



Mini-MTV skema til Koordineringsrådet for ibrugtagning af sygehusmedicin (KRIS)

Mini-MTV skemaet er til brug for KRIS' vurdering af, hvorvidt et lægemiddel skal tages i brug som standardbehandling. Med standardbehandling menes, at lægemidlet indføres som et alment anvendt behandlingstilbud til en patientgruppe, og at lægemidlet er umiddelbart tilgængeligt på de behandlende sygehusafdelinger.

Der kan ansøges til KRIS, når lægemidlet er godkendt af det europæiske lægemiddelagentur (EMA). Derudover skal lægemidlet være optaget i Sundhedsstyrelsens lægemiddeltakst inden den dag, hvor det bliver behandlet på KRIS' møde. Der skal som udgangspunkt foreligge videnskabelige peer review studier.

Mini-MTV'en skal medvirke til at sikre et alsidigt og systematisk beslutningsgrundlag. Det anbefales, at besvarelsen af de enkelte spørgsmål i mini-MTV'en følger principperne for medicinsk teknologivurdering, jf. Sundhedsstyrelsens publikation 'Introduktion til mini-MTV – et ledelses- og beslutningsstøtteværktøj til sygehusvæsnet' på http://www.sst.dk/publ/Publ2005/CEMTV/Mini_MTV/Mini_MTV.pdf.

Skemaet er opdelt i en kort indledning og spørgsmål vedrørende teknologi, patientforhold, organisatoriske konsekvenser og økonomiske konsekvenser. Under hvert spørgsmål findes en kort vejledning til besvarelse af spørgsmålet. Appendiks 1 er en vejledning i litteratursøgning- og vurdering. Appendiks 2 indeholder en oversigt med beskrivelse af evidensniveauer baseret på "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations". Appendiks 3 indeholder en evidenstabel, som skal udfyldes for at give en skematisk oversigt over inkluderede studier i mini-MTV'en.

Et beslutningsgrundlag i form af mini-MTV er mindre omfattende end traditionelle MTV-beskrivelser af nye teknologier. Derfor har de, der besvarer spørgsmålene, en særlig forpligtigelse til at synliggøre usikkerheden og eventuelle svagheder i beskrivelsen af lægemidlets konsekvenser.

Det gælder for samtlige spørgsmål i mini-MTV'en, at besvarelsen bør skrives i et letforståeligt sprog, og at det ikke er tilstrækkeligt at svare ja eller nej.

Dato: 12. august 2015

Lægemidlets navn: **Keytruda (Pembrolizumab)**

Kontaktperson:

Navn: Inge Marie Svane

Institution: Onkologisk afdeling, Herlev Hospital

Stilling: professor, overlæge

Adresse: Herlev Ringvej 75, 2730 Herlev

Telefonnummer: 3868 2131

E-mailadresse: Inge.Marie.Svane@regionh.dk

Spørgsmål 1-2: Indledning

1: Hvem er mini-MTV'en udarbejdet af og hvornår? Og hvilke relevante parter repræsenterer vedkommende?
Udarbejdet af Inge Marie Svane på vegne af Dansk Melanom Gruppe, repræsenteret ved overlæge Lars Bastholt, onkologisk afdeling, Odense Universitetshospital; Professor Inge Marie Svane, onkologisk afdeling, Herlev hospital og overlæge Henrik Schmidt, Onkologisk afdeling, Aarhus Universitetshospital
2: Hvem har været medinddraget i udarbejdelsen af mini-MTV'en?
Mini-MTV er udarbejdet af de tre ovenfor anførte personer, som repræsenterer de tre danske afdelinger hvor denne behandling tilbydes.

Spørgsmål 3-12: Teknologi

3: På hvilken indikation anvendes behandling med lægemidlet?
Som monoterapi til patienter med avanceret (inoperabel eller metastatisk) modermærkekræft (melanom). Produktresumé samt vurdering fra Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) vedlægges.
4: Hvor stort et antal patienter på landsplan forventes at kunne modtage behandlingen?
I Danmark diagnosticeres der hvert år ca. 350 patienter med metastatisk sygdom. Alle patienter der modtager medicinsk behandling for metastatisk malignt melanom i Danmark, bliver registreret i en national database for metastatisk melanom. Databasen blev oprettet i 2011, og der publiceres årligt en omfattende status rapport. Ifølge den årlige rapport blev 141 patienter i 2014 behandlet i 1. linje med stoffet Ipilimumab, der kan betragtes som det nuværende førstevalg til behandlingsnaive patienter i Danmark. Pembrolizumab er godkendt til behandling i alle linjer, hvorfor det må forventes, at det i en periode vil være både nydiagnosticerede patienter og patienter tidligere behandlet med Ipilimumab, der vil modtage anti-PD1 antistof (Pembrolizumab/Nivolumab). Baseret på data fra DMG rapporten vil et estimat for forbruget det første år efter ibrugtagningen således være omkring 180 patienter. Fremadrettet forventes anti-PD1 antistof brugt som 1. linje behandling, hvilket estimeret vil svare til 160 patienter. Den moderate øgning i forhold til antallet behandlet med Ipilimumab i 2014 tilskrives at anti-PD1 antistof har bedre virkning og færre alvorlige bivirkninger. Nogle patienter som tidligere ikke var i stand til at få Ipilimumab, men i stedet blev tilbudt Temodal (kemoterapi) eller behandling med en BRAF hæmmer, forventes at kunne gennemføre en anti-PD1 antistof behandling.
5: På hvilken måde er behandling med lægemidlet ny i forhold til gængs praksis? (se også spørgsmål 8)
Metastatisk melanom er relativt ufølsom overfor konventionel kemoterapi og har historisk manglet effektive behandlingsmuligheder. Der er sket store fremskridt med tilkomsten af CTLA-4 hæmmeren Ipilimumab, der giver langtidsoverlevelse for en mindre gruppe af patienterne, samt ved BRAF inhibitorerne der har klinisk effekt på en markant andel af

patienter, der har en tumor med BRAF mutation, men mere begrænset effekt på langtidsoverlevelsen.

Pembrolizumab er sammen med Nivolumab de første anti-PD-1 antistoffer der er godkendt til behandling af dissemineret melanom i alle linjer. De to antistoffer virker ved at blokere en bremse på immunforsvarets T-celler (PD-1), som cancerceller ellers potentielt ville kunne binde til via liganden PD-L1, for derved at nedbremse eller helt afvise det naturlige angreb fra immunforsvaret.

