en given behandlingsarm	Afhænger af ekstrapoleret data
[1]	Bliver i det progressionsfrie sygdomsstadie	$PFS(t+1) / PFS(t)$	PFS
[2]	Progredierer	$1 - TTP(t+1) / TTP(t)$	TTP
[3]	Dør før progression	$1 - [1] - [2]$	PFS og TTP
[4]	Bliver i det progredierede stadie	$PPS(t+1) / PPS(t)$	PPS
[5]	Dør efter progression	$1 - [4]$	PPS
[6]	Død (absorberende stadie)	1	

Note 1: PFS, Progressionsfri overlevelse; PPS, post progression overlevelse; TTP, tid til progression .

Note 2: Nummerering henviser til numre i Figur 5

Ansøgers overvejelser om modelvalg

Ansøger vurderer, at en semi-Markov-model med transitionssandsynligheder baseret på TTP, PFS og PPS-data giver et mere retvisende billede af patienternes sygdomsforløb end en partitioned survival model, hvor PFS og OS-data ekstrapoleres direkte.

Ansøger bygger dels modelvalget på, at OS-data er umodent (median OS er ikke nået for pembrolizumab), og at ekstrapoleringer på umodent data vil medføre usikre ekstrapoleringer af OS på langt sigt. Ansøger vurderer, at PFS, TTP og PPS-data er mere modent end OS-data, og at det derfor er mere hensigtsmæssigt at modellere OS indirekte gennem PFS, TTP og PPS-data. Ligeledes vurderer ansøger, at der er tilstrækkelig evidens for, at endepunkterne PFS og OS er korrelerede, og at det derfor er u hensigtsmæssigt at benytte en partitioned survival model, hvor der antages uafhængighed mellem PFS og OS. Ansøger underbygger korrelationen mellem PFS og OS med, at kræftrelateret dødelighed udgør størstedelen af OS-hændelser for denne indikation grundet manglende effektive anden linjebehandlingsmuligheder. Ansøger anerkender, at forholdet mellem PFS og OS ikke er dokumenteret til denne indikation men vurderer, at der er en sammenhæng mellem PFS og OS ved andre lignende indikationer, herunder bl.a. bevacizumab til cervixcancer [9] og fire studier, der dokumenterer effekten af pembrolizumab til fremskreden cancer [24–27].



Medicinrådets vurdering af model

Medicinrådet vurderer overordnet, at ansøgers model og modelstruktur kan danne grundlag for vurderingen.

Medicinrådet anerkender, at der er usikkerhed forbundet med at ekstrapolere umodent OS-data, men vurderer ikke, at det er entydigt bedre at modellere OS indirekte i en semi-Markov model fremfor at ekstrapolere OS-data direkte i en partitioned survival model. Det vil derfor have været en styrke for vurderingen, hvis ansøgers analyse inkluderede resultaterne fra både en semi-Markov-model og en partitioned survival model. Dette har ansøger ikke ønsket at indsende.

Medicinrådet hæfter sig særligt ved, at der i en semi-Markov-model er en indbygget korrelation mellem endemålene, hvor fx PFS-gevinster overføres til OS-gevinster. Medicinrådet vurderer, at der er begrænset evidens for korrelation mellem PFS og OS for denne indikation, men vurderer samtidigt, at ansøgers argumentation for, at manglende effektive anden linje behandlingsmuligheder er korrekt.

4.3 Ekstrapolering af PFS, TTP og PPS

For at estimere de samlede forventede sundhedsgevinster og omkostninger forbundet med at anvende pembrolizumab i komb. med kemoterapi er det nødvendigt at ekstrapolere de observerede studiedata, da opfølgningen i studiet er kortere end den anvendte tidshorisont.

Ansøger ekstrapolerer Kaplan-Meier-kurver for PFS, TTP og PPS fra det observerede data med one-piece og two-piece modeller. I one-piece modellerne fittes syv standard parametriske fordelinger til det observerede data fra uge 0. I two-piece modellerne fittes de syv parametriske fordelinger til det observerede data fra et såkaldt *cut-off* tidspunkt, hvor der observeres strukturelle skift i formen på hazard funktionerne.

De kommende delafsnit indledes af en kort beskrivelse af Medicinrådets tilgang til vurdering af ekstrapoleringerne, hvorefter resultaterne af henholdsvis ansøgers og Medicinrådets valg af ekstrapolering præsenteres.

Medicinrådets tilgang til vurdering af ekstrapoleringer

Valg af ekstrapoleringer for de tre endemål vanskeliggøres af to elementer:

- 1) I en semi-Markov-model uden OS-data er der indbygget korrelation, hvorved valg af fordeling for endemålene (TTP, PFS, PPS) sammen bestemmer den samlede overlevelse (OS). Dette betyder, at en overestimering af fx PFS vil lede til en overestimering af OS, og derfor er det vigtigt at vurdere prædikteret OS og fordelingen på stadier (PF, PD og død), samtidig med at valg af ekstrapolering for TTP, PFS og PPS vurderes. Det er således ikke optimalt at vurdere ekstrapolering af hvert endemål særskilt.
- 2) Der er et indbygget bias ved at benytte Kaplan-Meier-estimatoren til måling af TTP (sandsynligheden for at være progressionsfri til et givet tidspunkt), idet andelen, der progredierer i hver cyklus, kun er baseret på patienter, der ikke er døde før progression i



de forrige cykler. Derfor er absolutte værdier på Kaplan-Meier-kurven for TTP underestimerede (sandsynligheden for progression bliver for høj), og sammenligninger til ekstrapolerede kurver efter studieperioden er ikke valide. Dette vanskeliggør valg af parametriske fordelinger til ekstrapolering af TTP. Medicinrådet vurderer, at transitionssandsynligheder fra PF til PD-stadiet kan beregnes korrekt, idet transitionssandsynligheden fra en cyklus til den næste beregnes som andelen, der progredierer mellem cyklerne, hvorved der i hver cyklus tages højde for TTP-estimatet i forrige cyklus.

På baggrund af 1) og 2) baserer Medicinrådet valget af ekstrapoleringer på, hvordan patienterne bevæger sig mellem de tre stadier (PF, PD, død) henover modellens tidshorizont frem for en vurdering af ekstrapoleringer af hvert enkelt endemål separat. Fordelingen af patienter på de tre stadier fremgår af modellens *Markov-traces*. I det følgende afsnit 4.3.1 gennemgås først fordelingen af patienter på stadier, som ansøgers valg af ekstrapoleringer resulterer i, og dernæst fordelingen, som Medicinrådets valg af ekstrapoleringer resulterer i. I afsnit 4.3.2 beskrives for hvert endemål henholdsvis ansøgers og Medicinrådets konkrete valg af parametriske fordelinger og cut-off tidspunkter, men det påpeges, at den samlede vurdering af ekstrapoleringerne skal bero på fordelingerne beskrevet i afsnit 4.3.1, da fordelingerne på stadier giver det fulde billede af, hvordan patienterne bevæger sig gennem modellen, hvor også den samlede dødelighed (OS) kan vurderes.

4.3.1 Resultat af valgte ekstrapoleringer: Fordeling af patienter på stadier hen over modellens tidshorizont

Ansøgers valg af ekstrapoleringer (se afsnit 4.3.2) resulterer i fordelingen af patienter på stadier (PF, PD, død), som fremgår af Tabel 10. Det fremgår heraf, at ansøger forventer, at cirka to tredjedele af patienterne i CT-armen er progredieret ved udgangen af år 1, mens dette gælder halvdelen af patienterne i PEM + CT-armen. Ved udgangen af år 3 vil 11 % af patienterne i CT-armen være progredieret, mens dette først gør sig gældende ved udgangen af år 10 for PEM + CT-armen. Tilsvarende viser fordelingen på stadier, at 33 % af patienterne er døde ved udgangen af år 1 i CT-armen, mens dette gælder 20 % i PEM + CT armen. Ved udgangen af år 10 vil der fortsat være 12 %, der lever i PEM + CT armen, hvoraf størstedelen befinder sig i det progressionsfrie stadie (11 %). I CT-armen vil kun 3 % fortsat være i live ved udgangen af år 3.

Tabel 11. Gennemsnitlig tid i hver stadie ved en tidshorizont på 35 år samt fordeling på stadier de første 10 år. Baseret på ansøgers valg af ekstrapoleringer i den sundhedsøkonomiske analyse

Stadie	Behandling	Gennemsnitlig tid i stadiet	År 1	År 3	År 5	År 10
PF	PEM + CT	4,2 år	48 %	26 %	18 %	11 %
	CT	1,7 år	33 %	11 %	6 %	3 %
PD	PEM + CT	0,9 år	32 %	10 %	4 %	1 %



Stadie	Behandling	Gennemsnitlig tid i stadiet	År 1	År 3	År 5	År 10
	CT	0,8 år	34 %	9 %	3 %	0 %
Død	PEM + CT	29,8 år	20 %	64 %	77 %	88 %
	CT	32,4 år	33 %	80 %	91 %	97 %

Medicinerådet vurdering af fordeling på stadier

Medicinerådet vurderer, at andelen af patienter, der befinder sig i stadiet død ved år 10, er undervurderet for særligt PEM + CT, og derfor, at OS-kurven overestimeres. Derudover vurderer Medicinerådet for begge behandlingsarme, at det er usandsynligt, at størstedelen af de overlevende i år 10 vil leve med progressionsfri sygdom. Det er derfor nødvendigt, at det ekstrapolerede data på langt sigt afspejler, at der vil være færre langtidsoverlevende, samt at færre af de overlevende vil leve med progressionsfri sygdom.

På baggrund af dette vælger Medicinerådet ekstrapoleringer (se afsnit 4.3.2), der resulterer i fordelingen af patienter på stadier (PF, PD, død), som fremgår af Tabel 11. Det fremgår af Tabel 11, at Medicinerådet – ligesom ansøger – forventer, at godt to tredjedele af patienterne i CT-armen er progredieret ved udgangen af år 1, mens dette gælder godt halvdelen af patienterne i PEM + CT-armen. Andelen af patienter i stadiet død er lidt lavere ved udgangen af år 1 i Medicinerådets analyse, men overlevelsen aftager hurtigere i Medicinerådets analyse sammenlignet med ansøgers, hvorfor der er 4 %, der fortsat lever ved udgangen af år 10 i PEM + CT-armen mod 1 % i CT-armen. I ansøgers analyse var disse andele hhv. 12 og 3 % i år 10.

Medicinerådet vurderer, at dette valg af ekstrapoleringer giver en mere plausibel fordeling af patienter på stadier henover modellens tidshorisont, men anerkender, at der er usikkerhed forbundet med valget. I følsomhedsanalyser vises derfor resultater med ansøgers valg af ekstrapoleringer, men det bemærkes, at disse vurderes meget optimistiske og mindre klinisk plausible. Ligeledes vises følsomhedsanalyser, hvor tidshorisonten sænkes fra 35 til 20 år, da der i Medicinerådets hovedanalyse er meget få langtidsoverlevende allerede efter 10 år.

Tabel 12. Gennemsnitlig tid i hvert stadium ved en tidshorisont på 35 år samt fordeling på stadier de første 10 år, Resultat af Medicinerådet (MR) og ansøgers valg af ekstrapoleringer

Stadie	Behandling	Gennemsnitlig tid i stadiet		År 1		År 3		År 10	
		MR	Ansøger	MR	Ansøger	MR	Ansøger	MR	Ansøger
PF	PEM + CT	2,1 år	4,2 år	52 %	48 %	17 %	26 %	3 %	11 %
	CT	1,2 år	1,7 år	35 %	33 %	7 %	11 %	1 %	3 %
PD	PEM + CT	0,9 år	0,9 år	32 %	32 %	10 %	10 %	1 %	1 %

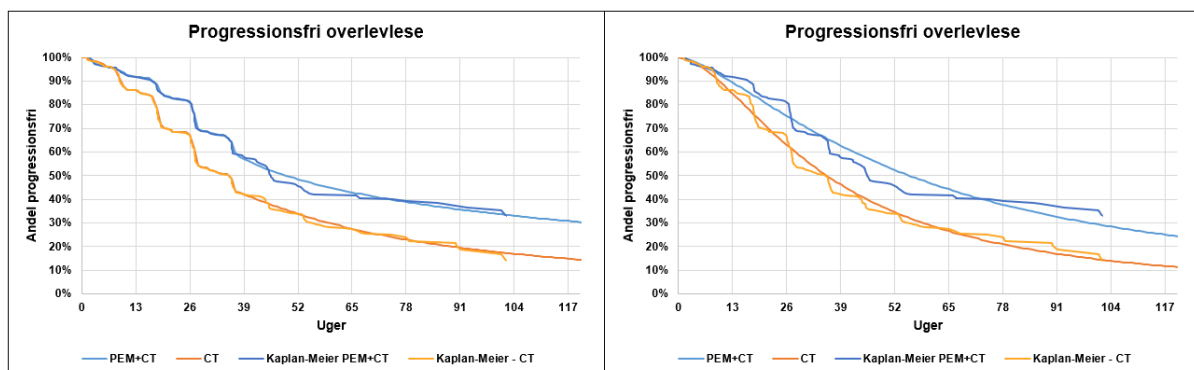


Stadie	Behandling	Gennemsnitlig tid i stadiet		År 1		År 3		År 10	
	CT	0,8 år	0,8 år	34 %	34 %	9 %	9 %	0 %	0 %
Død	PEM + CT	31,9 år	29,8 år	16 %	20 %	72 %	64 %	96 %	88 %
	CT	32,9 år	32,4 år	32 %	33 %	83 %	80 %	99 %	97 %