1. linje behandling til patienter med dissemineret melanom er i dag Ipilimumab, mens 2. linje aktuelt i DK er Pembrolizumab (anti-PD-1 antistof) via et Early Access Program (Named Patient Program) hvor patienterne behandles efter enkeltudleveringstilladelse fra Sundhedsstyrelsen. Endvidere anvendes kemoterapi (Temodal) samt BRAF-hæmmeren Dabrafenib, såfremt BRAF mutation er tilstede. Herudover anvendes behandling med cytokinerne interleukin-2 og interferon-alfa til et mindre antal selekterede patienter, typisk som 3 linje behandling.

Der er erfaring med administration samt håndtering af lægemidlet Pembrolizumab, idet de 3 ordinerende onkologiske afdelinger i Danmark siden sommer 2014 har deltaget i det ovenfor nævnte EAP, hvori ca 130 patienter er behandlet. Lægemidlet kan derfor introduceres som standardbehandling umiddelbart.

6: Beskriv processen for litteratursøgning og -vurdering.

Der er foretaget litteratursøgning følgende steder:

i) MTV-projekter: Den Nationale Mini-MTV database, The HTA Database, MedNytt, EuroScan Database samt NICE

ii) Reviews: Medline, Embase, HTA Database

iii) Igangværende kliniske forsøg: ClinicalTrials, Current Controlled Trials, Clinical Trials The National Cancer Institute

iv) Litteratur generelt: Embase, PubMed, FDA

Anvendte søgeord/Mesh-terms: MK-3475, lambrolizumab, pembrolizumab, Keytruda

Søgeperiode: Ubegrænset

De udvalgte studier repræsenterer relevante data fra Pembrolizumab udviklingsprogrammet, og omfatter de studier som EMA har godkendt Pembrolizumab på baggrund af. Tal fra Dansk Melanom Gruppens årsrapport 2014 indgår i denne MTV.

7: Angiv den samlede vurderede styrke af evidensen.

Samlet evidensniveau: 1b

8: Beskriv i hvilket omfang studierne behandlingsregimer er lig med eller sammenlignelige med dansk behandlingsregime (se også spørgsmål 5)

Pembrolizumab er ikke sammenlignelig med et aktuelt dansk standardregime.

Der foreligger nationalt gældende behandlingsretningslinjer for medicinsk behandling af

malignt melanom.

Den godkendte dosering af Pembrolizumab på 2 mg/kg hver 3. uge er identisk med den dosering der anvendes i én af armene i KEYNOTE-001 extension studie og KEYNOTE-002, mens dosis anvendt i KEYNOTE-006 er 10 mg/kg hver 2. eller 3. uge.

Den anvendte sammenligning i studiet KEYNOTE-002 omfatter kemoterapierne Taxol, Carboplatin, Dacarbazin, der ikke anvendes som standard behandling i DK, men betragtes internationalt som en relevant komparator. Dacarbazin anvendes i adskillige andre lande til behandling af melanom og effekten er lig den som ses ved brug af temodal, som anvendes som palliativ kemoterapi i DK. I studie KEYNOTE-006 sammenlignes Pembrolizumab direkte med Ipilimumab, der er standard behandling i DK.

9: Hvilke inklusions- og eksklusionskriterier opstiller de inkluderede studier?

Markedsføringstilladelsen for Pembrolizumab er baseret på følgende studier, der ligeledes ligger til grund for aktuelle mini-MTV ligger (se appendix 3):

- 1.) KEYNOTE-001: Hamid O et al: "Safety and Tumor Responses with Pembrolizumab (Anti-PD-1) in Melanoma" N Engl J Med 2013;369:134-44
- 2). KEYNOTE-001 extension studie: Robert C et al: "Anti-programmed-death-receptor-1 treatment with pembrolizumab in ipilimumab-refractory advanced melanoma: a randomized dose-comparison cohort of a phase 1 trial". Lancet. 2014 Sep 20;384(9948):1109-17.
- 3). KEYNOTE-002: Ribas A et al: "A Randomized Controlled Comparison of Pembrolizumab and Chemotherapy in Patients With Ipilimumab-Refractory Melanoma" Lancet Oncology Epub ahead of print 24.6.2015
- 4). KEYNOTE-006: Robert C et al: "Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma" N Engl J Med Epub ahead of print 19.4.2015.

Ad studie 1: Studiet er et multi-center, internationalt, fase 1 ekspansionsstudie. Patienter over 18 år med målbar metastatisk eller lokalt avanceret inoperable melanoma, PS < 2 og organ funktion. Patienterne måtte gerne have modtaget tidligere systemisk behandling for melanom. Eksklusionskriterier: melanom med okulær oprindelse, tidligere behandling med PD1/PD-L1 blokerende farmaka, aktive infektioner eller autoimmune sygdomme. Kendte hjernemetastaser skulle være dokumenteret uden PD. Der blev foretaget subgruppeanalyser på patienter i henhold til tidligere behandling med ipilimumab eller ej.

Initialt blev de inkluderede patienter behandlet med 10 mg pr kg hver 2. uge. Efterfølgende blev yderligere inkluderede patienter behandlet med (ikke randomiseret) enten 10 mg/kg eller 2 mg/kg hver 3. uge.

Ad studie 2: Studiet er et open-label, international, multi-center randomiseret ekspansionsstudie af en kohorte fra det ovenfor refererede fase 1 studie (KEYNOTE-001).

Patienterne var 18 år eller ældre, havde progressiv, målbar, ikke-resecerbar melanom og tidligere behandlede med mindst 2 doser ipilimumab 3 mg/kg. Progression bekræftet ved immun-relateret response kriterier, PS < 2 og sufficient organfunktion. Tidligere behandling med BRAF eller MEK inhibitorer var krævet for patienter med BRAF-muteret melanom. Der var ingen begrænsninger med hensyn til antallet af tidligere behandlinger. Patienterne blev ikke screenet for hjernemetastaser, og patienter med kendte, stabile hjernemetastaser var inkluderbare. Eksklusionskriterier var tidligere behandling med PD-1 eller PD-L1 blokerende farmaka, aktiv infektion eller autoimmun sygdom.

I alt 178 patienter blev inkluderet. Patienterne blev randomiseret til behandling med pembrolizumab 2 mg/kg hver 3. uge eller 10 mg/kg hver 3. uge administreret intravenøst over 30 minutter.

Ad studie 3: Studiet er et internationalt, multicenter, randomiseret, kontrolleret, fase II studie, der sammenligner 2 forskellige doser pembrolizumab med investigator valg af kemoterapi. Patienter med avanceret melanom. Progression indenfor 24 uger efter ≥ 2 ipilimumab doser, tidligere BRAF eller MEK inhibitorer hvis BRAF muteret tumor, ECOG PS 0-1, resolution af ipilimumab-relaterede bivirkninger. Eksklusionskriterier: Patienter med aktive hjernemetastaser, kronisk brug af systemisk steroid (> 10 mg/dag prednisolon) eller aktiv autoimmun sygdom.

Patienterne blev randomiserede 1:1:1 til henholdsvis pembrolizumab 2 mg/kg iv hver 3. uge, pembrolizumab 10 mg/kg iv hver 3. uge eller kemoterapi (paclitaxel+carboplatin, paclitaxel, carboplatin, dacarbazin, temozolomid).

Præsificerede subgrupper var alder, køn, race, region (US/ex-US), ECOG PS, baseline LDH, BRAF status.

Ad studie 4: Studiet er et internationalt, multicenter, randomiseret, kontrolleret fase III studie, der sammenligner pembrolizumab i to behandlingsfrekvenser med ipilimumab. Patienter over 18 år med histologisk konfirmeret, ikke-resecerbar, stadie III eller IV melanom, der ikke har modtaget mere end 1 tidligere type behandling for metastatisk sygdom. PS 0-1. Eksklusionskriterier var patienter, der tidligere havde modtaget behandling med CTLA-4, PD-1 eller PD-L1 inhibitorer, okulært melanom, aktive hjernemetastaser eller en anamnese med alvorlig autoimmun sygdom.

Patienterne blev randomiseret 1:1:1 til pembrolizumab 10 mg/kg hver 2. eller hver 3. uge eller 4 cykler ipilimumab 3 mg/kg hver 3. uge.

10: Hvad er effekten, herunder effektstørrelsen, af behandling med lægemidlet?

Pembrolizumab bindes til PD-1 receptoren på T-cellen og blokerer herved interaktionen med PD-L1 og PD-L2. Herved hæmmes inhibitionen af T-celle aktivering og effektorfunktion. Dette resulterer i reduceret tumor vækst *via* immunmedieret tumorcelledrab.

1.) KEYNOTE-001: Hamid O et al: "Safety and Tumor Responses with Lambrolizumab (Anti-PD-1) in Melanoma" N Engl J Med 2013;369:134-44

135 patienter indgik i studiet. Respons blev evalueret udfra investigator-assessed immun-relaterede respons kriterier samt RECIST, vurderet af et uafhængigt, central radiologisk review. Overall response rate i alle doser var henholdsvis 37% (95% CI: 29-45) i henhold til immun-relateret respons og 38% (95% CI: 25-44) i henhold til RECIST. Median varighed af respons var ikke nået på tidspunktet for analysen ved en median follow-up tid på 11 måneder. Median progressionsfri overlevelse (PFS) blandt de 135 patienter estimeret ved brug af Kaplan-Meier analyse var mere end 7 måneder. Den estimerede mediane overlevelse er ikke nået.

2). KEYNOTE-001 extension studie: Robert C et al: "Anti-programmed-death-receptor-1 treatment with pembrolizumab in ipilimumab-refractory advanced melanoma: a randomised dose-comparison cohort of a phase 1 trial". Lancet. 2014 Sep 20;384(9948):1109-17.

178 patienter blev inkluderet, og 173 modtog behandling. På analysetidspunktet var den mediane follow-up 8 måneder.

Responstrate (RECIST):

Pembrolizumab 2mg/kg Q3W: 26%

Pembrolizumab 10mg/kg Q3W: 26%

Responstrate immun-relaterede responskriterier:

Pembrolizumab 2mg/kg Q3W: 26% (18-37)

Pembrolizumab 10mg/kg Q3W: 32% (22-43)

Den mediane respons varighed var ikke nået med en median FU på 8 måneder. Analyser af tid til respons viste, at selvom de fleste responser skete omkring uge 12, kunne respons også ses efter længere behandlingsvarighed med responser opnået op til 36 uger efter påbegyndt behandling.

Median PFS:

Pembrolizumab 2mg/kg Q3W: 22 uger (95% CI 12-36)

Pembrolizumab 10mg/kg Q3W: 14 uger (12-24)

1 års overlevelse:

Pembrolizumab 2mg/kg Q3W: 58%

Pembrolizumab 10mg/kg Q3W: 63%

3). KEYNOTE-002: Ribas A et al: "A Randomized Controlled Comparison of Pembrolizumab and Chemotherapy in Patients With Ipilimumab-Refractory Melanoma" Lancet Oncology Epub ahead of print 24.6.2015

540 patienter blev inkluderet. 178 modtog pembrolizumab 2 mg/kg Q3W, 179 pembrolizumab 10 mg/kg Q3W, 171 modtog kemoterapi.

Primære endepunkt PFS: Mean PFS (RECIST v1.1, central review):

Pembrolizumab 2mg/kg Q3W: 5,4 mdr (HR 0,57, 95% CI 0,45-0,73, P<0,0001)

Pembrolizumab 10mg/kg Q3W: 5,8 mdr (HR 0,50, 95% CI 0,39-0,64, P<0,0001)

Kemoterapi 3,6 mdr.

Sekundære endepunkter:

Responstrate:

Pembrolizumab 2mg/kg Q3W: 21%

Pembrolizumab 10mg/kg Q3W: 25%

Kemoterapi: 4%

Varighed af respons: Median varighed af pembrolizumab blev ikke nået men var 37 uger for kemoterapi.

Pembrolizumab øgede PFS med ca 2,2 mdr, og ORR blev øget 5-6 gange sammenlignet med kemoterapi. Der var ingen signifikant forskel i PFS, ORR eller varighed af respons mellem de to anvendte doser af pembrolizumab.

4). KEYNOTE-006: Robert C et al: "Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma" N Engl J Med Epub ahead of print 19.4.2015.

834 patienter blev inkluderet. 279 blev randomiseret til pembrolizumab hver 2. uge, 277 pembrolizumab hver 3. uge og 278 til ipilimumab hver 3. uge.

68,1% modtog behandling som 1. linje. 68,7 % var i PS 0, 65,3% havde M1c sygdom. 32,2% var BRAFmuterede og heraf havde 50% modtaget BRAF hæmmer behandling.