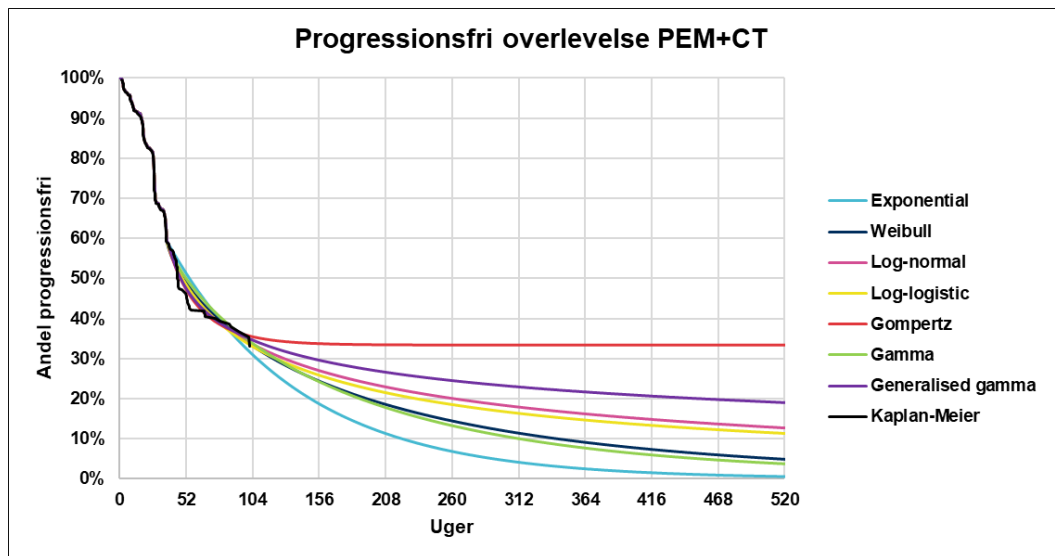
4.3.2 Valg af ekstrapoleringer for hvert endemål (PFS, TTP og OS)

Ekstrapolering af PFS til brug i den sundhedsøkonomiske analyse

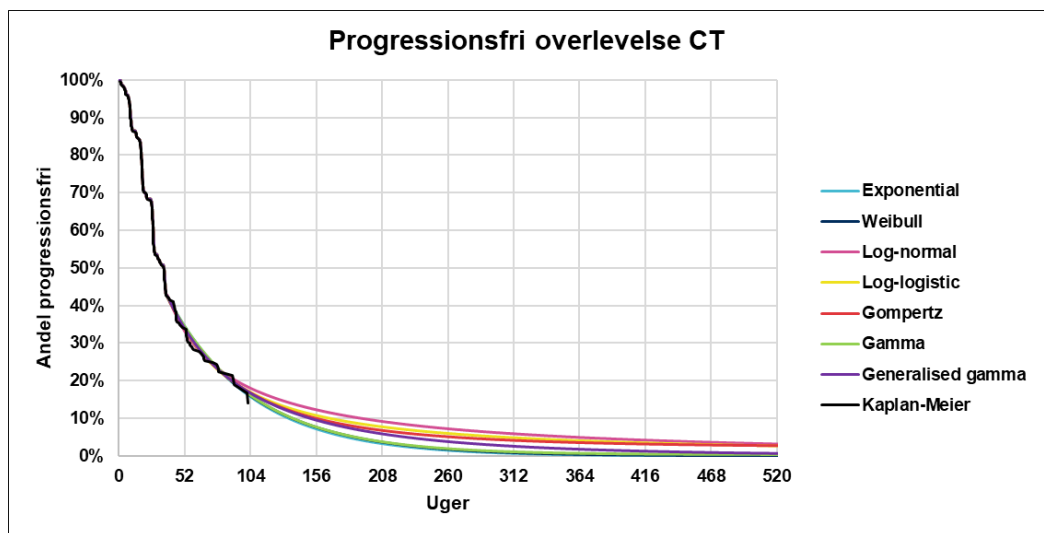
PFS er et komposit endemål, der er sammensat af progression og død før progression. Ansøger vurderer, at der ikke er proportionale hazard rater mellem intervention og komparator, og derfor ekstrapoleres data med separate fits for intervention og komparator. Ansøger vurderer, at ekstrapoleringer fra one-piece modeller underestimerer Kaplan-Meier-data frem til uge 28 og overestimerer derfra data frem til uge 75. Ansøger estimerer i stedet en piecewise-model med cut-off ved 37 uger for begge behandlingsarme og vurderer, at en log-logistisk fordeling er den mest retvisende fordeling for begge behandlingsarme baseret på klinisk plausibilitet og fit. Af Figur 6 fremgår ekstrapolering fra hhv. uge 37 (grafnen til venstre) og uge 0 (grafnen til højre) med log-logistiske fordelinger. Af Figur 7 og Figur 8 fremgår de syv standard parametriske fordelinger ekstrapoleret fra uge 37, hvor ansøgers valg er den gule kurve med en log-logistisk fordeling.



Figur 6. Log-logistisk ekstrapolering af progressionsfri overlevelse fra uge 37 (venstre) og uge 0 (højre)



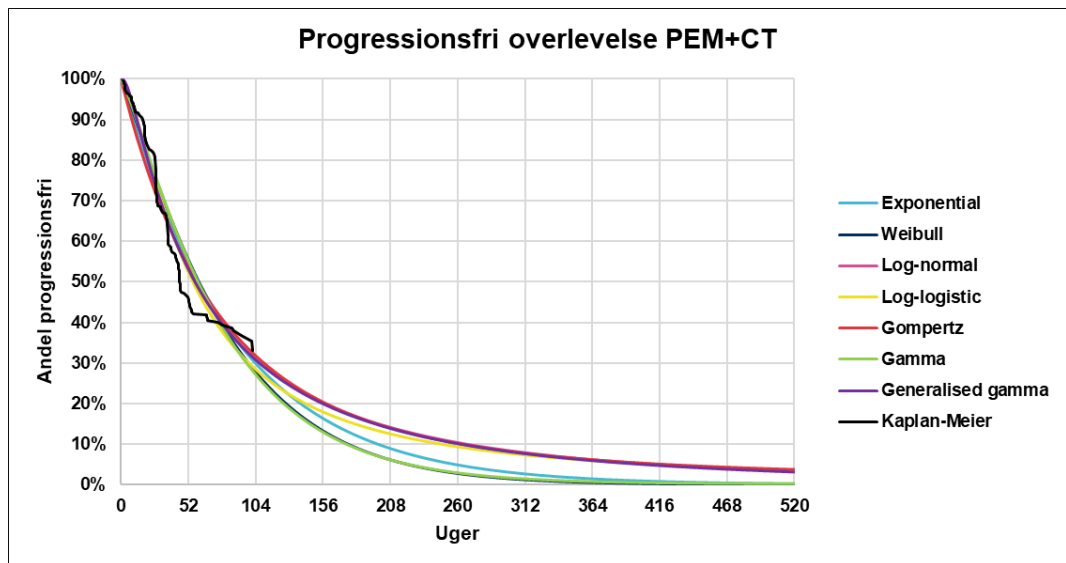
Figur 7. Mulige ekstrapolering af PFS for PEM + CT-arm, cut-off 37 uger



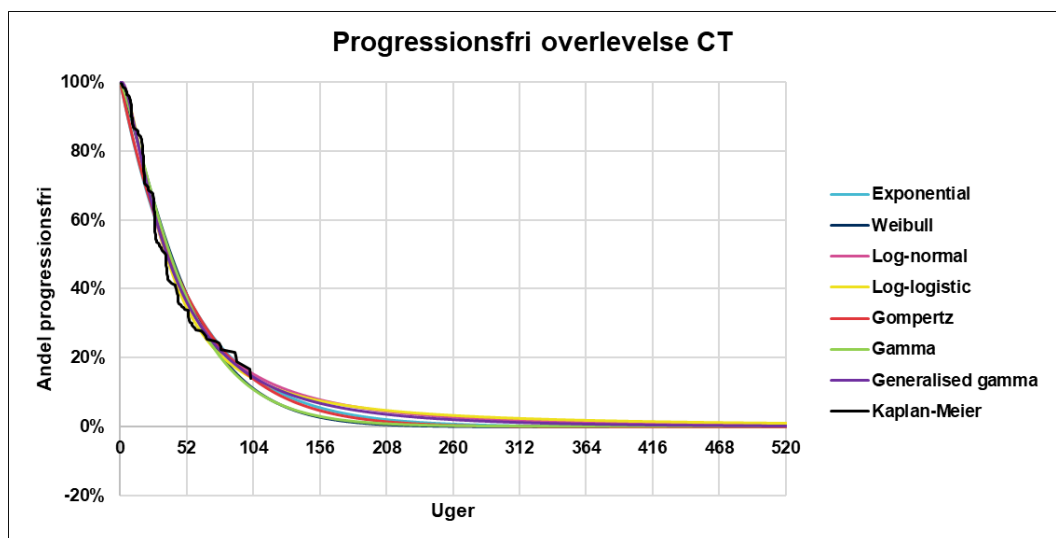
Figur 8. Mulige ekstrapoleringer af PFS for CT-arm, cut-off 37 uger

Medicinerådets vurdering af ekstrapolerede data for PFS

Medicinerådet vurderer overordnet, at valget om en log-logistisk fordeling er rimeligt men vurderer, at det ikke er entydigt, at data først skal ekstrapoleres fra uge 37. Ligeledes vurderer Medicinerådet – som beskrevet i afsnit 4.3.1 – at overlevelsen overestimeres, og der er for mange langtidsoverlevende ved ansøgers valg af ekstrapolering. Derfor ekstrapoleres der i Medicinerådets hovedanalyse fra uge 0 med en log-logistisk fordeling, se gule kurver i Figur 9 og Figur 10.



Figur 9. Mulige ekstrapoleringer af PFS for PEM + CT-arm fra uge 0



Figur 10. Mulige ekstrapoleringer af PFS for CT-arm fra uge 0

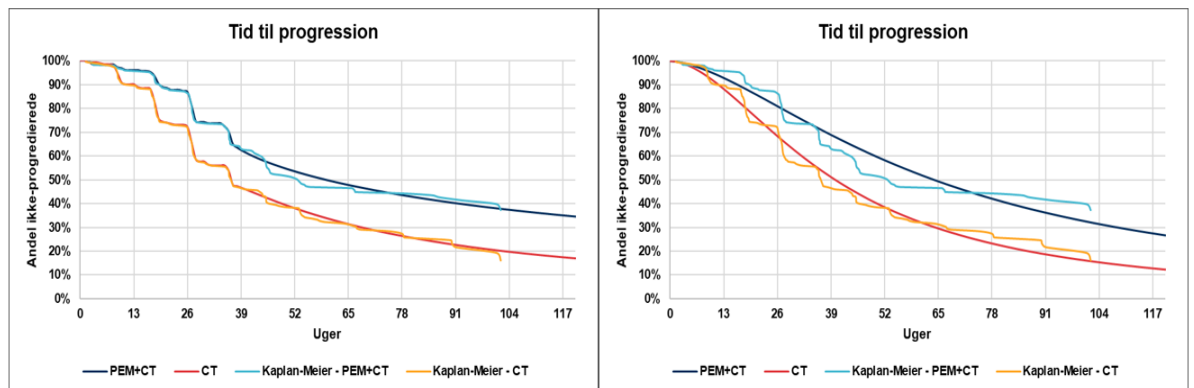
Ekstrapolering af TTP i ansøgers sundhedsøkonomiske analyse

I modsætning til endemålet PFS, hvor både progression og død før progression udgør et event, udgår patienter, der dør før progression, ved måling af TTP. TTP er defineret som tid til progression, hvor død ikke udgør et event, men er et såkaldt konkurrerende event, hvor patienter, der dør før progression, udgår af målingen (censureres).

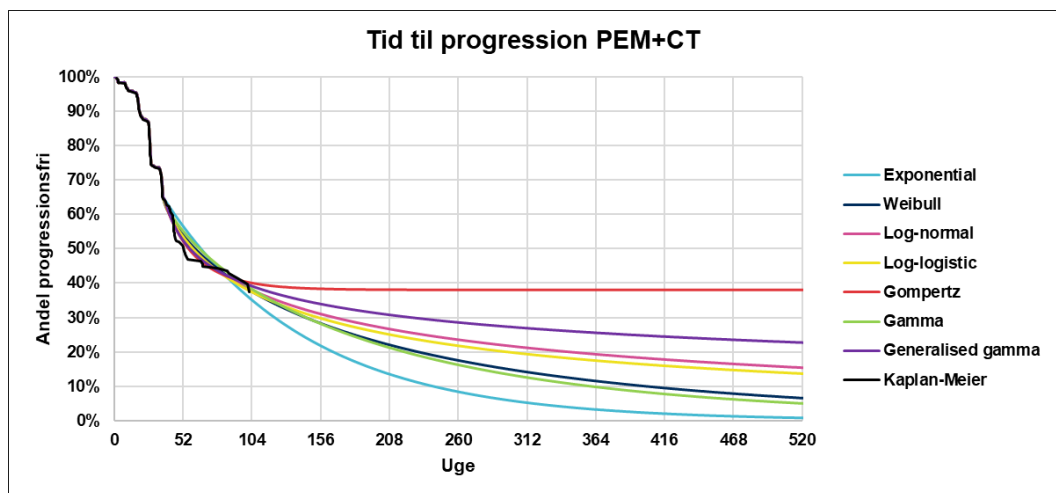
Ansøger vurderer, at der ikke er proportionale hazard rater mellem intervention og komparator, og derfor ekstrapoleres TTP-data med separate modeller. Ansøger vurderer – ligesom ved PFS – at ekstrapoleringer fra one-piece modeller underestimerer Kaplan-Meier-data frem til uge 28 og overestimerer data fra uge 29 til uge 75. Samlet vurderer ansøger, at et cut-off ved 37 uger og en log-logistisk fordeling er den mest plausible fordeling for begge behandlingsarme. Af Figur 11 fremgår ekstrapolering fra hhv. uge 37 (grafnen til venstre) og uge 0 (grafnen til højre) med log-logistiske fordelinger. Af Figur 12



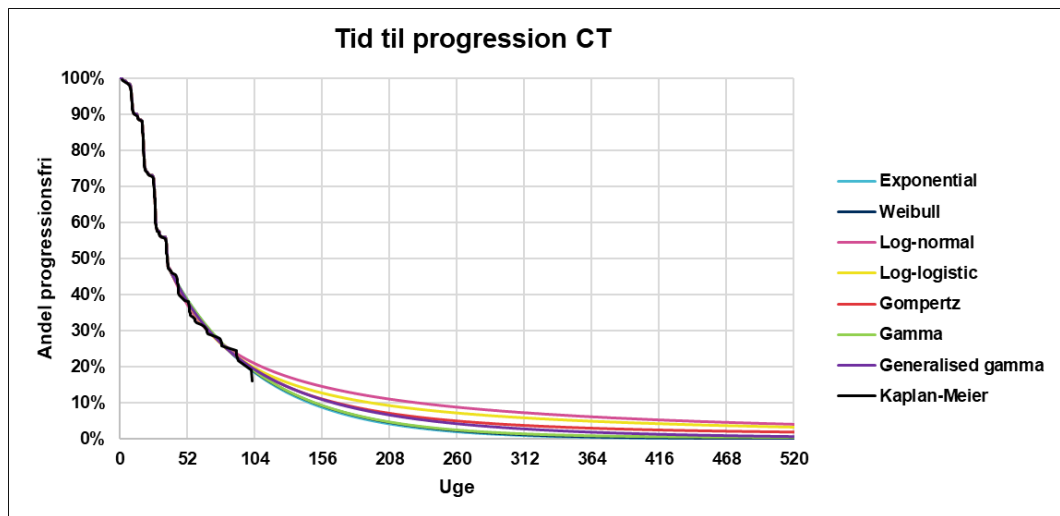
og Figur 13 fremgår de syv standard parametriske fordelinger ekstrapoleret fra uge 37, hvor ansøgers valg er den gule kurve med en log-logistisk fordeling.



Figur 11. Log-logistisk ekstrapolering af progressionsfri overlevelse fra uge 37 (venstre) og uge 0 (højre)



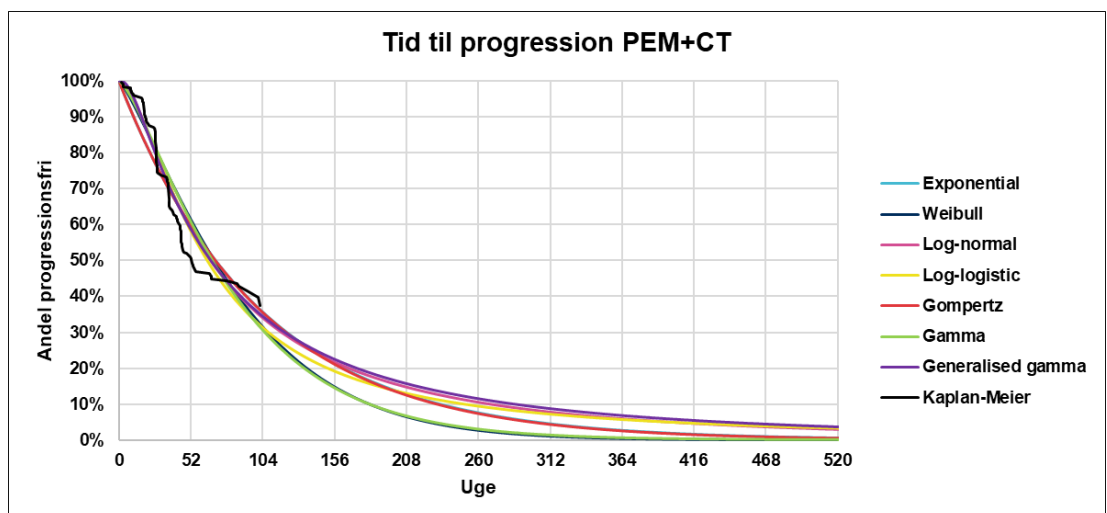
Figur 12. Mulige ekstrapolering af TTP for PEM + CT-arm, cut-off 37 uger



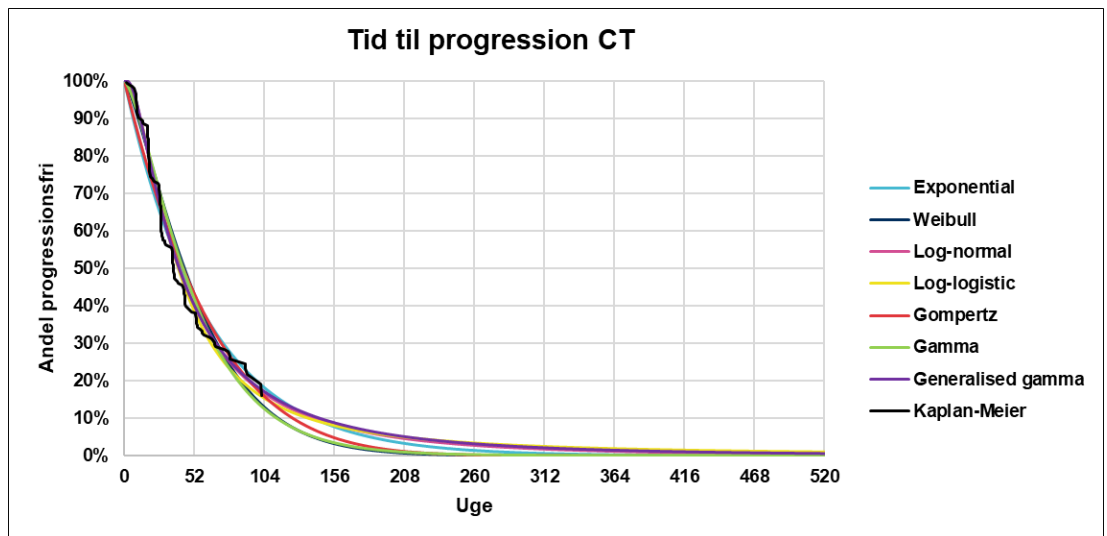
Figur 13. Mulige ekstrapoleringer af TTP for CT-arm, cut-off 37 uger

Medicinerådets vurdering af ekstrapolerede data for TTP

Som beskrevet i afsnit 4.3 er der indbygget bias ved måling af TTP, hvor absolutte værdier på Kaplan-Meier-kurven for TTP er underestimerede (sandsynligheden for progression bliver for høj). Derfor er sammenligninger til ekstrapolerede kurver efter studieperioden ikke valide. Ligeledes vurderede Medicinerådet i afsnit 4.3.1, at der er for mange langtidsoverlevende i ansøgers analyse. Medicinerådet vurderer, at valget om en log-logistisk fordeling er rimeligt men vurderer, at det ikke er entydigt, at data først skal ekstrapoleres fra uge 37. Derfor ekstrapoleres der i Medicinerådets hovedanalyse fra uge 0 med en log-logistisk fordeling, se gule kurver i Figur 14 og Figur 15. Kombinationen af at ændre PFS og TTP-kurverne i Medicinerådets analyse giver anledning til en fordeling af patienter på stadier over modellens tidshorisont, som Medicinerådet vurderer mere klinisk plausibel.



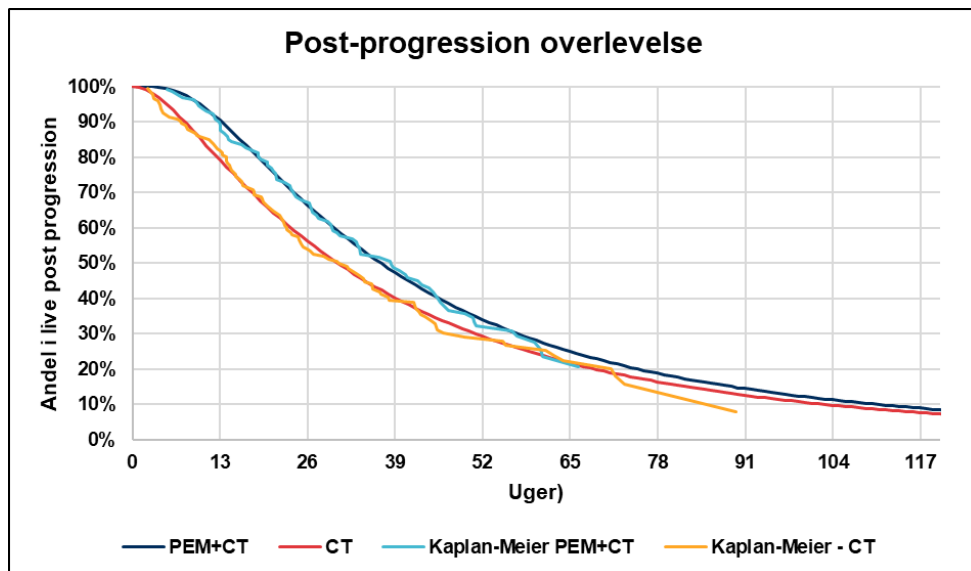
Figur 14. Mulige ekstrapoleringer af TTP for PEM + CT-arm fra uge 0



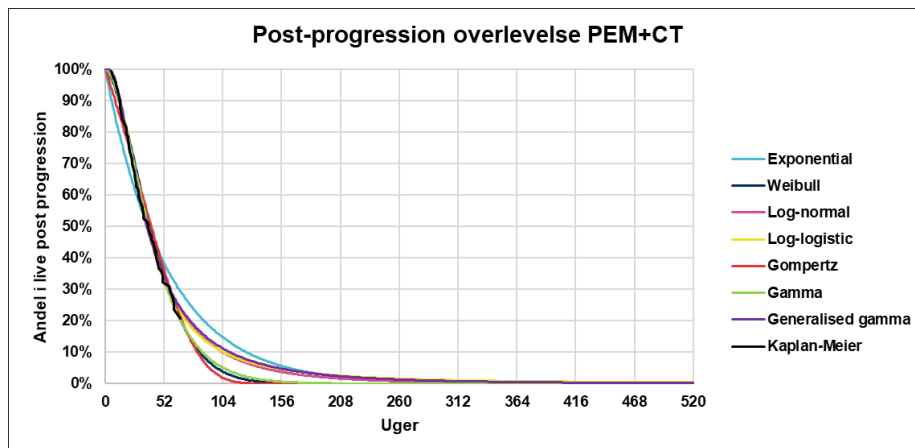
Figur 15. Mulige ekstrapoleringer af TTP for CT-arm fra uge 0

Ekstrapolering af PPS til brug i den sundhedsøkonomiske analyse

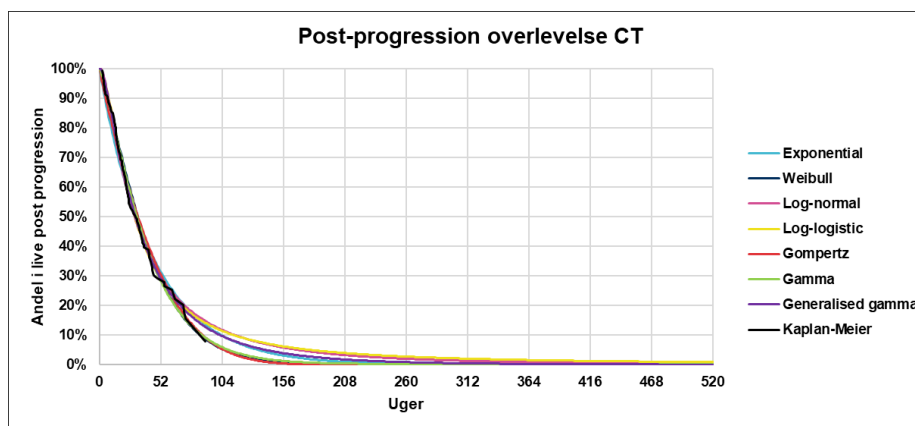
Ansøger vurderer, at der ikke er proportionale hazard rater mellem intervention og komparator, og derfor ekstrapoleres PPS-data med separate fits for intervention og komparator. Ansøger vurderer, at ekstrapoleringer fra one-piece modeller kan beskrive data i studieperioden, og angiver for begge behandlingsarme en generaliseret gammafordeling som den mest plausible fordeling.