Primære endepunkter PFS:

Estimeret 6 mdr's PFS rate:

Pembrolizumab 10 mg/kg Q2W: 47,3%

Pembrolizumab 10 mg/kg Q3W: 46,4%

Ipilimumab: 26,5%

Estimeret median PFS:

Pembrolizumab 10 mg/kg Q2W: 5,5 mdr (95% CI 3,4-6,9)

Pembrolizumab 10 mg/kg Q3W: 4,1 mdr (95% CI 2,9-6,9)

Ipilimumab: 2,8 mdr (95% CI 2,8-2,9)

med en median FU på 7.9 måneder.

HR for sygdomsprogression for pembrolizumab vs ipilimumab 0,58 (95% CI 0,46-0,72, p<0,001).

Gevinsten var til stede i alle præspecifiserede subgrupper og uafhængigt af PD-L1 status.

Sekundære endepunkter:

Responstrate:

Pembrolizumab 10 mg/kg Q2W: 33,7%

Pembrolizumab 10 mg/kg Q3W: 32,9%
Ipilimumab: 11,9%

1 års estimater af OS:

Pembrolizumab 10 mg/kg Q2W: 74,1%, (HR for død vs ipi 0,63, 95% CI 0,47-0,83, $p < 0,001$)
Pembrolizumab 10 mg/kg Q3W: 68,4% (HR for død vs ipi 0,69, 95% CI 0,47-0,83, $p < 0,0005$)
Ipilimumab: 58,2%

Pga resultaterne for OS for de to dosisniveauer af pembrolizumab på tidspunktet for interim analysen blev det anbefalet at stoppe studiet og tillade patienter i ipilimumab-gruppen at krydse over til pembrolizumab. Median OS blev ikke nået i nogle af grupperne.

Effekten af pembrolizumab blev observeret i alle subgrupper for de 2 regimer med undtagelse af 18% af patienterne med PD-L1 negative tumorer, for hvilke HR var 0,91 for de, der modtog pembrolizumab hver 2. uge og 1,02 for de, der modtog pembrolizumab hver 3. uge sammenlignet med ipilimumab. Antallet af patienter i denne gruppe var dog lille, og konfidensintervallerne store.

11: Hvilke risici, bivirkninger eller andre uønskede konsekvenser er der ved behandling med lægemidlet?

I) Bivirkninger:

1.) KEYNOTE-001: Hamid O et al: "Safety and Tumor Responses with Pembrolizumab (Anti-PD-1) in Melanoma" N Engl J Med 2013;369:134-44

Blandt de 135 behandlede patienter sås AEs (alle grader) hos 79%, grad 3-4 AEs sås hos 13%. Hos mere end 95% af patienterne forekom milde almentsymptomer såsom fatigue, astheni, feber, myalgi og hovedpine (alle grad 1-2). AEs af særlig interesse var af inflammatorisk eller autoimmun karakter og forekom blandt 4%. Ingen af disse var grad 3-4. Grad 3-4 AEs var 2 tilfælde af nysesvigt, 1 tilfælde med diarre, 1 grad 3 hypothyroidisme. Blandt 1% sås grad 3-4 stigninger i aminotransferaser. Der var højest incidens af AE blandt patienter behandlet med pembrolizumab 10mg/kg, hver 2. uge.

2). KEYNOTE-001 extension studie: Robert C et al: "Anti-programmed-death-receptor-1 treatment with pembrolizumab in ipilimumab-refractory advanced melanoma: a randomised dose-comparison cohort of a phase 1 trial". Lancet. 2014 Sep 20;384(9948):1109-17.

Overordnet set veltolereret og ingen forskel mellem 2 mg/kg og 10 mg/kg. Bivirkninger (AEs) af hvilken som helst grad forekom hos 82%. Grad 3 eller 4 AEs forekom hos 12%. Den eneste grad 3-4 AEs, der forekom hos mere end 1 patient var fatigue. SAE (serious adverse events) forekom hos 5%. Hos 3% blev behandlingen seponeret pga AEs. De hyppigst forekommende AEs var fatigue, kløe og udslæt. Grad 3-4 AE. AEs af særlig interesse forekom hos 6% og var af autoimmun natur.

3). KEYNOTE-002: Ribas A et al: "A Randomized Controlled Comparison of Pembrolizumab and Chemotherapy in Patients With Ipilimumab-Refractory Melanoma" Lancet Oncology Epub ahead of print 24.6.2015

Samlet fik 178 pembrolizumab 2 mg/kg iv hver 3. uge, 179 pt fik pembrolizumab 10 mg/kg iv hver 3. uge og 171 pt fik kemoterapi (paclitaxel+carboplatin, paclitaxel, carboplatin, dacarbazin, temozolomid).

AEs observeret hos $\geq 10\%$ af patienterne inkluderede udslæt, kløe, alopeci, reduceret appetit, fatigue, opkastninger, kvalme, anæmi og diarré. Heraf grad 3 reduceret appetit (1%), fatigue (1%), kvalme (1%) og diarré (1%). Der var ingen grad 4 bivirkninger. Alle AEs var hyppigere forekommende i gruppen 10 mg/kg Q3W end 2 mg/kg Q3W. Alle pånær kløe, udslæt og diarré var hyppigere forekommende blandt pt i behandling med kemoterapi.

4). KEYNOTE-006: Robert C et al: "Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma" N Engl J Med Epub ahead of print 19.4.2015.

834 pt blev randomiseret til pembrolizumab 10 mg/kg hver 2. uge, pembrolizumab 10 mg/kg hver 3. uge eller ipilimumab 3 mg/kg hver 3. uge. Grad 3-5 AEs forekom hos henholdsvis 13,3%, 10,1% og 19,9%. Tid til indsættelse af grad 3-5 AEs længere for pembrolizumab end for ipilimumab. Seponering pga AEs var henholdsvis 4%, 6,9% og 9,4%. De hyppigst forekommende AEs af alle grader var fatigue (henholdsvis 20,9% og 19,1%), diarré (16,9% og 14,4%), udslæt (14,7% og 14,1%), kløe (14,4% og 14,1%). Grad 3-4 AEs hos $>1\%$ var colitis

(henholdsvis 1,4% og 2,5% i de 2 dosisgrupper), hepatitis (1,1% og 1,8%). AEs af særlig interesse var autoimmun- eller immunrelaterede. Hypothyroidisme og hyperthyroidisme var hyppigere forekommende i pembrolizumab gruppen, hvorimod colitis og hypophysitis var hyppigere forekommende i ipilimumabgruppen.

Samlet ses synes AEs ved behandling med pembrolizumab at være dosisafhængige og mindre hyppigt forekommende end ved behandling med kemoterapi eller ipilimumab. Baseret på klinisk erfaringer med pembrolizumab behandling gennem det seneste år er bivirkningerne til pembrolizumab betragtelig mindre i forhold til ipilimumab både hvad angår hyppighed og intensitet.