Figur 16. Ekstrapolering af post-progressionsoverlevelse, generaliseret gammafordeling



Figur 17. Mulige ekstrapoleringer af PPS for PEM + CT



Figur 18. Mulige ekstrapoleringer af PPS for CT

Medicinerådets vurdering af ekstrapolerede data for PPS

Medicinerådet vurderer, at ansøgers antagelser kan danne grundlag for ekstrapolering af PPS, idet PPS-data er meget modent og de ekstrapolerede kurver fitter observeret PPS-data pænt.

4.4 Behandlingsvarigheder

I den sundhedsøkonomiske model er det kun patienter, der er i behandling, som afholder lægemiddelomkostninger samt omkostninger til administration og monitorering.

Data på behandlingsvarighed er indsamlet i KEYNOTE-826-studiet. I studiet behandles patienter med PEM + CT gennemsnitligt 13,6 måneder, og dette er 3,4 måneder længere end patienter, der alene behandles med CT.

I ansøgers sundhedsøkonomiske analyse antages for pembrolizumab et behandlingsstop efter 2-års behandling (105 uger), mens der antages et behandlingsstop efter 6 behandlingscykler (18 uger) for kemoterapi og bevacizumab, se Tabel 12.



Tabel 13. Behandlingsvarigheder i ansøgers sundhedsøkonomiske analyse

Behandlingsarm	Gennemsnitlig behandlingsvarighed i KEYNOTE-826	Gennemsnitlig modelleret behandlingsvarighed i den sundhedsøkonomiske analyse (mdr.)		Behandlingsstop i den sundhedsøkonomiske analyse
		Ekskl. regler for behandlingsstop	Inkl. regler for behandlingsstop	
Pembrolizumab i komb. med kemoterapi +/- bevacizumab	13,6 mdr.	Pembrolizumab: 13,3 Paclitaxel: 4,1 Cisplatin: 4,0 Carboplatin: 3,9 Bevacizumab: 76,5	Pembrolizumab: 12,9 Paclitaxel: 3,2 Cisplatin: 3,2 Carboplatin: 3,1 Bevacizumab: 3,7	Pembrolizumab: 35 behandlingscykler (105 uger) Øvrige lægemidler: 6 behandlingscykler (18 uger)
Kemoterapi +/- bevacizumab	10,2 mdr.	Paclitaxel: 8,6 Cisplatin: 4,2 Carboplatin: 7,5 Bevacizumab: 68,8	Paclitaxel: 4,3 Cisplatin: 3,1 Carboplatin: 3,2 Bevacizumab: 3,7	6 behandlingscykler (18 uger)

Medicinerådets vurdering af behandlingsvarigheder

Medicinerådet vurderer, at det er mere retvisende at sætte behandlingslængden for bevacizumab til 10,2 måneder, da bevacizumab ofte gives længere end 18 uger. Valget om, hvor længe bevacizumab gives, påvirker niveauet for omkostningerne i begge behandlingsarme, mens de inkrementelle omkostninger varierer meget lidt, da bevacizumab gives i begge behandlingsarme. Øvrige behandlingsvarigheder samt behandlingsstop vurderes at være i overensstemmelse med dansk klinisk praksis.

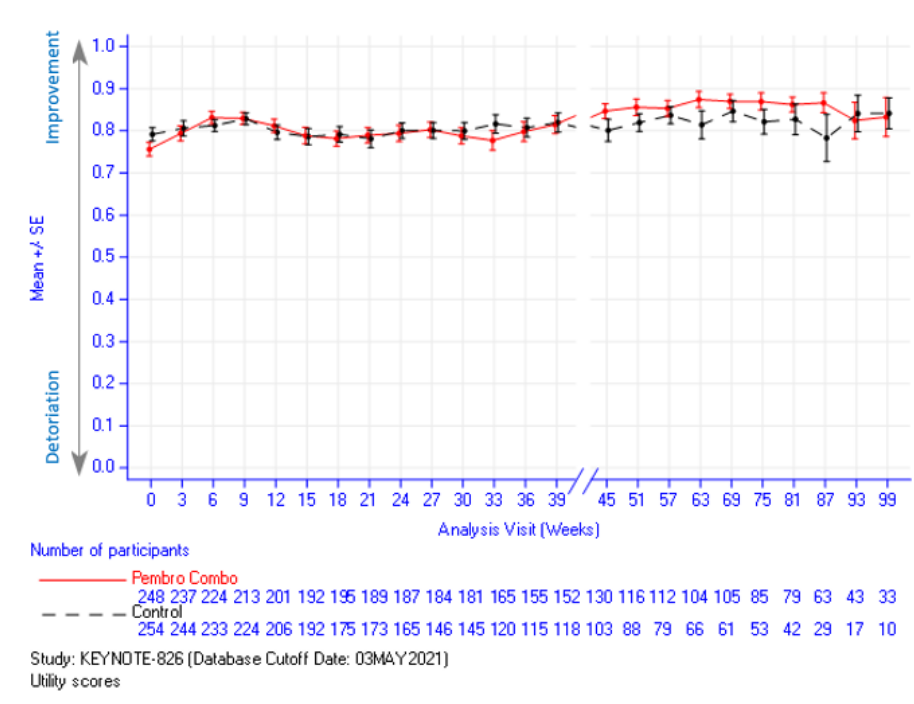
4.5 Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet

Til opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet er der i KEYNOTE-826 indsamlet data med det generiske EQ-5D-5L-spørgeskema. Besvarelserne er konverteret til indekssværdier med danske præferencevægte. Besvarelserne er indsamlet før dosering på dag 1 i cyklus 1 til 14 (hver tredje uge), og efter cyklus 14 blev data indsamlet hver anden cyklus (hver 6. uge) og 30 dage efter behandlingsophør. I den sundhedsøkonomiske analyse har ansøger indsendt livskvalitetsdata frem til uge 99 (data cut-off 3. maj 2021). Antallet af besvarelser ved indsamlingstidspunkterne fremgår af Figur 19.

For hver behandlingsarm vises i Figur 19 udviklingen i EQ-5D-5L. Det fremgår, at nytteværdien for PEM +CT er på niveau med baselinemålingen frem til cirka uge 45, hvorefter den gennemsnitlige nytte stiger frem til uge 87 for derefter at falde til samme



niveau som baselinemålingen igen. For CT er alle målinger på niveau med baselinemålingen.



Figur 19. Udvikling i EQ-5D-5L-indeksværdi fra baseline måling

Ansøger har på baggrund af EQ-5D-5L-besvarelserne estimeret stadiespecifikke nytteværdier for hhv. progressionsfri sygdom og progredieret sygdom samt fald i nytteværdier forbundet med bivirkninger. Regressionsmodellen er en mixed linear effects model for repeated measures, hvor der tages højde for, at patienterne besvarer spørgeskemaet flere gange. Der er ikke foretaget statistiske analyser til at korrigere for missing data. De stadiespecifikke nytteværdier antages uafhængige af behandlingsarm, hvilket ansøger underbygger i en række robusthedsanalyser. De stadiespecifikke nytteværdier fremgår at Tabel 13.

Jf. Medicinrådets metodehåndbog aldersjusterer ansøger i den sundhedsøkonomiske model nytteværdierne således, at de er aftagende med alderen som følge af den øgede sygelighed og funktionsnedsættelse, der generelt kan være forbundet med en stigende levealder.

Ansøger inkluderer behandlingsspecifikke fald i nytteværdier som følge af bivirkninger (disnytte). Den gennemsnitlige disnytte estimeret i regressionsmodellen vægtes med behandlingsspecifikke bivirkningsrater og behandlingsspecifikke estimater for tid med hver enkel bivirkning. Denne vægtning af bivirkninger resulterer i behandlingsspecifikke værdier for disnytte, der inkluderes i den første modelcyklus. De estimerer disnyttens for pembrolizumab i kombination med kemoterapi, og kemoterapi alene er hhv. -0,08 og -0,06, se Tabel 13.



Der er indsamlet færre besvarelser ved progredieret sygdom sammenlignet med indsamlingen ved progressionsfri sygdom (kolonne 3, Tabel 12) blandt andet på grund af behandlingsophør, frafald til bivirkninger eller død. Ved første indsamling i det progressionsfrie stadie besvarede hhv. 98,4 % og 97,3 % af patienterne EQ-5D-5L spørgeskemaet, mens der ved progredieret sygdom var hhv. 43,4 % og 52,3 % af patienterne, som besvarede spørgeskemaet (kolonne 4, Tabel 12). Det bemærkes her, at færre patienter besvarer spørgeskemaet i PEM+CT-armen end CT-armen ved progredieret sygdom, hvilket kan skyldes en højere forekomst af grad 3-5 bivirkninger og alvorlige bivirkninger i PEM + CT-armen, der har medført behandlingsophør, jf. afsnit 2.5.

Tabel 14. Nyttværdier anvendt i ansøgers sundhedsøkonomiske analyse

Stadie	Estimeret nytteværdi [95 % CI]	Antal besvarelser (patienter)	Besvarelsesprocent ved første indsamling i stadiet (som andel af HRQoL population ved behandlingsopstart)
Progressionsfri sygdom	0,80 [0,78; 0,82]	PEM+CT: 3078 (252) CT: 2473 (257)	PEM+CT: 98,4 % CT: 97,3 %
Progredieret sygdom	0,71 [0,69; 0,73]	PEM+CT: 360 (111) CT: 425 (138)	PEM+CT: 43,4 % CT: 52,3 %
Gennemsnitlig disnytte ved bivirkninger	0,04 [0,03; 0,05]		
Behandlingsspecifikke fald i nytteværdier (disnytte)			
Gennemsnitlig disnytte ved bivirkninger vægtet med bivirkningsrater og tid med bivirkninger			
Pembrolizumab i komb. med kemoterapi	-0,08		
Disnytte ved kemoterapi	-0,06		

Medicinerådets vurdering af helbredsrelateret livskvalitet

Medicinerådet vurderer, at konvertering til danske præferencevægte, beregning af stadiespecifikke nytteværdier samt aldersjustering er i overensstemmelse med Medicinerådets metodehåndbog.

Medicinerådet vurderer, at der er usikkerhed forbundet med missing data og lavere besvarelsesandele i PEM + CT relativt til CT i stadiet progredieret sygdom. Størrelsesordenen af usikkerheden kan ikke vurderes, men Medicinerådet vurderer overordnet, at niveauet for nytteværdierne afspejler sygdommen, og ligeledes afspejles



sygdomsudviklingen mellem stadierne i nytteværdierne, og derfor foretages ingen ændringer.

Medicinrådet anvender ansøgers estimering af fald i helbredsrelateret livskvalitet i forbindelse med bivirkninger men vurderer, at der er stor usikkerhed om, hvorvidt denne justering er tilstrækkelig til at indfange størrelsesorden og forskelle i bivirkningsprofiler. Ligeledes fremhæver Medicinrådet, at der er usikkerhed forbundet med at sammenligne helbredsrelateret livskvalitet i stadiet for progredieret sygdom, da en lavere andel af patienterne i PEM + CT-armen sammenlignet med andel patienter i CT besvarer spørgeskemaet i stadiet for progredieret sygdom. Derved er der en risiko for, at de patienter, der har besvaret spørgeskemaet i henholdsvis PEM + CT-armen og CT-armen ikke er sammenlignelige ved stadiet progredieret sygdom.

Ansøger har også estimeret nytteværdier ud fra en "tid-til-død"-tilgang frem for at benytte sygdomsprogression. Ved denne tilgang estimeres en regressionsmodel, hvor populationen opdeles i grupper baseret på antal dage til død: mindre end 30 dage til død, 30-90 dage, 90-180 dage, 180-360 dage og mere end 360 dage indtil død. Ved brug af en "tid-til-død" tilgang estimeres en ICER på niveau med den ICER, der estimeres ved stadiespecifikke nytteværdier, og derfor beskrives denne tilgang ikke yderligere.

4.6 Omkostninger

I den sundhedsøkonomiske analyse inkluderer Medicinrådet lægemiddelomkostninger, administrationsomkostninger, monitoreringsomkostninger, bivirkningsomkostninger, omkostninger til efterfølgende behandling og patientomkostninger. Ansøger har derudover inkluderet omkostninger til palliativ behandling og test for PD-L1.

Medicinrådet ekskluderer omkostninger til palliativ behandling i analysen, idet usikkerheden omkring, hvor mange patienter, der modtager palliativ behandling, er for stor. Denne ændring vurderes at have minimal betydning for analysens resultater.

Medicinrådet bemærker, at der er anvendt 2022 og ikke 2023-DRG-takster. Da dette har minimal indflydelse på analysens resultat, vælger Medicinrådet at anvender de samme 2022-takster som ansøger.

Det er særligt lægemiddelomkostninger til pembrolizumab, som har betydning for analysens resultat.

4.6.1 Lægemiddelomkostninger

Ansøger har estimeret lægemiddelomkostninger på baggrund af apotekernes indkøbspris (AIP). Administrationen af lægemidlerne er beskrevet i hhv. afsnit 2.3.2 og 2.3.3.

Doseringen samt den relative dosisintensitet (RDI) for de enkelte lægemidler er baseret på patienterne i KEYNOTE-826 og fremgår af Tabel 14. Ved doseringer baseret på vægt anvendes fra KEYNOTE-826 en gennemsnitlig kropsvægt på 64,7 kg. Ansøger antager, at det er muligt at dele hætteglas, og inkluderer derfor ikke omkostninger forbundet med lægemiddelpild.



Tabel 15. Dosering og relativ dosisintensitet anvendt for lægemidlerne i ansøgers sundhedsøkonomiske analyser

Lægemiddel	Dosering pr. administration	Administration	Relativ dosisintensitet (SD) %	Kilde
Intervention				
Pembrolizumab	200 mg	i.v. fast dosis hver 3. uge	91,1 (0,15)	KEYNOTE 826
Cisplatin	50 mg/m ²	i.v. hver 3. uge	107,4 (0,43)	KEYNOTE 826
Carboplatin	AUC 5 (750 mg)	i.v. hver 3. uge	102,7 (0,32)	KEYNOTE 826
Paclitaxel	175 mg/m ²	i.v. hver 3. uge	106,9 (0,33)	KEYNOTE 826
Bevacizumab	15 mg/kg	i.v. hver 3. uge	77,5 (0,28)	KEYNOTE 826
Komparator				
Cisplatin	50 mg/m ²	i.v. hver 3. uge	108,6 (0,49)	KEYNOTE 826
Carboplatin	AUC 5 (750 mg)	i.v. hver 3. uge	105,7 (0,35)	KEYNOTE 826
Paclitaxel	175 mg/m ²	i.v. hver 3. uge	109,7 (0,45)	KEYNOTE 826
Bevacizumab	15mg/kg	i.v. hver 3. uge	83,7 (0,23)	KEYNOTE 826

Medicinrådets vurdering af lægemiddelomkostninger

Jf. afsnit 2.3.2 anvender Medicinrådet en vægtbaseret dosering for pembrolizumab fremfor en fast dosis. I dansk klinisk praksis gives 2 mg/kg hver 3. uge i den periode, hvor pembrolizumab gives i kombination med kemoterapi. Derefter gives pembrolizumab med 4 mg/kg hver 6. uge. I ansøgers model er det ikke muligt at ændre doseringsintervallet undervejs, og derfor sættes doseringen af pembrolizumab til 4 mg/kg hver 6. uge i hele behandlingstiden i Medicinrådets analyse. Medicinrådet vurderer, at de ekstraomkostninger, der vil være forbundet med administration af pembrolizumab hver 3. uge fremfor hver 6. uge i den periode, hvor pembrolizumab gives i kombination med kemoterapi, ikke er af væsentlig betydning for analysens resultater. Ved ændringen fra fast dosis til 4 mg/kg. hver 6. uge falder den gennemsnitlige dosering hver 6. uge fra 400 mg til 259 mg. Denne dosering er baseret på en gennemsnitlig kropsvægt på 64,7 kg fra KEYNOTE-826. Medicinrådet vurderer, at denne vægt er lav, men da patientpopulationen er relativt ung og ikke associeret med højt BMI, da vurderes det, at vægten kan danne grundlag for vurderingen af PEM + CT relativt til CT for den relevante patientpopulation.



Medicinerådet anvender ansøgers øvrige antagelser omkring dosering og relativ dosisintensitet. I dansk klinisk praksis forventes både pembrolizumab og bevacizumab at kunne håndteres uden lægemiddelspild, og derfor anvendes ansøgers antagelse om ingen lægemiddelspild.

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

Tabel 16. Lægemiddelpriser anvendt i Medicinerådets sundhedsøkonomiske analyser, sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP), marts 2023

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	SAIP [DKK]	Reference
Pembrolizumab	25 mg/mL	4 mL	■	Amgros
Cisplatin	1 mg/mL	100 mL	■	Amgros
Carboplatin	10 mg/mL	45 mL	■	Amgros
Paclitaxel	6 mg/mL	50 mL	■	Amgros
Bevacizumab	25 mg/mL	16 mL	■	Amgros

4.6.2 Administrationsomkostninger

Ansøger inkluderer omkostninger forbundet med administration af lægemidlerne på hospitalet. Til at estimere enhedsomkostningen forbundet med intravenøs infusion anvender ansøger en DRG-takst på 1.921 DKK (DRG 2022, 13MA98).

Medicinerådets vurdering af administrationsomkostninger

Medicinerådet anvender ansøgers antagelse for omkostninger forbundet med administration.

4.6.3 Monitoreringsomkostninger

Ansøger inkluderer omkostninger til rutinemæssig monitorering og antager, at frekvensen af de forskellige besøg er ens uanset behandlingsarm. I det progressionsfrie stadie antager ansøger, at patienter går til regelmæssig opfølgning på behandling hver 6. uge ved en læge og hver 6. uge ved en sygeplejerske. Yderligere antager ansøger, at patienter CT-scannes hver 9. uge. Ved progredieret sygdom antager ansøger, at patienterne monitoreres ved en læge i maksimalt fem år, og dette forekommer hver 3. måned det første år, hver 6. måned i år 2 og 3 og én gang årligt i år 4 og 5. Frekvens og takster for monitorering fremgår af Tabel 16.

Ansøger baserer sine antagelser vedr. frekvens for monitorering på patientinformation fra Herlev Hospital og egne antagelser. Ansøger anvender DRG-takster til at estimere omkostningerne forbundet med besøg ved læge og CT-scanning, mens der for



konsultation ved sygeplejerske anvendes Medicinrådets katalog for enhedsomkostninger.

Tabel 17. Frekvens og enhedsomkostninger forbundet med monitorering i ansøgers analyse

	Frekvens pr. uge	Enhedsomkostning [DKK]	Kilde / Takst
Progressionsfri sygdom			Patientinformation fra Herlev Hospital
Konsultation ved læge	0,17 (Hver 6. uge)	1.921	13MA98
Konsultation ved sygeplejerske	0,17 (Hver 6. uge)	290	Medicinrådets katalog for enhedsomkostninger, en halv time ved en sygeplejerske
CT-scanning	0,11 (Hver 9. uge)	1.979	DRG2022 / 30PR07
Progredieret sygdom			Ansøgers egen antagelse
Konsultation ved læge	0,038 (Hver 3. til 12. måned henover fem år)	1.921	DRG13MA98

Medicinrådets vurdering af monitoreringsomkostninger

Medicinrådet vurderer, at der i det progressionsfrie stadie vil være konsultationer ved læge hver 3. uge i PEM + CT-armen, og ingen konsultationer ved sygeplejersker. Da dette kun har minimal indflydelse på analysens resultater, anvendes ansøgers tilgang og antagelser vedrørende estimering af omkostninger forbundet med monitorering.

4.6.4 Bivirkningsomkostninger

Ansøger har inkluderet omkostninger forbundet med bivirkninger ved behandling med henholdsvis PEM + CT og CT alene. Ansøger anvender de rapporterede frekvenser af uønskede hændelser grad 3-4 fra KEYNOTE-826 som proxy for bivirkninger, men der opdeles ikke på forskelle i bivirkningsprofiler for patienter, der behandles og ikke behandles med bevacizumab, hvorfor opgørelsen i Tabel 17 afviger fra opgørelsen af sikkerhedsdata vist i Tabel 7 afsnit 2.5.

Ansøger estimerer bivirkningsomkostninger på baggrund af DRG-takster.



Table 18. Bivirkningsrater og DRG-takster i Medicinrådets analyse

	PEM + CT	PBO + CT	Enhedsomkostning [DKK]	DRG-takst 2022
Anæmi	30,3 %	26,9 %	3.176 DKK	16MA98
Nedsat neutrofilcelletal	13,0 %	8,4 %	569 DKK	65TE01
Neutropeni	12,4 %	9,7 %	3.176 DKK	16MA98
Forhøjet blodtryk	9,4 %	10,7 %	1.921 DKK	13MA98
Trombocytopeni	7,5 %	4,5 %	569 DKK	65TE01
Febril neutropeni	7,2 %	4,5 %	2.513 DKK	18MA98
Nedsat antal blodplader	6,8 %	4,5 %	3.176 DKK	16MA98
Nedsat antal hvide blodlegemer	6,8 %	4,2 %	569 DKK	65TE01
Urinvejsinfektion	8,8 %	8,1 %	2.038 DKK	11MA98

Medicinrådets vurdering af bivirkningsomkostninger

Medicinrådet anvender ansøgers antagelser vedrørende bivirkningsrater og vurderer, at niveauet for DRG-taksterne er rimeligt for ikke-indlæggelseskrevende bivirkninger. Medicinrådet vurderer, at febril neutropeni er indlæggelseskrevende, og taksten ændres for denne bivirkning fra 2.513 DKK til 38.209 DKK (2023 DRG-takst 16MA03).

4.6.5 Efterfølgende behandlinger

Efter progression tilbydes en andel af patienterne en efterfølgende behandlingslinje. Ansøger antager, at 23,9 % af patienterne i PEM + CT-armen og 30,2 % af patienterne i CT-armen modtager efterfølgende behandling. Fordelingen af efterfølgende behandling og gennemsnitlige behandlingsvarigheder for hver behandling fremgår af Tabel 18.

Ansøger anvender for bevacizumab, carboplatin og cisplatin samme doser og administrationsform som ved førstelinje behandling i det progressionsfrie sygdomsstadie (se Tabel 12), men der antages nu en dosisintensitet på 100 % for de pågældende lægemidler. Gemcitabin gives intravenøst to gange hver 3. uge (dag 1 og 8, 1000 mg/m²), og her antages ligeledes en dosisintensitet på 100 %.

Table 19. Fordeling af efterfølgende behandling i ansøgers sundhedsøkonomiske analyse

Fordeling af efterfølgende behandling baseret på første linje		
Anden linje	Første linje	
Anden linje	Pembrolizumab i komb. med kemoterapi	Kemoterapi



Fordeling af efterfølgende behandling baseret på første linje

	Modtager anden linje	Gns. behandlingsvarighed	Modtager anden linje	Gns. behandlingsvarighed
	n (%)	i dage (SE)	n (%)	i dage (SE)
Bevacizumab	10 (3,8 %)	247,5 (119,1)	22 (8,0 %)	93,0 (19,9)
Carboplatin	36 (13,2 %)	88,9 (11,8)	23 (8,5 %)	93,3 (24,6)
Cisplatin	14 (5,0 %)	35,9 (6,4)	17 (6,3 %)	66,8 (14,2)
Gemcitabin	5 (1,9 %)	26,7 (19,1)	20 (7,4 %)	87,0 (24,5)
Total	65 (23,9 %)		83 (30,2 %)	
Gennemsnit		117,3 (15,8)		132,3 (12,8)

Medicinerådets vurdering af efterfølgende behandlinger

Medicinerådet vurderer, at efterfølgende behandling følger opgørelsen i Tabel 19 for begge behandlingsarme. Medicinerådet udskifter AIP med sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP), se Tabel 20. Topotecan gives intravenøst over tre dage (dag 1-3, 1,75 mg/m² pr. dag) over 21 dages cyklusser i op til 6 serier.

Tabel 20. Fordeling af efterfølgende behandling i Medicinerådets analyse

Lægemiddel	Modtager andenlinje behandling	Gns. behandlingsvarighed (uger)
Carboplatin	25 %	21 uger (7 behandlingscykler)
Topotecan	25 %	21 uger (7 behandlingscykler)
Total	50 %	

Tabel 21. Lægemiddelpriser til efterfølgende behandling anvendt i Medicinerådets sundhedsøkonomiske analyser, sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP), marts 2023

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	SAIP [DKK]	Reference
Carboplatin	10 mg/mL	45 mL	■	Amgros
Topotecan	1 mg/ml	4 mL	■	Amgros



4.6.6 Patientomkostninger

Ansøger inkluderer i det progressionsfrie stadie patientomkostninger relateret til administrations- og monitoreringsbesøg på hospitalet, hvor patientens effektive tid på hospitalet, ventetid og transporttid inkluderes. Ansøger anvender en enhedsomkostning for patienttid på 179 DKK pr. time og transportomkostninger på 100 DKK pr. besøg, jf. Medicinrådets værdisætning af enhedsomkostninger, version 2020.