II) Risici:

i) Effekten af forskellige kovariater på pembrolizumabs farmakokinetik er undersøgt ved brug af populations farmakokinetik analyser. Clearance (CL) af pembrolizumab øges med stigende kropsvægt, men den resulterende forskel i eksponering imødekommes med administration af vægtbaseret dosis.

De følgende faktorer har ingen klinisk væsentlig effekt på CL; alder (range 18-94 år), køn, nyrefunktion, mild leverinsufficiens (total bilirubin mindre end eller lig med øvre normal grænse, aspartat aminotransferase større end øvre normalgrænse eller total bilirubin mellem 1 og 1,5 times øvre normalgrænse og enhver aspartat aminotransferase) og tumor byrde.

ii) Der er ikke foretaget formelle interaktionsstudier med pembrolizumab og andre medikamenter.

12: Kendes der til eventuelle igangværende undersøgelser af lægemidlets effekt?

Der er identificeret 18 kliniske studier, der evaluerer effekten af pembrolizumab til patienter med malignt melanom. Herudover er en del studier i gang til andre patientkategorier med såvel solide som hæmatologiske tumorer.

Melanomstudierne er primært kombinationsstudier, hvor effekten af pembrolizumab kombineres med andre behandlingsmodaliteter, herunder kemoterapi, anden immunterapi og strålebehandling. Desuden studier vedrørende neo- og adjuverende behandling.

1) ClinicalTrials.gov Identifier NCT02306850 : Neoadjuvant Pembrolizumab for Unresectable Stage III and Unresectable Stage IV Melanoma (NeoPembroMel). Phase 2B Single-site, Open-label, Nonrandomized Study. Recruiting.

2) ClinicalTrials.gov Identifier NCT02298959: Pembrolizumab and Ziv-aflibercept in Treating Patients With Advanced Solid Tumors. Phase I trial. Recruiting.

3) ClinicalTrials.gov Identifier NCT02359851: Pembrolizumab in Treating Patients With Advanced Uveal Melanoma. Phase II. Not yet open for participant recruitment.

4) ClinicalTrials.gov Identifier NCT02437136: A Phase 1b/2, Open-label, Dose Escalation Study of Entinostat in Combination With Pembrolizumab in Patients With Non-small Cell Lung Cancer, With Expansion Cohorts in Patients With Non-small Cell Lung Cancer and

- Melanoma. Not yet open for participant recruitment.
- 5) ClinicalTrials.gov Identifier NCT02332668: A Phase I/II Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Children With Advanced Melanoma or a PD-L1 Positive Advanced, Relapsed or Refractory Solid Tumor or Lymphoma (KEYNOTE-051). Recruiting.
 - 6) ClinicalTrials.gov Identifier NCT02339324: Neoadjuvant Combination Biotherapy With Pembrolizumab and High Dose IFN- α 2b in Patients With Locally/Regionally Advanced/Recurrent Melanoma: Safety, Efficacy and Biomarker Study. Not yet open for participant recruitment.
 - 7) ClinicalTrials.gov Identifier NCT02263508: A Phase 1b/2, Multicenter, Open-label Trial of Talimogene Laherparepvec in Combination With MK-3475 for Treatment of Previously Untreated, Unresected, Stage IIIB to IVM1c Melanoma. Recruiting.
 - 8) ClinicalTrials.gov Identifier NCT02179918: A Phase 1b Study Of The 4-1bb Agonist Pf-05082566 In Combination With The Pd-1 Inhibitor Mk-3475 In Patients With Advanced Solid Tumors. Recruiting.
 - 9) ClinicalTrials.gov Identifier NCT02362594: Adjuvant Immunotherapy With Anti-PD-1 Monoclonal Antibody Pembrolizumab (MK- 3475) Versus Placebo After Complete Resection of High-risk Stage III Melanoma: A Randomized, Double- Blind Phase 3 Trial of the EORTC Melanoma Group. Not yet open for participant recruitment.
 - 10) ClinicalTrials.gov Identifier NCT02089685: A Phase I/II Clinical Trial to Study the Safety and Tolerability of MK-3475 + Pegylated Interferon Alfa-2b (PEG-IFN) and MK-3475 + Ipilimumab (IPI) in Subjects With Advanced Melanoma (MEL) and Renal Cell Carcinoma (RCC) (KEYNOTE 029). Recruiting.
 - 11) ClinicalTrials.gov Identifier NCT02054806: Phase IB Study of MK-3475 in Subjects With Select biomarker-positive Advanced Solid Tumors. Recruiting.
 - 12) ClinicalTrials.gov Identifier NCT02130466: A Phase I/II Study to Assess the Safety and Efficacy of MK-3475 in Combination With Trametinib and Dabrafenib in Subjects With Advanced Melanoma. Recruiting.
 - 13) ClinicalTrials.gov Identifier NCT02085070: A Phase 2 Study of MK-3475 in Patients With Metastatic Melanoma and Non-Small Cell Lung Cancer With Untreated Brain Metastases. Recruiting.
 - 14) ClinicalTrials.gov Identifier NCT02434354: A Phase Ib Tissue Collection Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Subjects With Resectable Advanced Melanoma. Recruiting.
 - 15) ClinicalTrials.gov Identifier NCT02303990: RADVAX: A Stratified Phase I Trial of Pembrolizumab With Hypofractionated Radiotherapy in Patients With Advanced and Metastatic Cancers. Recruiting.
 - 16) ClinicalTrials.gov Identifier NCT02112032: Phase 1 Study of Anti-PD-1 Antibody MK-3475 and Peginterferon Alfa-2b for Advanced Melanoma. Recruiting.
 - 17) ClinicalTrials.gov Identifier NCT02407171: A Phase I/II Trial of Evaluating the Combination of MK-3475 and Stereotactic Body Radiotherapy in Patients With Metastatic Melanoma or NSCLC. Not yet open for participant recruitment.
 - 18) ClinicalTrials.gov Identifier NCT01789827: Interleukin-2 Imaging as a Guide to Cancer Immunotherapy (Ipilimumab or MK-3475) in Advanced Melanoma: A Pilot Study. Recruiting.

Ingen af de nævnte studier har dansk deltagelse.

Spørgsmål 13-14: Patient

13: Medfører behandling med lægemidlet særlige etiske eller psykologiske overvejelser?