Ansøger antager, at patienttiden i forbindelse med intravenøs infusion varierer for de forskellige lægemidler, hvor patienttiden pr. intravenøs infusion med pembrolizumab og carboplatin er estimeret til 30 minutter, mens intravenøs infusion med paclitaxel og cisplatin estimeres at vare 3 timer. Intravenøs infusion med bevacizumab estimeres at vare mellem 30 til 60 minutter afhængig af behandlingsregime.

Medicinrådets vurdering af patientomkostninger

Medicinrådet anvender ansøgers tilgang til estimering af patientomkostninger, men bemærker, at enhedsomkostningen for patienttid er 181 kr., og transportomkostninger er 140 kr. i Medicinrådets katalog for enhedsomkostninger. Medicinrådet vurderer, at intravenøs infusion med cisplatin estimeres at tage 5 timer fremfor 3 timer, mens bevacizumab vurderes at tage 60-90 minutter frem for 30-60 minutter. Da patientomkostningerne har minimal indflydelse på analysens resultat, anvendes ansøgers antagelser omkring patienttid.

4.6.7 Omkostninger til PD-L1 test

Kun patienter med PD-L1 CPS ≥ 1 behandles med pembrolizumab, og derfor antager ansøger, at der er en omkostning forbundet med at teste for, om patientens PD-L1 viser CPS ≥ 1 . Ansøger inkluderer en enhedsomkostning på 560 DKK til testen og antager på baggrund af data fra KEYNOTE-826, at 89 % af de testede patienter har PD-L1 CPS ≥ 1 . Herefter antages det, at patienter, der har PD-L1 CPS ≥ 1 bærer testomkostningerne for alle testede, hvorfor den effektive omkostning er 631 DKK pr. patient, der behandles med pembrolizumab.

Medicinrådets vurdering af PD-L1 test

Medicinrådet anvender ansøgers tilgang og antagelser vedrørende estimering af omkostninger forbundet med PD-L1 test.

4.7 Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse

Medicinrådet har foretaget ændringer til ansøgers oprindelige analyse, se Tabel 21.

Tabel 22. Forskelle mellem ansøgers analyse og Medicinrådets hovedanalyse

Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Begrundelse
Dosering af pembrolizumab	Fast dosering	4 mg/kg hver. 6. uge	Afsnit 4.6.1



Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Begrundelse
Behandlingsstop for bevacizumab	6 serier svarende til 18 uger	10,2 mdr. svarende til 45 uger	Afsnit 4.4
Bivirkningsomkostninger: DRG-takst for febril neutropeni	2.513 kr.	38.209 kr.	Afsnit 4.6.4
Fordeling af efterfølgende behandling	Tabel 18	Tabel 19	Afsnit 4.6.5
Palliativ behandling	Inkluderes	Inkluderes ikke	Afsnit 4.6
Cut-off tidspunkt for PFS	37 uger	0 uger	Afsnit 4.3.2
Cut-off tidspunkt for TTP	37 uger	0 uger	Afsnit 4.3.2

4.8 Resultater

4.8.1 Resultat af Medicinrådets hovedanalyse

I Medicinrådets hovedanalyse estimeres den gennemsnitlige QALY-gevinst pr. patient til 0,7 QALY (0,8 leveår), mens de inkrementelle omkostninger pr. patient er ca. [redacted] DKK. Dermed bliver de inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY (ICER) ca. [redacted] DKK pr. QALY. Er analysen udført med AIP, bliver de inkrementelle omkostninger pr. patient ca. 550.000 DKK, hvilket resulterer i en ICER på ca. 840.000 DKK. Resultaterne fra Medicinrådets hovedanalyse er præsenteret i Tabel 22.

Tabel 23. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse, diskonterede tal

	Pembrolizumab + kemoterapi +/- bevacizumab	Kemoterapi +/- bevacizumab	Forskel
Lægemiddelomkostninger	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Hospitalsomkostninger	96.056 DKK	61.789DKK	34.267 DKK
Efterfølgende behandling	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Patientomkostninger	15.898 DKK	10.064 DKK	5.835 DKK
Totale omkostninger	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Totale leveår	2,8	1,9	0,83
Totale QALY	2,1	1,5	0,66



	Pembrolizumab + kemoterapi +/- bevacizumab	Kemoterapi +/- bevacizumab	Forskel
Forskel i omkostninger pr. vundet leveår			Beregnet med AIP: 660.170 DKK Beregnet med SAIP: [redacted]
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)			Beregnet med AIP: 838.159 DKK Beregnet med SAIP: [redacted]

4.8.2 Medicinrådets følsomhedsanalyser

Deterministiske følsomhedsanalyser

Ansøger har udarbejdet en række følsomhedsanalyser, hvor betydningen af variation i forskellige parametre undersøges. I Tabel 23 fremgår Medicinrådets følsomhedsanalyser, som vurderes relevante for vurderingen. Overordnet viser følsomhedsanalyserne, at den inkrementelle omkostningseffekt ratio påvirkes af valg af cut-off tidspunkter ved ekstrapolering af TTP og PFS, da valget af cut-off tidspunkter påvirker, hvordan de ekstrapolerede kurver forløber. Ansøgers valg af et cut-off tidspunkt ved 37 uger er mere optimistisk og vurderes mindre klinisk plausibelt end valget i Medicinrådets hovedanalyse, da der særligt for PEM+CT vindes flere (kvalitetsjusterede) leveår i det progressionsfrie stadie. Der er ikke forskel på, hvor mange leveår, der vindes i stadiet progredieret sygdom mellem ansøgers og Medicinrådets analyse.

Tabel 24. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyse sammenlignet med hovedanalysen, DKK

Parameter	Følsomheds-analyse	Rationale	Inkremen-telle QALY	Inkremen-telle omkost-ninger (DKK)	ICER (+/- absolut forskel fra hoved-analysen)
Resultatet af hovedanalyse n			0,66	[redacted]	[redacted]
Tidshorisont	20 år frem for 35 år	Få langtidsover-levere efter 20 år i Medicin-rådets hoved-analyse	0,63	[redacted]	[redacted]
Ekstrapolering af TTP og PFS	Ansøgers valg af ekstra-poleringer benyttes, cut-	Usikkerhed om valg af cut-off tidspunkt	1,4	[redacted]	[redacted]

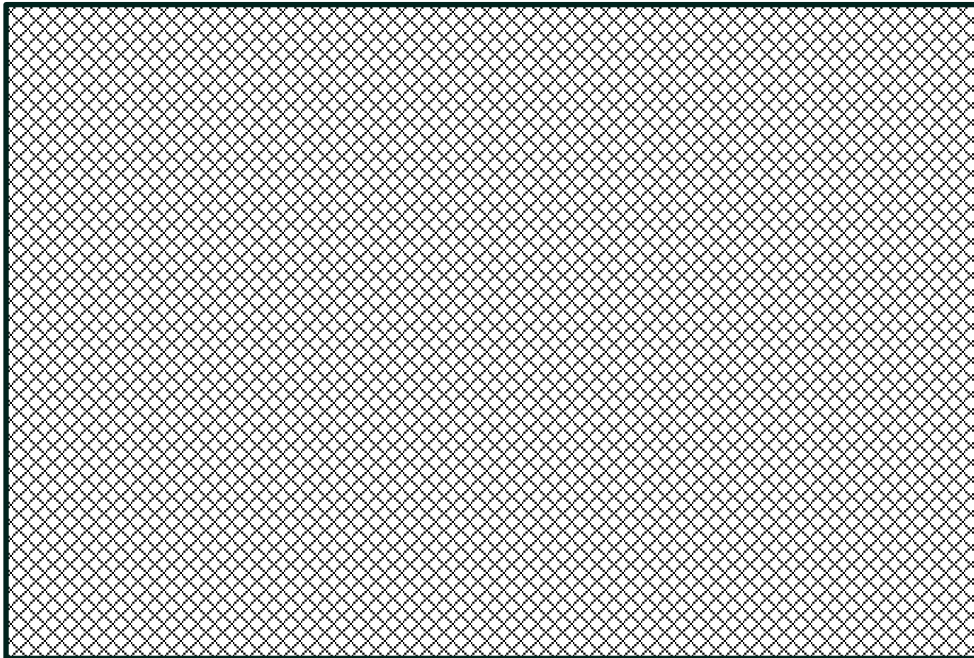


Parameter	Følsomheds-analyse	Rationale	Inkremen-telle QALY	Inkremen-telle omkost-ninger (DKK)	ICER (+/- absolut forskel fra hoved-analysen)
	off ved 37 uger	ved ekstrapolering			

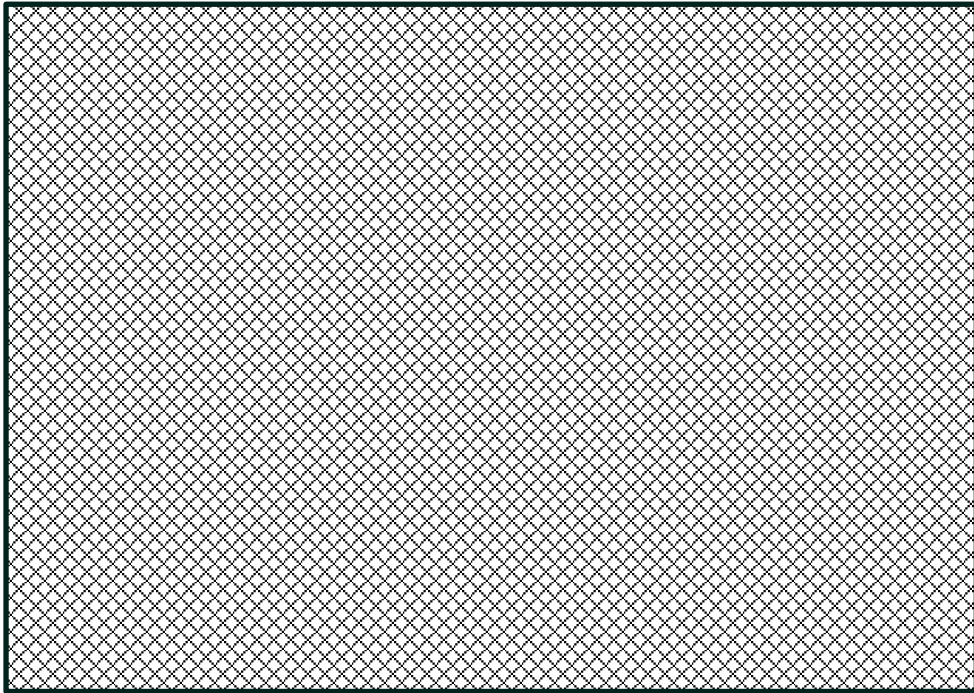
Probabilistisk følsomhedsanalyse

Ansøger har indsendt en probabilistisk følsomhedsanalyse (PSA) til at beskrive den samlede parameterusikkerhed. I en PSA gives hver modelparameter, der kan være behæftet med usikkerhed, en plausibel fordeling fremfor et punktestimat. Herefter simuleres den sundhedsøkonomiske model et stort antal gange, hvor der i hver simulering trækkes en ny værdi fra modelparameterens fordelinger. Dette resulterer i en ny ICER ved hver simulering, og således kan den samlede parameterusikkerhed vises som en sky af værdier for forholdet mellem inkrementelle omkostninger og QALY-gevinst. I ansøgers PSA inkluderes der blandt andet centrale parametre såsom nytteværdier, behandlingsvarigheder, bivirkningsrater m.v., men der varieres ikke på cut-off tidspunkt ved ekstrapolering, som er en central parameter for udfaldet af den sundhedsøkonomiske analyse.

Resultaterne af PSA'en baseret på Medicinrådets hovedanalyse fremgår af Figur 20. Figur 21 præsenterer sandsynligheden for, at PEM + CT vil være omkostningseffektiv for forskellige niveauer af betalingsvillighed pr. QALY baseret på resultaterne præsenteret i Figur 8.



Figur 20. Medicinrådets probalistiche følsomhedsanalyse for sammenligningen mellem PEM+CT og CT



Figur 21. Forhold mellem betalingsvillighed (inkrementelle omkostninger pr. QALY) og sandsynlighed for, at PEM + CT er omkostningseffektiv

5. Budgetkonsekvenser

5.1 Estimat af patientantal og markedsandel

Ansøger har antaget, at der vil være ca. 28 patienter om året, der ved anbefaling vil være kandidater til behandling med PEM + CT, se afsnit 1.4. Ansøger antager et markedsoptag på 100 %. Dvs. at alle kandidater vil modtage PEM + CT fremfor CT alene.

Medicinerådets vurdering af ansøgers budgetkonsekvensanalyse

Medicinerådet vurderer, at ansøgers estimat kan danne grundlag for beregning af budgetkonsekvenserne, da ganske få patienter ikke vil blive tilbudt immunterapi, fx ved komorbiditet med immunrelaterede sygdomme. Estimat af antal nye patienter pr. år fremgår af Tabel 26.

Tabel 25. Medicinerådets estimat af antal nye patienter pr. år

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
	Anbefales				
PEM + CT	28	28	28	28	28



	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
CT	0	0	0	0	0
Anbefales ikke					
PEM + CT	0	0	0	0	0
CT	28	28	28	28	28

5.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen

Medicinerådet estimerer, at anvendelse af PEM + CT relativt til CT alene vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5. Resultatet er præsenteret i Tabel 27.

Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 15,4 mio. DKK i år 5.

Tabel 26. Medicinerådets analyse af totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Anbefales ikke	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale budgetkonsekvenser	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

6. Diskussion

Medicinerådet har vurderet effekten af PEM + CT og evt. bevacizumab til patienter med ikke kurabel cervixcancer overfor CT. Samlet set vurderer Medicinerådet, at patienter, der behandles med PEM + CT sammenlignet med CT, progredierer senere og lever længere, men der er stor usikkerhed omkring størrelsen af overlevelsesgevinsten og derved QALY-gevinsten. Usikkerheden er drevet af, at der er stor usikkerhed forbundet med at ekstrapolere studiedata, hvor det er særligt vanskeligt at forudsige andel langtidsoverlevende, der vil leve med progressionsfri sygdom.

I Medicinerådets hovedanalyse estimeres en gennemsnitlig QALY-gevinst på 0,7 år (0,8 leveår), mens de inkrementelle omkostninger er ca. [REDACTED] DKK. Medicinerådets følsomhedsanalyser viser, at variation i ICERen er drevet af variation i QALY-gevinsten, hvor QALY-estimerne spænder fra ingen QALY-gevinst til en gevinst på 1,5 QALYs i Medicinerådets probalistske følsomhedsanalyse.

De inkrementelle omkostninger er mellem [REDACTED] og [REDACTED] DKK i Medicinerådets følsomhedsanalyser, og der er således ikke en væsentlig usikkerhed forbundet med de



inkrementelle omkostninger. De inkrementelle omkostninger er drevet af lægemiddelomkostningerne for pembrolizumab, hvor den gennemsnitlige behandlingsvarighed i KEYNOTE-826 var 13,6 måneder. I dansk klinisk praksis forventes et behandlingsstop ved 2-års behandling.



7. Referencer

1. Nordcan- Cervix uteri [internet]. 2020. Tilgængelig fra: https://nordcan.iarc.fr/en/dataviz/age_specific?cancers=190&sexes=2&populations=208&mode=population&multiple_populations=1
2. Cibula D, Borčinová M, Kocian R, Feltl D, Argalacsova S, Dvorak P, et al. CERVANTES: An international randomized trial of radical surgery followed by adjuvant (chemo) radiation versus no further treatment in patients with early-stage, intermediate-risk cervical cancer (CEEGOG-CX-05; ENGOT-CX16). *Int J Gynecol Cancer*. 2022;1327–31.
3. Monk BJ, Colombo N, Tewari KS, Dubot C, Caceres MV, Hasegawa K, et al. Oral Abstract Session KEYNOTE-826 : Final overall survival results from a randomized , double-blind , phase 3 study of pembrolizumab + chemotherapy vs placebo + chemotherapy for first-line treatment of persistent , recurrent , or metastatic cervical cancer. 2023;61:5500.
4. NORDCAN. Cancer stat fact sheets Denmark - Cervix uteri [internet]. Tilgængelig fra: <https://www-dep.iarc.fr/NORDCAN/english/frame.asp>
5. World Health Organization (WHO). Guideline For Screening and Treatment of Cervical Pre-cancer Lesions for Cervical Cancer Prevention. Who. 2021. 115 sider.
6. 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.
7. European Medicines Agency EMA. EPAR - Assessment report - Avastin. 2017.
8. DGCG. Retningslinjer for visitation, diagnostik, behandling og kontrol af cervixcancer - M4. Livsforlængende behandling af patienter med recidiv der ikke er kandidater til kurativ intenderet behandling. 2017;1–3.
9. Tewari KS, Sill MW, Long HJ, Penson RT, Huang H, Ramondetta LM, et al. Improved Survival with Bevacizumab in Advanced Cervical Cancer. *N Engl J Med*. 2014;370(8):734–43.
10. Monk BJ, Sill MW, McMeekin DS, Cohn DE, Ramondetta LM, Boardman CH, et al. Phase III trial of four cisplatin-containing doublet combinations in stage IVB, recurrent, or persistent cervical carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 2009;27(28):4649–55.
11. Moore DH, Blessing JA, McQuellon RP, Thaler HT, Cella D, Benda J, et al. Phase III study of cisplatin with or without paclitaxel in stage IVB, recurrent, or persistent squamous cell carcinoma of the cervix: A Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 2004;22(15):3113–9.
12. Cibula D, Pötter R, Planchamp F, Avall-Lundqvist E, Fischerova D, Haie Meder C, et al. The European Society of Gynaecological Oncology/European Society for Radiotherapy and Oncology/European Society of Pathology guidelines for the management of patients with cervical cancer. *Radiother Oncol*. 2018;127(3):404–16.
13. Pötter R, Tanderup K, Schmid MP, Jürgenliemk-Schulz I, Haie-Meder C, Fokdal LU, et al. MRI-guided adaptive brachytherapy in locally advanced cervical cancer (EMBRACE-I): a multicentre prospective cohort study. *Lancet Oncol*. 2021;22(4):538–47.
14. Dansk Gynækologisk Cancer Database. DGCG National Årsrapport 2021/2022. 2012;1–83.
15. Fokdal L, Tanderup K, Nielsen SK, Christensen HK, Røhl L, Pedersen EM, et al. Image and laparoscopic guided interstitial brachytherapy for locally advanced primary or recurrent gynaecological cancer using the adaptive GEC ESTRO target concept. *Radiother Oncol*. 2011;100(3):473–9.
16. Colombo N, Dubot C, Lorusso D, Caceres MV, Hasegawa K, Shapira-Frommer R,



- et al. Pembrolizumab for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer. *N Engl J Med.* 2021;385(20):1856–67.
17. European Medicines Agency (EMA). EPAR Keytruda EMEA/H/C/003820/II/0117. Bd. 31. 2022.
 18. Kato K, Cho BC, Takahashi M, Okada M, Lin CY, Chin K, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced oesophageal squamous cell carcinoma refractory or intolerant to previous chemotherapy (ATTRACTION-3): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(11):1506–17.
 19. Song D, Kong W, Zhang T, Han C, Liu T, Jiao S, et al. A retrospective analysis of cisplatin/carboplatin plus paclitaxel in advanced or recurrent cervical cancer. *J Obstet Gynaecol (Lahore).* 2019;39(3):389–94.
 20. Monk BJ, Tewari KS, Dubot C, Caceres MV, Hasegawa K, Shapira-Frommer R, et al. Health-related quality of life with pembrolizumab or placebo plus chemotherapy with or without bevacizumab for persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer (KEYNOTE-826): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2023;24(April).
 21. O’Neil BH, Wallmark JM, Lorente D, Elez E, Raimbourg J, Gomez-Roca C, et al. Safety and antitumor activity of the anti-PD-1 antibody pembrolizumab in patients with advanced colorectal carcinoma. *PLoS One.* 2017;12(12).
 22. Chung HC, Ros W, Delord JP, Perets R, Italiano A, Shapira-Frommer R, et al. Efficacy and safety of pembrolizumab in previously treated advanced cervical cancer: Results from the phase II KEYNOTE-158 study. *J Clin Oncol.* 2019;37(17):1470–8.
 23. Rosen VM, Guerra I, McCormack M, Nogueira-Rodrigues A, Sasse A, Munk VC, et al. Systematic review and network meta-analysis of bevacizumab plus first-line topotecan-paclitaxel or cisplatin-paclitaxel versus non-bevacizumab-containing therapies in persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2017;27(6):1237–46.
 24. Rini BI, Plimack ER, Stus V, Gafanov R, Hawkins R, Nosov D, et al. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2019;NEJMoa1816714.
 25. Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, Fradet Y, Lee J-L, Fong L, et al. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med.* 2017;376(11):1015–26.
 26. I RB, R PE, Viktor S, Rustem G, Robert H, Dmitry N, et al. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. Bastos D, SJ de A, Marinho G, AM M, Schutz F, LE Z, et al., red. [Comment *N Engl J Med* 2019 Mar 21;380(12)1176-1178; PMID 30779526 [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30779526]]. 2019;380(12):1116–27.
 27. Garassino MC, Gadgeel S, Speranza G, Felip E, Esteban E, Dómine M, et al. Pembrolizumab Plus Pemetrexed and Platinum in Nonsquamous Non–Small-Cell Lung Cancer: 5-Year Outcomes From the Phase 3 KEYNOTE-189 Study. *J Clin Oncol.* 2023;41(11).



8. Sammensætning af fagudvalg

Medicinrådets fagudvalg vedrørende gynækologisk kræft

Sammensætning af fagudvalg	
Formand	Indstillet af
Trine Zeeberg Iversen <i>Afdelingslæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Selskab for Klinisk Onkologi
Medlemmer	Udpeget af
<i>Udpegning i gang</i>	Region Nordjylland
Jacob Christian Lindegaard <i>Overlæge, Dr.med.</i>	Region Midtjylland
Trine Lembrecht Jørgensen <i>Afdelingslæge</i>	Region Syddanmark
Dejan Labudovic <i>Afdelingslæge</i>	Region Sjælland
<i>Udpegning i gang</i>	Region Hovedstaden
Mette-Pernille Donsmark <i>Farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Birthe Lemley <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
Dorte Blou <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
Henrik Horwitz <i>Afdelingslæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
<i>Deltager ikke</i>	Dansk Gynækologisk Cancer Gruppe

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet
Dampfærgevej 21-23, 3. sal
2100 København Ø
+45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk



9. Versionslog

Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	23. august 2023	Godkendt af Medicinrådet.

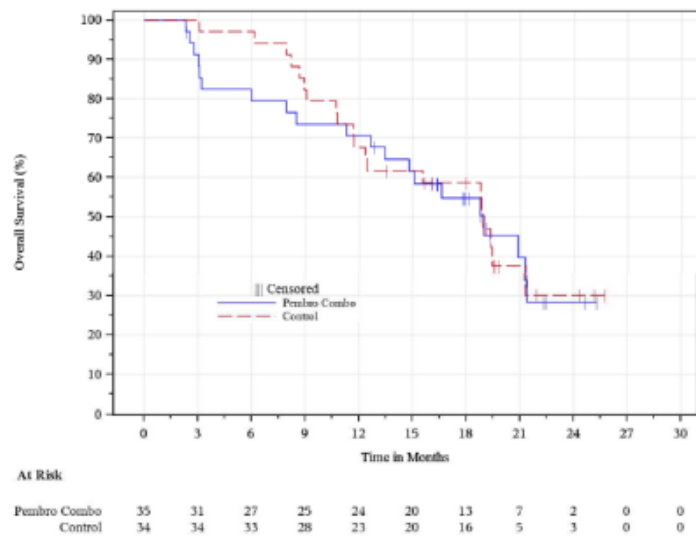


10. Bilag

10.1 Samlet overlevelse og progressionsfri overlevelse for PD-L1 CPS <1

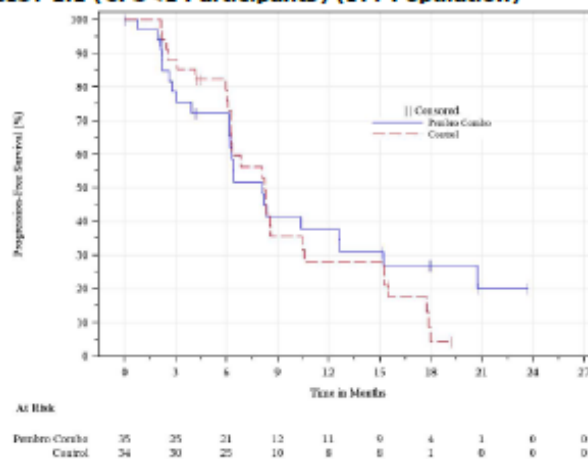
Data fra EPAR [17] for effektestimaterne samlet overlevelse og progressionsfri overlevelse for patienter med PD-L1 CPS < 1.