Andelen af patienter i live efter 1 og 2 års behandling med Pembrolizumab, er højere end ved de behandlinger, der anvendes i dag. Hvorvidt det vil resultere i en forbedret langtidsoverlevelse sammenholdt med Ipilimumab (~20% i live efter 10 år) kræver længere tids opfølgning. Det samme gælder overvejelser om en potentiel kurativ effekt på patienter med dissemineret melanom.

Med udgangspunkt i de her beskrevne data samt lokale erfaringer fra Early Access programmet opfattes Pembrolizumab som en tolerabel og håndterbar behandling i sammenligning med de behandlinger, der anvendes i dag.

Behandlingen giver ikke anledning til særlige etiske eller psykologiske overvejelser.

14: Angiv om patienternes livskvalitet, sociale eller beskæftigelsesmæssige situation påvirkes af behandling med lægemidlet?

Pembrolizumab anvendes til en gruppe af patienter som lider af en livstruende sygdom. 5 års overlevelsen for nuværende første valg Ipilimumab er som angivet ca. 20%. Andelen af moderate til svære bivirkninger ved Pembrolizumab er generelt begrænset, og færre end ved Ipilimumab, hvilket kan tænkes at påvirke livskvaliteten i positiv retning.

Pembrolizumab doseres hver tredje uge indtil eventuel progression af sygdommen, i modsætning til Ipilimumab der gives hver tredje uge, og fire gange i alt. Da Pembrolizumab behandlingen gives ambulant kan de patienter der ønsker det, og hvor sygdommen tillader det, typisk passe et erhvervsarbejde.

Spørgsmål 15-20: Organisation

15: Har behandling med lægemidlet konsekvenser for personalet, hvad angår information, uddannelse og arbejdsmiljø?

Behandler teams på de 3 onkologiske afdelinger er erfarne i at håndtere samt informere om de nyere immuno-onkologiske behandlinger. Sideløbende med ibrugtagningen af Ipilimumab samt udviklingen af anti-PD-1 stofferne, er der udviklet informationsmaterialer til patienter samt understøttende uddannelses- samt håndteringsmaterialer til behandlende sundhedspersonale.

Alle tre afdelinger videreuddanner løbende eget personale samt andre relevante specialegrupper

16: Kræves der særlige fysiske rammer for at varetage behandling med lægemidlet?

Behandlingen kræver ikke særlige fysiske rammer og kan varetages i eksisterende onkologiske behandlingsafsnit.

17: Hvilke afledte konsekvenser kan varetagelse af behandling med lægemidlet få for den konkrete afdeling?

<p>Behandlingen er som tidligere anført allerede testet på de 3 behandlende afdelinger, og der er solid erfaring med håndtering af bivirkninger. Der er i de kliniske studier set behandlingskrævende autoimmune bivirkninger hos 5 %. Dvs. 8 patienter på landsplan per år, eller knap 3 patienter per behandlende afdeling per år.</p> <p>Halvdelen af disse patienter vil kunne behandles ambulant og den anden halvdel vil have behov for en kortere indlæggelse til diagnostik og opstart af behandling for bivirkninger. Erfaringsmæssigt er det indlæggelser af en varighed på mellem 1-4 dage.</p>
<p>18: Hvilke afledte konsekvenser kan varetagelse af behandling med lægemidlet få for andre afdelinger?</p>
<p>Håndtering af immunrelaterede bivirkninger foregår langt overvejende på de behandlende onkologiske afdelinger, eventuel med inddragelse af endokrinologer, gastroenterologer og dermatologer. Der vil dog kun i sjældne tilfælde (skønnet til 1 patient per år) være behov for indlæggelse og behandling på andre afdelinger. Patienter med behandlingskrævende endokrine bivirkninger (ca 1 % svarende til knap 2 patienter per år) vil dog skulle følges ambulant på en endokrinologisk afdeling hvis de skal have substitutionsbehandling.</p>
<p>19: Hvordan påvirker ibrugtagningen af lægemidlet samarbejdet med andre sygehuse, regioner, primærsektoren m.v. (f.eks. som følge af ændringer i patientforløbet)?</p>
<p>Behandlingen med Pembrolizumab udgør et nyt behandlingstilbud. Det vil i alle tilfælde anvendes til patienter som er i et behandlings-/kontrolforløb på en af de 3 behandlende onkologiske afdelinger. Det vil derfor ikke påvirke samarbejdet med andre sygehuse eller primærsektor.</p>

Spørgsmål 20-24: Økonomi

<p>20: Er der etableringsudgifter til apparatur, ombygning, uddannelse m.v.?</p>
<p>Der er ikke etableringsudgifter</p>
<p>21: Hvad er de aktivitetsmæssige konsekvenser de nærmeste år?</p>
<p>Det skønnes at ca. 160 patienter per år vil være kandidater til behandling med anti-PD1 antistof. Et behandlingsforløb med Pembrolizumab består af ambulante iv behandlinger hver 3. uge af ½ times varighed. Der udføres evalueringsscanninger hver 3 måned, og behandlingen gives så længe der er klinisk effekt.</p> <p>Behandlingsvarighed beregnet ud fra mPFS er 5,5 mdr svarende til at hver patient gennemsnitlig modtager 8 behandlinger. Varigheden vil dog i praksis være længere, da det gælder for denne behandlingsform at PFS kan underestimere andelen af patienter med behandlingseffekt grundet tidlig 'pseudo'-progression forud for respons.</p>
<p>22: Hvad er mer-/mindreudgiften pr. patient pr. år?</p>
<p>Der er indgået en såkaldt innovativ aftale ml. Amgros og leverandøren, hvorfor behandlingsprisen kan ikke offentliggøres.</p>
<p>23: Hvilken mer-/mindreudgift kan ventes for andre sygehuse, sektorer mv.?</p>

Der forventes ikke at være merudgifter for andre sygehuse eller sektorer da disse patienter ved alvorlige bivirkninger indlægges på de behandlende onkologiske afdelinger til udredning og behandling.

24: Hvilke usikkerheder er der ved ovenstående beregninger?

Beregningen baserer sig på et estimat over første og anden linje patienter jf. DMG Onkologi Rapport 2014.

Øvrige kommentarer

To forskellige anti-PD1 antistoffer (pembrolizumab og nivolumab) er netop blevet godkendt af EMA og der fremsendes anmodning om ibrugtagningstilladelse på begge produkter. Der foreligger ikke direkte sammenlignende studier mellem de to produkter. De foreliggende studier er desuden pga studie-design herunder inklusionskriterier ikke direkte sammenlignelige. Ud fra foreliggende data er det Onkologi-gruppens opfattelse, at de to produkter bør betragtes som havende ligeværdig klinisk effekt ved anvendelse til metastatisk melanom.

Behandlingsfrekvensen for pembrolizumab er hver 3. uge og for nivolumab hver 2. uge. Behandlingstiden for pembrolizumab er ½ time og for nivolumab 1 time. Begge behandlinger gives som udgangspunkt indtil sygdomsprogression.

Det forventes at en hvis andel af patienter med behandlingsrespons kan opnå meget langvarig effekt, hvilket formentlig kan medføre behandlingsforløb af adskillige års varighed såfremt der behandles ihht nuværende retningslinjer, hvilket er så længe der er klinisk effekt. Der foreligger dog ikke evidens for nødvendigheden af en sådan fortsat behandling. Klinisk praksis baseret på erfaring peger mod et muligt ophør af behandling efter konsolidering af klinisk respons.

Appendiks 1

Litteratursøgning og –vurdering ved mini-MTV af lægemidler

(Links er opdaterede pr. 30. juni 2010)

I en Medicinsk Teknologivurdering (MTV) er litteraturvurdering grundlæggende. Dette gælder også for mini-MTV'er. Det første led er derfor at foretage en litteratursøgning. Derefter foretages en vurdering og sammenfatning af litteraturen.

Litteratursøgning

En kortfattet systematisk litteratursøgning i Mini-MTV skal som minimum indeholde følgende trin:

- 1) Søgning på afsluttede eller igangværende *MTV-projekter og tidlige varsler*, lokalt, nationalt og internationalt, fx:
 - Den Nationale Mini-MTV database <http://www.minimtv.dk>
 - The HTA Database <http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/>
 - MedNytt. Tidlig vurdering - ny diagnostikk og behandling <http://www.mednytt.no/>
 - EuroScan Database
<http://www.euroscan.org.uk/technologies/public/search?advance-search=on>
- 2) Søgning på *systematiske oversigtsartikler og meta-analyser*, fx:
 - Database of Systematic Reviews, CDSR (via Cochrane Library)
<http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/mrwhome/106568753/HOME?CRETRY=1&SRETRY=0>
 - Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE) The HTA Database
<http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/>
 - Medline (PubMed) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi> (anvend eventuelt 'Clinical Queries', specifikt ved afgrænsning til 'Systematic Reviews')
 - Embase: adgang via sundhedsfaglige biblioteker
- 3) Søgning efter *igangværende kliniske forsøg*, fx:
 - ClinicalTrials <http://clinicaltrials.gov/>
 - Current Controlled Trials <http://www.controlled-trials.com/>
 - Clinical Trials, The National Cancer Institute <http://www.cancer.gov/clinicaltrials>
 - Medicinalfirmaernes hjemmesider
- 4) Søgning på nyere *randomiserede kontrollerede undersøgelser* indenfor de senere år, fx:
 - Cochrane Central Register of Controlled Trials, CENTRAL (via Cochrane Library – se pkt. 2)
 - Medline (PubMed) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi>
 - Embase: adgang via sundhedsfaglige biblioteker

En informationsspecialist eller bibliotekar kan med fordel inddrages i valg af informationskilder og søgning deri.

Dokumentation af litteratursøgning

Med henblik på at dokumentere hvor og hvordan litteraturen er søgt identificeret er det vigtigt, at der ved hver enkelt søgning gemmes oplysninger om

- Hvilke kilder, der er benyttet (databaser, hjemmesider osv.)
- Hvilken periode søgningen dækker
- Hvordan søgningen er gennemført (hvilke søgeord er anvendt, i hvilke felter, hvordan søgeordene er kombinerede)
- Dato for gennemførelse af søgningen

Udvælgelse og vurdering af den fundne litteratur

1. Gennemgang og udvælgelse af de identificerede studier ud fra inklusions- og eksklusionskriterier
2. Vurdering af de inkluderede studier. Først vurderes relevansen, derefter validiteten. Her kan med fordel anvendes tjeklister
3. Angivelse af evidensniveau baseret på "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations" fra 2001 (Appendiks 2). Oplysningerne for de inkluderede studier anføres i evidenstabellen (Appendiks 3)

Appendiks 2

Evidensniveauer

Anbefaling	Evidens-niveau	Behandling/forebyggelse	Prognose	Diagnose	Sundhedsøkonomisk analyse
A	1a	Systematisk review eller metaanalyse af homogene randomiserede kontrollerede forsøg.	Systematisk review af prospektive kohorte studier eller en klinisk beslutningsregel der er valideret på en testpopulation.	Systematisk review af homogene niveau 1 diagnostiske studier eller en klinisk beslutningsregel der er valideret på en testpopulation.	Systematisk review af homogene niveau 1 økonomiske studier.
	1b	Randomiseret kontrolleret forsøg.	Prospektivt kohortestudie med > 80% follow-up.	Uafhængig blind sammenligning af konsekutive patienter med relevant klinisk problemstilling, som alle har fået udført både den undersøgte diagnostiske test og reference testen.	Analyse, der sammenligner alle alternative kliniske resultater med hensyn til relevante omkostninger, og som også omfatter en sensitivitsanalyse med hensyn til variation af klinisk vigtige variable.
	1c	Absolut effekt. ("Alt eller intet")	Absolut effekt ("Alt eller intet")	"Patognomoniske" testresultater.	Klart god eller bedre, men billigere. Klart dårlig eller værre, men dyrere. Klart bedre eller værre, men til samme pris.
B	2a	Systematisk review af homogene kohortestudier.	Systematisk review af homogene retrospektive kohortestudier eller af ubehandlede kontrolgrupper fra randomiserede kontrollerede forsøg.	Systematisk review af homogene niveau 1 og 2 diagnostiske studier.	Systematisk review af homogene niveau 1 og 2 økonomiske studier.
	2b	Kohortestudie.	Retrospektivt kohortestudie eller den ubehandlede kontrolgruppe fra et randomiseret kontrolleret forsøg; eller en klinisk beslutningsregel, som ikke er valideret i en testpopulation.	Uafhængig sammenligning af ikke-konsekutive patienter eller et snævert spektrum af patienter, som alle har fået udført både den undersøgte diagnostiske test og referencetesten; eller en klinisk beslutningsregel, som ikke er valideret i en testpopulation.	Analyse, der sammenligner et mindre antal alternative kliniske resultater med hensyn til relevante omkostninger, og som også omfatter en sensitivitsanalyse med hensyn til variation af klinisk vigtige variable.
	2c	Databasestudier.	Databasestudier.		
	3a	Systematisk review af case-control undersøgelser.			
	3b	Case-control undersøgelse.		Uafhængig sammenligning af konsekutive patienter med relevant klinisk problemstilling, men hvor ikke alle har fået udført både den undersøgte diagnostiske test og referencetesten.	Analyser uden præcise opgørelser for relevante omkostninger, men som også omfatter en sensitivitsanalyse med hensyn til variation af klinisk vigtige variable.
C	4	Opgørelser, kasuistikker.	Opgørelser, kasuistikker.	Referencetesten er ikke anvendt blindt og uafhængigt.	Analyse uden sensitivitsanalyse.
D	5	Ekspertmening uden eksplicit kritisk evaluering, eller baseret på patofysiologi, laboratorie forskning eller	Ekspertmening uden eksplicit kritisk evaluering, eller baseret på patofysiologi, laboratorieforskning eller	Ekspertmening uden eksplicit kritisk evaluering, eller baseret på patofysiologi, laboratorieforskning eller tommelfingerregler.	Ekspertmening uden eksplicit kritisk evaluering, eller baseret økonomisk teori.

		tommelfingerregler.	tommelfingerregler.		
--	--	---------------------	---------------------	--	--

Udarbejdet efter "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations" (May 2001). Sundhedsstyrelsen overvejer pt. ibrugtagning af den nyeste version fra 2010.

Appendiks 3

Evidenstabel over inkluderede studier i mini-MTV'en

Studie	Formål	Studiedesign	Studieperiode	Population	Resultater	Kommentarer	Evidens niveau
Hamid O et al: "Safety and Tumor Responses with Lambrolizumab (Anti-PD-1) in Melanoma" N Engl J Med 2013;369:134-44 (KEYNOTE-001)	Primært endpoint: safety Sekundært endpoint: repons rate (ORR)	Multicenter internationalt fase I studie Én kohorte modtog 10 mg/kg hver 2. uge, én kohorte modtog 2 mg/kg hver 3. uge eller 10 mg/kg hver 3. uge. Ingen randomisering.	Indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. Inklusion i perioden 1/12-2011- 6/9 2012. Længste varighed af behandlingen: 42 af 52 pt med respons modtog fortsat på behandling på analysetidspunktet.	135 patienter In/Eks kriterier Jvf mini-MTV pkt 10	Safety data Jvf mini-MTV pkt 11 ORR alle doser 37% mPFS > 7 mdr	Generelt gælder for denne behandlingsform at respons rate og PFS kan underestimeres grundet tidlig pseudoprogession forud for respons	2b
Robert C et al: "Anti-programmed-death-receptor-1 treatment with pembrolizumab in ipilimumab-refractory advanced melanoma: a radomised dose-comparison cohort of a phase 1 trial". Lancet. 2014 Sep 20;384(9948):1109-17. (KEYNOTE-001 ekstensionstudie).	Primært endpoint: overall response rate (ORR) Sekundære endpoints: Responsevarighed Progressionsfri overlevelse (PFS) Overall survival (OS)	Multicenter international randomiseret open-label ekspansionsstudie af ovenstående fase I. Randomiseret mellem 2 mg/kg Q3W og 10 mg/kg Q3W	Indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet Inklusion i perioden 28/8-2012- 5/4 2013 Analyse foretaget i oktober 2013. Alle patienter havde mindst 6 mdr follow-up.	178 patienter In/Eks kriterier Jvf mini-MTV pkt 10	ORR: 26% i begge grupper Mediane respons varighed ikke nået med FU på 8 mdr mPFS : 22 w (2 mg/kg), 14 w (10 mg/kg) 1 års overlevelse: 58% (2 mg/kg), 63% (10 mg/kg)	Dette studie vurderes at vise sammenlignelig effekt af pembrolizumab 2 mg/kg Q3W og 10 mg/kg Q3W	1c

<p>Ribas A et al: "A Randomized Controlled Comparison of Pembrolizumab and Chemotherapy in Patients With Ipilimumab-Refractory Melanoma" Lancet Oncology Epub ahead of print 24.6.2015 (KEYNOTE-002).</p>	<p>Primære endpoints: PFS og OS</p> <p>Sekundære endpoints: ORR, respons varighed, sikkerhed</p>	<p>Multicenter Internationalt randomiseret kontrolleret 3-armet fase II studie</p> <p>Randomiseret mellem 2 mg/kg Q3W: 10 mg/kg Q3W: kemoterapi</p>	<p>Indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet</p> <p>Alle patienter fik mindst 24 ugers follow-up</p>	<p>540 patienter</p> <p>In/Eks kriterier Jvf mini-MTV pkt 10</p>	<p>Første interim analyse.</p> <p>mPFS: 5,4% (2 mg/kg): 5,8% (10 mg/kg): 3,6%(kemoterapi)</p> <p>OS: data immature</p> <p>ORR: 33,7% (2 mg/kg):32,9% 10 mg/kg):11,9%(kemoterapi)</p>	<p>Dette studie vurderes at vise sammenlignelig effekt af pembrolizumab 2 mg/kg Q3W og 10 mg/kg Q3W samt superior effekt ifht til kemoterapi</p>	<p>1b</p>
<p>Robert C et al: "Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma" N Engl J Med. 2015 Apr 19. [Epub ahead of print]. (KEYNOTE-006)</p>	<p>Primære endpoints: PFS og OS</p> <p>Sekundære endpoints: ORR, respons varighed og sikkerhed.</p>	<p>Multicenter Internationalt Randomiseret kontrolleret fase III studie</p> <p>Randomiseret mellem 10 mg/kg Q2W: 10 mg/kg Q3W: ipilimumab</p>	<p>Indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet</p> <p>Inklusion i perioden 18/9 2013- 3/3 2014.</p>	<p>834 patienter</p> <p>In/Eks kriterier Jvf mini-MTV pkt 10</p>	<p>mPFS: 5,5% (Q2W): 4,4% (Q3W): 2,8%(ipilimumab)</p> <p>OS 1 år: 74,1% (Q2W): 68,4% (Q3W): 58,2%(ipilimumab)</p> <p>ORR: 33,7% (Q2W): 32,9% (Q3W): 11,9%(ipilimumab)</p>	<p>Dette studie vurderes at vise sammenlignelig effekt af pembrolizumab 10 mg/kg Q2W og Q3W samt superior effekt ifht til ipilimumab</p>	<p>1b</p>