Figure 23. Kaplan-Meier Estimates of Overall Survival (CPS<1 Participants) (ITT Population)



Database Cutoff Date: 03MAY2021

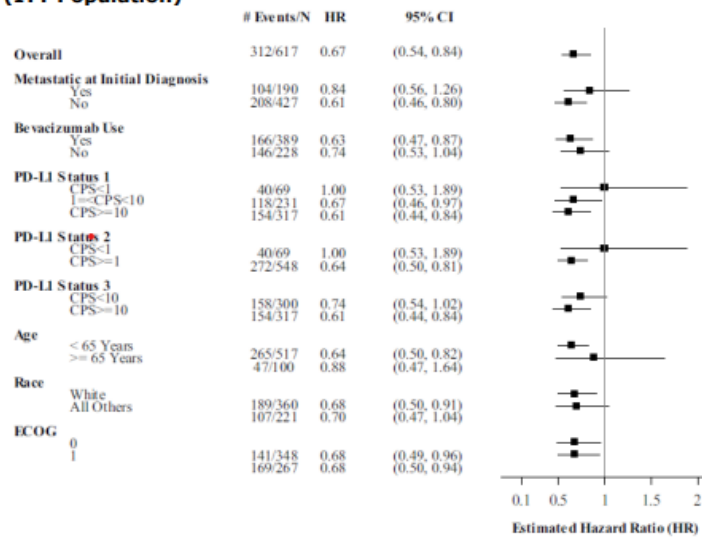
Figure 22. Kaplan-Meier Estimates of Progression-Free Survival Based on Investigator Assessment per RECIST 1.1 (CPS<1 Participants) (ITT Population)



Database Cutoff Date: 03MAY2021



Figure 10. Forest Plot of Overall Survival Hazard Ratio by Subgroup Factors (All-comer Participants) (ITT Population)



10.2 Samlet overlevelse og progressionsfri overlevelse stratificeret efter om patienterne har fået bevacizumab i tillæg til kemoterapi

Data fra EPAR [17] for effektestimaterne samlet overlevelse og progressionsfri overlevelse for behandlingsarmene stratificeret efter, om de har fået bevacizumab.



Table 42. Summary of Efficacy Results in All-comer Participants by Bevacizumab Use (ITT Population)

Endpoint	With Bevacizumab		Without Bevacizumab	
	Pembrolizumab + Chemotherapy (N=196)	Placebo + Chemotherapy (N=193)	Pembrolizumab + Chemotherapy (N=112)	Placebo + Chemotherapy (N=116)
PFS as Assessed by Investigator per RECIST 1.1				
Median PFS ^a , months (95% CI)	15.2 (10.5, 21.3)	10.2 (8.3, 12.3)	6.3 (6.1, 8.3)	6.2 (4.4, 6.3)
HR (95% CI) ^b	0.61 (0.47, 0.79)		0.74 (0.54, 1.01)	
OS				
Median OS ^a , months (95% CI)	NR (24.4, NR)	24.7 (16.4, 26.0)	16.8 (14.2, 19.8)	12.6 (10.0, 14.8)
HR (95% CI) ^b	0.63 (0.47, 0.87)		0.74 (0.53, 1.04)	
Objective Response Rate				
ORR (%) (95% CI)	75.5 (68.9, 81.4)	60.6 (53.3, 67.6)	49.1 (39.5, 58.7)	34.5 (25.9, 43.9)
ORR Difference % (95% CI) ^c	15.1 (5.8, 24.3)		14.6 (1.8, 27.0)	
DOR				
DOR ^a , (months), median (range)	21.1 (1.3+ - 24.2+)	12.9 (2.1+ - 22.0+)	8.2 (1.9+ - 24.1+)	6.3 (1.5+ - 18.6+)
CI=confidence interval; CPS=combined positive score; HR=hazard ratio; ITT=intent-to-treat; NR=not reached; OS=overall survival; PD-L1=programmed cell death ligand 1; PFS=progression-free survival; RECIST 1.1=response evaluation criteria in solid tumors version 1.1.				
^a From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.				
^b Based on Cox regression model with Efron's method of tie handling with treatment as a covariate stratified by metastatic at initial diagnosis (FIGO [2009] stage IVB) (yes or no), bevacizumab use (yes or no) and PD-L1 status (CPS <1, CPS 1 to <10, CPS >=10).				
^c Based on Miettinen & Nurminen method stratified by metastatic at initial diagnosis (FIGO [2009] stage IVB) (yes or no), bevacizumab use (yes or no) and PD-L1 status (CPS <1, CPS 1 to <10, CPS >=10).				
"++" indicates there is no progressive disease by the time of last disease assessment.				
Database Cutoff Date: 03MAY2021				

Figure 28. Kaplan-Meier Estimates of Overall Survival (CPS ≥1 Participants by Bevacizumab Use) (ITT Population)

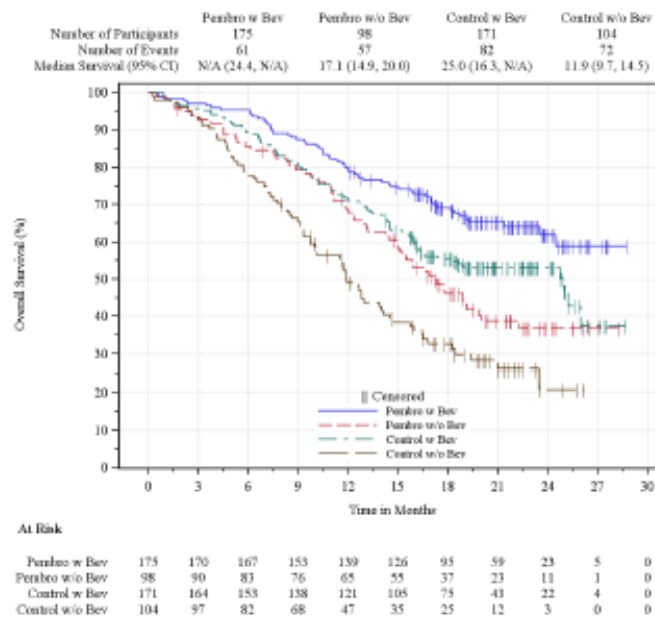
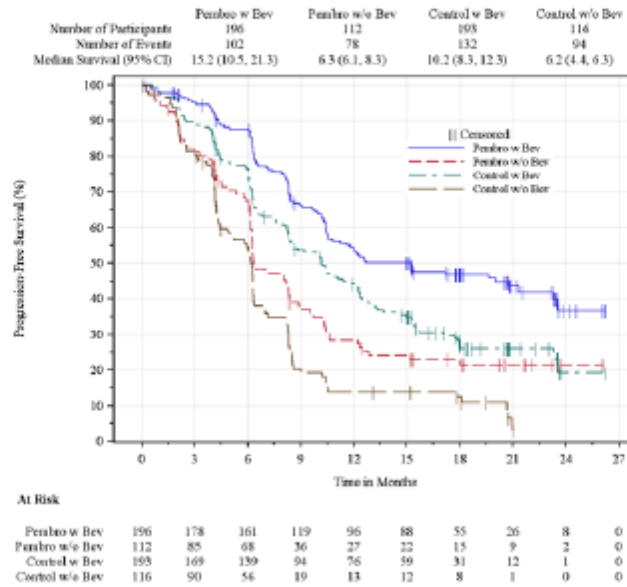




Figure 25. Kaplan-Meier Estimates of Progression-Free Survival Based on Investigator Assessment per RECIST 1.1 (Primary Analysis) (All-comer Participants by Bevacizumab Use) (ITT Population)





10.3 Uønskede hændelser med potentiel immunologisk ætiologi

Tabel 27. Opgørelse fra KEYNOTE-826 af uønskede hændelser med en potentiel immunologisk ætiologi i *as-treated* (APaT)-populationen [16].

Event	Pembrolizumab Group (N=307)†		Placebo Group (N=309)†	
	Any Grade	Grade 3-5	Any Grade	Grade 3-5
	<i>number of patients (percent)</i>			
Any event	104 (33.9)	35 (11.4)‡	47 (15.2)	9 (2.9)§
Hypothyroidism	56 (18.2)	4 (1.3)	28 (9.1)	1 (0.3)
Hyperthyroidism	23 (7.5)	0	9 (2.9)	1 (0.3)
Colitis	16 (5.2)	5 (1.6)	5 (1.6)	5 (1.6)
Severe skin reactions	14 (4.6)	12 (3.9)	1 (0.3)	1 (0.3)
Thyroiditis	11 (3.6)	2 (0.7)	1 (0.3)	0
Pneumonitis	6 (2.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0
Hepatitis	5 (1.6)	4 (1.3)	1 (0.3)	1 (0.3)
Adrenal insufficiency	4 (1.3)	3 (1.0)	0	0
Pancreatitis	3 (1.0)	2 (0.7)	1 (0.3)	0
Myositis	2 (0.7)	1 (0.3)	0	0
Type 1 diabetes mellitus	2 (0.7)	2 (0.7)	0	0
Vasculitis	2 (0.7)	0	0	0
Cholangitis sclerosing	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
Encephalitis	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
Hypophysitis	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	0
Myocarditis	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
Nephritis	1 (0.3)	0	0	0

* Potentially immune-mediated adverse events were based on a list prepared by the sponsor and considered regardless of attribution trial agents by the investigator. Shown are adverse events that occurred while patients were receiving trial agents or within 30 days after the end of the trial treatment period (or, for serious events, within 90 days after the end of trial treatment or within 30 days if the patient initiated new anticancer therapy). The *as-treated* population included all the patients who underwent randomization and received at least one dose of pembrolizumab or placebo. Events are listed in descending order of frequency in the pembrolizumab group. Adverse events were classified according to the *Medical Dictionary for Regulatory Activities*, version 24.0.

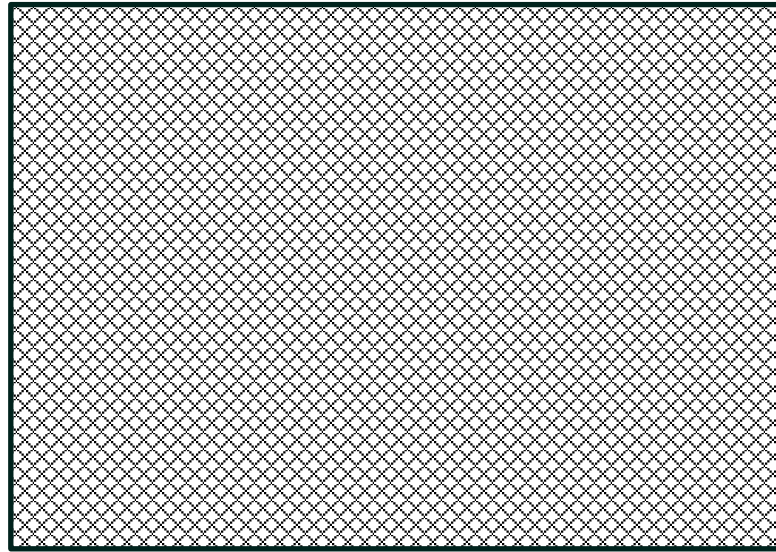
† The assigned regimen in both groups also included paclitaxel, the investigator's choice of cisplatin or carboplatin, and, per investigator discretion, bevacizumab.

‡ There was one patient (0.3%) who had a grade 5 event (encephalitis).

§ There were no patients who had a grade 5 event.



10.4 Tid til Progression (TTP)



[Redacted text]

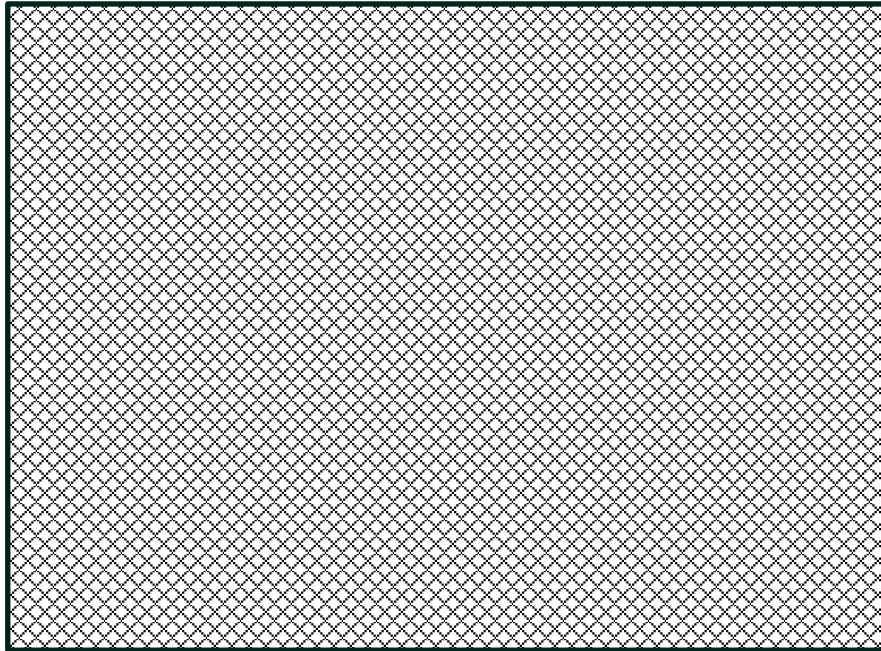
[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
			[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
			[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
			[Redacted]	



10.5 Post progression overlevelse (PPS)



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]



■	■	■	■
■	■	■	
■			
■	■	■	■
■	■	■	
■	■	■	

10.6 Probabilistisk følsomhedsanalyse - inkluderede variable

Parameter	Fordeling
Vægt, omkostninger, cyklusser, fordeling af efterfølgende behandling, bivirkningsrater	Normal
Behandlingslængder	Gamma
Testomkostninger	Beta
Nytteværdier, Diskontering	+/- 10 %

Medicinrådets sekretariat

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

+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk