

Medicinrådets revurdering vedrørende pembrolizumab i kombination med kemoterapi til førstelinjebehandling af uhelbredelig plancellulær ikke-småcellet lungekræft med PD-L1-ekspression < 50 %



Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

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

Om vurderingsrapporten

Vurderingsrapporten indeholder Medicinrådets vurdering af, hvilken værdi lægemidlet har for patienten i forhold til nuværende standardbehandling.

Værdien for patienten og omkostningerne for samfundet danner grundlaget for Medicinrådets beslutning om, hvorvidt lægemidlet anbefales som mulig standardbehandling. Dette bliver sammenfattet i Medicinrådets anbefaling vedr. lægemidlet.

Lægemidlet er vurderet efter *Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser*, som du kan finde på Medicinrådets hjemmeside under siden Metoder.

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	9. december 2020
-------------------------	------------------

Dokumentnummer	98972
-----------------------	-------

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



Indholdsfortegnelse

1.	Medicinrådets konklusion.....	3
2.	Begreber og forkortelser.....	5
3.	Introduktion	7
3.1	Plancellulær ikke-småcellet lungekræft.....	7
3.2	Pembrolizumab i kombination med kemoterapi	8
3.3	Nuværende behandling	10
4.	Metode.....	11
5.	Resultater	11
5.1	Klinisk spørgsmål 1.....	11
5.1.1	Litteratur	11
5.1.2	Databehandling og analyse.....	12
5.1.3	Evidensens kvalitet	13
5.1.4	Effektestimater og kategorier	13
5.1.5	Fagudvalgets konklusion	23
5.2	Klinisk spørgsmål 2.....	24
5.2.1	Litteratur	24
5.2.2	Databehandling og analyse.....	24
5.2.3	Evidensens kvalitet	25
5.2.4	Effektestimater og kategorier	25
5.2.5	Fagudvalgets konklusion.....	30
6.	Andre overvejelser	31
7.	Relation til behandlingsvejledning.....	32
8.	Referencer	33
9.	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	36
10.	Versionslog	38



1. Medicinrådets konklusion

Medicinrådet vurderer, at pembrolizumab i kombination med kemoterapi til førstelinjebehandling af uhelbredelig planocellulær ikke-småcellet lungekræft med PD-L1-ekspression $\geq 1\%$ og $< 50\%$ samlet giver en **moderat merværdi** sammenlignet med platinbaseret kemoterapi. Evidensens kvalitet er lav.

Værdien af pembrolizumab i kombination med kemoterapi til førstelinjebehandling af uhelbredelig ikke-planocellulær ikke-småcellet lungekræft med PD-L1-ekspression $< 1\%$ **kan ikke kategoriseres** efter Medicinrådets metoder, da overlevelseskurvens forløb gør det vanskeligt at vurdere effekten på det kritiske effektmål overlevelse. På baggrund af fagudvalgets kliniske vurdering finder Medicinrådet det ikke dokumenteret, at der er en bedre effekt af pembrolizumab i kombination med kemoterapi sammenlignet med komparator. På baggrund af fagudvalgets kliniske vurderinger finder Medicinrådet, at sikkerhedsprofilen er dårligere end komparators. Evidensens kvalitet er lav.

© Medicinrådet, 2020
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 9. december 2020



MEDICINRÅDET KATEGORISERER LÆGEMIDLERS VÆRDI I EN AF FØLGENDE KATEGORIER:

- **Stor merværdi:** Der er påvist en stor forbedring i effektforhold i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis markant forbedret overlevelse, markant reduktion i forekomsten af alvorlige symptomer og/eller alvorlige bivirkninger.
- **Moderat merværdi:** Der er påvist en moderat forbedring i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis moderat forbedret overlevelse, moderat reduktion i forekomsten af symptomer og/eller bivirkninger.
- **Lille merværdi:** Der er påvist en lille forbedring i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis en dokumenteret forbedret overlevelse, en reduktion i forekomsten af symptomer og/eller bivirkninger.
- **Merværdi af ukendt størrelse:** Der er påvist en forbedring i forhold til gældende standardbehandling, men størrelsen af forbedringen kan ikke bestemmes. Lægemidlets merværdi er som minimum lille, men kunne også være moderat eller stor.
- **Ingen dokumenteret merværdi:** Der er ikke påvist en merværdi i forhold til gældende standardbehandling. Omvendt tyder den tilgængelige evidens heller ikke på, at der er en negativ værdi.
- **Negativ værdi:** Der er påvist en negativ værdi i forhold til gældende standardbehandling.

I nogle situationer er det ikke muligt at kategorisere lægemidlets samlede værdi. De situationer opstår, når evidensgrundlaget for vurderingen er for usikkert til at kategorisere værdien jf. Medicinrådets metoder (fx på grund af usikkerheder omkring effektforhold og spinkelt datagrundlag). Medicinrådet konkluderer da, at samlet værdi ikke kan kategoriseres. Medicinrådet vil i disse tilfælde argumentere for, om der er grund til at formode, at det nye lægemiddel er dårligere eller evt. bedre end gældende standardbehandling, eller der ikke er grund til at skelne mellem behandlingerne. Det sker på baggrund af det foreliggende datagrundlag og fagudvalgets kliniske erfaring. Vurderingen er forbundet med større usikkerhed end vurderinger, hvor lægemidlets værdi kan kategoriseres.

MEDICINRÅDET VURDERER KVALITETEN AF DE DATA, DER LIGGER TIL GRUND FOR VURDERINGEN AF LÆGEMIDLET (EVIDENSENS KVALITET) I EN AF FØLGENDE GRADE-KATEGORIER:

- **Høj:** Nye studier vil med meget lav sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Moderat:** Nye studier vil med lav sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Lav:** Nye studier vil med moderat sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Meget lav:** Nye studier vil med høj sandsynlighed ændre konklusionen.



2. Begreber og forkortelser

ARR:	Absolut risikoreduktion
AUC:	<i>Area Under the Curve</i>
CI:	Konfidensinterval
DOLG:	Dansk Onkologisk Lungecancer Gruppe
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EORTC– CTAE:	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
EORTC– QLQ-C30:	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-life Questionnaire-Core 30</i>
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
GRADE:	System til at vurdere evidens (<i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i>)
HR:	<i>Hazard ratio</i>
IASCL:	<i>International Association for the Study of Lung Cancer</i>
ITT:	<i>Intention to treat</i>
MKRF:	Mindste klinisk relevante forskel
NSCLC:	Ikke-småcellet lungekræft (<i>Non-Small-Cell Lung Cancer</i>)
OR:	<i>Odds ratio</i>
OS:	Samlet overlevelse (<i>Overall survival</i>)
PD-1:	<i>Programmed cell death protein 1</i>
PD-L1:	<i>Programmed death-ligand 1</i>
PFS:	Progressionsfri overlevelse (<i>Progression Free Survival</i>)
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)
PP:	<i>Per Protocol</i>
PS:	Performancestatus
RCT:	Randomiseret kontrolleret studie (<i>Randomised Controlled Trial</i>)
RECIST:	<i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i>



- RR:** Relativ risiko
- SMD** *Standardized Mean Difference*
- SLCL:** Småcellet lungekræft (*Small-Cell Lung Cancer*)



3. Introduktion

Formålet med Medicinrådets revurdering af pembrolizumab i kombination med kemoterapi til førstelinjebehandling af uheldelig planocellulær ikke-småcellet lungekræft (NSCLC) med PD-L1-ekspression < 50 % er at vurdere den værdi, lægemidlet har, sammenlignet med dansk standardbehandling.

Kombinationen er tidligere vurderet i Medicinrådet til tre subpopulationer (patienter med PD-L1-ekspression ≥ 50 %, patienter med PD-L1-ekspression ≥ 1 % og < 50 % samt patienter med PD-L1-ekspression < 1 %). Medicinrådet vurderede, at der for ingen af de tre subpopulationer var et rimeligt forhold mellem den kliniske merværdi og de omkostninger, kombinationsbehandlingen forventes at have. Derfor blev pembrolizumab i kombination med kemoterapi ikke anbefalet til nogen af subpopulationerne på Rådets møde i august 2019 [1]. Kombinationsbehandling blev også vurderet i Medicinrådets behandlingsvejledning for førstelinjebehandling af NSCLC, som blev udgivet i februar 2020 [2] og indgår ikke i lægemiddelrekommandationen til nogen populationer af patienter med planocellulær NSCLC.

Jf. protokollen [3] skal pembrolizumab i kombination med kemoterapi revurderes på baggrund af nye data med længere opfølgningstid fra det primære studie. Det gælder både for subgruppen af patienter med PD-L1-ekspression ≥ 1 % og < 50 % samt for patienter med PD-L1-ekspression < 1 %. Ansøger har ikke ønsket revurdering af kombinationsbehandlingen til patienter med PD-L1-ekspression ≥ 50 % i sin foreløbige ansøgning, og fagudvalget ser intet rationale i at revurdere kombinationen til denne population.

Revurderingen er udarbejdet, fordi Medicinrådet har modtaget en endelig ansøgning fra MSD. Medicinrådet modtog ansøgningen den 20. august 2020.

De kliniske spørgsmål er:

Klinisk spørgsmål 1: Hvilken værdi har pembrolizumab i kombination med kemoterapi sammenlignet med platinbaseret kemoterapi til førstelinjebehandling af patienter med uheldelig planocellulær NSCLC med PD-L1-ekspression ≥ 1 % og < 50 %?

Klinisk spørgsmål 2: Hvilken værdi har pembrolizumab i kombination med kemoterapi sammenlignet med platinbaseret kemoterapi til førstelinjebehandling af patienter med uheldelig planocellulær NSCLC med PD-L1-ekspression < 1 %?

3.1 Planocellulær ikke-småcellet lungekræft

Omtrent 4.600 danskere diagnosticeres årligt med lungekræft, og dermed er lungekræft en af de hyppigst forekommende kræftsygdomme i Danmark [4,5]. I slutningen af 2016 levede 11.151 personer med lungekræft, mens ca. 3.700 personer årligt dør af lungekræft [5]. Den seneste årsrapport fra Dansk Lunge Cancer Gruppe og Dansk Lunge Cancer Register viser, at 1-årsoverlevelsesraten for samtlige nydiagnosticerede patienter med lungekræft udredt i 2017, uanset stadie, var 51,4 %, mens 5-årsoverlevelsen for



patienter udredt i 2013 var 15,9 % [6]. Der er dermed tale om en sygdom med en relativt dårlig prognose og kort overlevelse efter diagnostetidspunkt for størstedelen af patienterne.

Af de diagnosticerede patienter med lungekræft har ca. 85 % ikke-småcellet lungekræft (*non-small-cell lung cancer* (NSCLC)), og ca. 15 % har småcellet lungekræft (*small-cell lung cancer* (SCLC)) [7]. NSCLC inddeles på baggrund af histologi/cytologi i planocellulære og ikke-planocellulære tumorer. Fagudvalget estimerer, at ca. 25 % af patienterne har planocellulære tumorer (svarende til ca. 1.000 patienter), og ca. 75 % af patienterne har ikke-planocellulære tumorer (svarende til ca. 3.000 patienter). Ifølge den seneste årsrapport fra Dansk Lunge Cancer Gruppe (DLCG) og Dansk Lunge Cancer Register er 1-årsoverlevelseshraten for patienter med planocellulær NSCLC på 57,3 %, uanset stadie [6]. Det er derfor en sygdom med en dårlig prognose.

Lungekræft inddeles i fire stadier (I-IV) afhængigt af udbredelsesgrad, jf. The International Associations of Lung Cancer (IASLC) Tumor, Node, Metastasis (TNM)-klassifikation for lungekræft. Langt de fleste kliniske studier benytter TNM version 7 [8], mens man i dansk klinisk praksis i dag anvender version 8 [9]. I henhold til version 7 har patienter med spredning til lymfeknuder stadium IIIB, mens stadium IV betyder, at patienten har metastatisk sygdom. Disse stadier betragtes som udgangspunkt som uhelbredelig NSCLC.

Den store mængde af mutationer, der ses i lungekræftceller, gør dem til mål for angreb fra immunsystemets T-lymfocytter. Imidlertid kan kræftcellerne afværge disse angreb vha. overfladeproteinet Programmed-Death-Ligand 1 (PD-L1). PD-L1 er ligand for og interagerer med Programmed Death-1 (PD-1)-receptoren, som findes på overfladen af T-lymfocytterne. Interaktionen gør, at T-lymfocytten inaktiveres. Mængden af PD-L1 (ekspression) varierer fra tumor til tumor og kan desuden variere inden for den enkelte tumor. Der er udviklet lægemidler i form af monoklonale antistoffer, der kan mindske PD-L1's hæmmende effekt på immunsystemet. Behandling med disse lægemidler kaldes *check-point inhibitor*-immunterapi.

PD-L1-ekspressionen kan vurderes som andelen af tumorceller med PD-L1-ekspression på overfladen (tumor proportion score, TPS) [10]. PD-L1-ekspression indgår i EMAs indikation for flere lægemidler i kategorien *check-point inhibitor*-immunterapi og indgår i valg af behandling til patienter med uhelbredelig NSCLC i Danmark [2].

3.2 Pembrolizumab i kombination med kemoterapi

Pembrolizumab er et monoklonalt, humaniseret antistof rettet mod PD-1-receptoren. Ved at blokere interaktionen mellem liganden PD-L1 og PD-1 forhindrer lægemidlet tumorcellernes hæmning af immunresponset. Pembrolizumab er en såkaldt *checkpoint inhibitor*-immunterapi.

Kemoterapi er en samlet betegnelse for en bred vifte af lægemidler, som på forskellig vis hæmmer cellecyklus. Platinbaseret kemoterapi for patienter med planocellulære karcinomer er i Dansk Onkologisk Lungecancer Gruppens (DOLG) referenceprogram



beskrevet som fire serier carboplatin sammen med vinorelbin, gemcitabin eller paclitaxel. Vinorelbin, gemcitabin og paclitaxel betragtes som klinisk ligeværdige til behandling af planocellulær lungekræft [2,10].

Pembrolizumab til planocellulær NSCLC har følgende indikation fra Det Europæiske Lægemiddelagentur (*European Medicines Agency (EMA)*), godkendt den 12. marts 2019: *"Keytruda, i kombination med carboplatin og enten paclitaxel eller nab-paclitaxel, er indiceret til førstelinjebehandling af metastatisk planocellulær NSCLC hos voksne"*. Denne indikation dækker over patienter med uhelbredelig planocellulær NSCLC, uafhængigt af PD-L1-ekspression.

Pembrolizumab er i kliniske studier givet vægtbaseret eller i fast dosis. Interventionen blev i det kliniske studie KEYNOTE-407 [11] givet som fire serier med pembrolizumab i en fast dosis på 200 mg i kombination med carboplatin doseret som *area under curve 6* (AUC6) hver tredje uge og fire serier paclitaxel (200 mg/m² hver tredje uge) eller 12 serier nab-paclitaxel (100 mg/m² ugentligt). Serierne blev givet med tre ugers mellemrum i det kliniske studie, og patienterne kunne fortsætte i vedligeholdelsesbehandling med pembrolizumab 200 mg hver tredje uge indtil progression i sygdommen eller uacceptable bivirkninger i yderligere 31 serier.

Fagudvalget er opmærksom på, at dansk standardbehandling med carboplatin er AUC5, hvormed toksiciteten af carboplatin i det kliniske studie (dosis: AUC6) kan være større, end man normalt vil se i dansk klinisk praksis. Endvidere anvender man i dansk praksis vinorelbin i stedet for paclitaxel. Fagudvalget finder det dokumenteret, at disse regimer er klinisk ligeværdige [12,13]. Alt i alt mener fagudvalget, at kemoterapiet i KEYNOTE-407-studiet svarer til dansk standardbehandling i forhold til effekt, men ikke nødvendigvis bivirkninger.

Pembrolizumab som monoterapi eller i kombination med andre lægemidler har EMAs indikation til behandling af adskillige kræftsygdomme udover lungekræft, heriblandt modermærkekræft, Hodgkin lymfom, blærekræft, hoved-halskræft og nyrekræft.

En anbefaling af pembrolizumab i kombination med kemoterapi vil ændre den nuværende behandlingsalgoritme for planocellulær NSCLC med PD-L1-ekspression < 50 %. I stedet for først at behandle med én modalitet (kemoterapi) og skifte til immunterapi ved sygdomsprogression vil patienterne blive behandlet med begge på én gang. Kombinationsbehandlingen giver mulighed for en eventuel synergistisk (gensidigt forstærkende) effekt mellem de to modaliteter, men kan potentielt medføre flere og alvorligere bivirkninger. Desuden reduceres behandlingsmulighederne ved progression, idet der ikke er effekt, hvis man anvender flere lægemidler med samme virkningsmekanisme efter hinanden. Sådanne principielle overvejelser er uomgængelige i de tilfælde, hvor nye behandlinger vil føre til ændringer i nuværende klinisk praksis.

Behandling med pembrolizumab i kombination med kemoterapi skal revurderes til to subpopulationer af patienter, nemlig patienter med PD-L1 ekspression $\geq 1\%$ og < 50 % samt patienter med PD-L1 ekspression < 1 %. De to subpopulationer udgør hver ca. 1/3 af det samlede antal patienter med uhelbredelig planocellulær NSCLC. Fagudvalget



vrurderer, at kun patienter i performance status (PS) 0-1 kan komme i betragtning til behandling med pembrolizumab i kombination med kemoterapi. Derudover kan patienter, som modtager højdosis prednisolonbehandling, patienter med alvorlige autoimmune sygdomme samt patienter med andre relevante kliniske kontraindikationer til immunterapi ikke komme i betragtning til kombinationsbehandlingen.

Ifølge den seneste årsrapport fra Dansk Lunge Cancer Gruppe og Dansk Lunge Cancer Register blev der diagnosticeret 941 patienter med planocellulær NSCLC i Danmark i 2018 [6]. Fagudvalget estimerer, at ca. halvdelen af disse patienter vil have uhelbredelig sygdom, heraf ca. 2/3 med PD-L1-ekspression < 50 %. Det giver ca. 315 patienter med PD-L1-ekspression < 50 % fordelt på de to subpopulationer. Heraf vurderer fagudvalget, at ca. 120 patienter med PD-L1-ekspression $\geq 1\%$ og < 50 % og ca. 120 patienter med PD-L1-ekspression < 1 % årligt vil være kandidater til behandling med pembrolizumab i kombination med platinbaseret kemoterapi, hvis kombinationsbehandlingen bliver anbefalet. De resterende patienter vil enten være i PS 2 eller have kontraindikation til immunterapi.

3.3 Nuværende behandling

Behandlingsmålet for uhelbredelig NSCLC er symptomlindring og levetidsforlængelse.

Den nuværende behandlingsalgoritme for patienter med planocellulær NSCLC er baseret på behandling med lægemidler med forskellige virkningsmekanismer i første og anden linje. For patienter med PD-L1-ekspression $\geq 50\%$ benyttes pembrolizumab som monoterapi i første linje og platinbaseret kemoterapi i anden linje. For patienter med PD-L1-ekspression $\geq 1\%$ og < 50 % og patienter med PD-L1-ekspression < 1 % benyttes platinbaseret kemoterapi i første linje og *check-point inhibitor*-immunterapi i anden linje (nivolumab, pembrolizumab eller atezolizumab) [14], se tabel 1.

Tabel 1. Dansk standardbehandling for planocellulær ikke-småcellet lungekræft

	PD-L1-ekspression $\geq 50\%$	PD-L1-ekspression $\geq 1\%$ og < 50 %	PD-L1-ekspression < 1 %
Første linje	Pembrolizumab monoterapi	Platinbaseret kemoterapi	Platinbaseret kemoterapi
Anden linje	Platinbaseret kemoterapi	<i>Check-point inhibitor-immunterapi</i> (nivolumab, pembrolizumab eller atezolizumab)	<i>Check-point inhibitor-immunterapi</i> (nivolumab eller atezolizumab)



4. Metode

Medicinrådets protokol for vurdering vedrørende pembrolizumab i kombination med kemoterapi beskriver sammen med *Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser*, hvordan Medicinrådet vil vurdere lægemidlets værdi for patienterne.

5. Resultater

5.1 Klinisk spørgsmål 1

5.1.1 Litteratur

Nedenfor beskriver og vurderer Medicinrådet den litteratur, som ansøger har anvendt i sin endelige ansøgning.

Ansøgningen baserer sig på følgende artikler, hvor der indgår opdaterede data fra det primære kliniske studie KEYNOTE-407:

- Paz-Ares L, Vicente D, Tafreshi A, Robinson A, Soto Parra H, Mazières J et al. Randomized, Placebo-Controlled Trial of Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Patients With Metastatic Squamous Non–Small-Cell Lung Cancer: Protocol-Specified Final Analysis of KEYNOTE-407. *J Thorac Oncol.* 2020 Jun 26;S1556-0864(20)30500-1. doi: 10.1016/j.jtho.2020.06.015. Online ahead of print [15].
- Mazières J, Kowalski D, Luft A, Vicente D, Tafreshi A, Gümüş M et al. Health-Related Quality of Life With Carboplatin-Paclitaxel or nab-Paclitaxel With or Without Pembrolizumab in Patients With Metastatic Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2020;38(3):271-280 [16].

Derudover har ansøger indsendt opdaterede OS- og PFS-data for subpopulationen med PD-L1-ekspression $\geq 1\%$ og $< 50\%$, som er publiceret i en type II EPAR-variation fra 2. juli 2020 [17].

Udover de kliniske spørgsmål ønskede Medicinrådet separate opgørelser angående patienter, der krydsede over fra kontrolarmen til immunterapi i anden linje, hvis der var data med tilstrækkelig modenhed til at belyse dette. Ansøger har indsendt data for PFS2, som bliver gennemgået i afsnit 6 (andre overvejelser).

KEYNOTE-407 er et randomiseret, dobbeltblindet fase 3-studie, hvor effekt og sikkerhed af pembrolizumab i kombination med platinbaseret kemoterapi sammenlignet med platinbaseret kemoterapi bliver undersøgt til behandling af metastatisk planocellulær NSCLC. Patienterne i studiet havde ikke tidligere modtaget systemisk behandling for uhelbredelig NSCLC. Patienter blev randomiseret 1:1 til 200 mg pembrolizumab (n = 278) eller placebo (n = 281), sammen med carboplatin og paclitaxel eller nab-paclitaxel.



Randomiseringen var stratificeret på PD-L1-ekspression ($\geq 1\%$ vs. $< 1\%$), valg af taxan og geografisk region.

Effektanalyser er baseret på alle randomiserede patienter, og sikkerhedsanalyser er baseret på alle patienter, der modtog mindst én dosis af studiebehandlingen ($n = 278$ og 280 for henholdsvis pembrolizumab og placebo). Der foreligger relevante subgruppeanalyser. Subgruppen af patienter med PD-L1-ekspression $< 1\%$ er baseret på en stratificeret subgruppe. Subgruppen af patienter med PD-L1-ekspression $\geq 1\%$ og $< 50\%$ er en subpopulation af den stratificerede subgruppe af patienter med PD-L1-ekspression $\geq 1\%$. Det betyder, at randomiseringen kan opfattes som bevaret for subgruppen af patienter med PD-L1-ekspression $< 1\%$.

Studiets relevante effektmål er overlevelse (OS), behandlingsophør grundet bivirkninger, progressionsfri overlevelse (PFS), bivirkninger grad 3-4 og livskvalitet målt med EORTC QLQ-C30.

Tabel 2 viser andelen af patienter i de to subgrupper, PD-L1-ekspression $< 1\%$ og PD-L1-ekspression fra $\geq 1\%$ og $< 50\%$ fra KEYNOTE-407-studiet, som ansøger har indsendt analyser for.

Tabel 2. PD-L1-subgrupper fra KEYNOTE-407-studiet

PD-L1-ekspression, n (%)	Pembrolizumab i kombination med kemoterapi (n = 278)	Platinbaseret kemoterapi (n = 280)
$< 1\%$	95 (34,2)	99 (35,2)
$\geq 1\%$ og $< 50\%$	103 (37,1)	104 (37)

Fagudvalget vurderer, at der ikke er relevante forskelle i baselinekarakteristika mellem patienterne i de to studierarme.

Fagudvalget vurderer samtidig, at patientkarakteristika i studiet ikke afviger væsentligt fra den danske patientpopulation af patienter med PS 0-1.

5.1.2 Databehandling og analyse

I dette afsnit er ansøgers datagrundlag, databehandling og analyse for hvert effektmål beskrevet.

Ansøger har udført en direkte sammenligning mellem pembrolizumab i kombination med platinbaseret kemoterapi og platinbaseret kemoterapi til patienter med PD-L1-ekspression $\geq 1\%$ og $< 50\%$.

Analysen er baseret på data med en median opfølgningstid på 14,3 måneder (0,1-31,3), rapporteret i final analysis [15].



For behandlingsophør grundet bivirkninger, grad 3-4-bivirkninger og livskvalitet har ansøger opgjort data for den samlede intention-to-treat (ITT)-population i KEYNOTE-407, uanset niveau af PD-L1-ekspression. Da bivirkninger og livskvalitet ikke forventes at være påvirket af dette, har Medicinrådet accepteret denne tilgang. Der tages højde for afvigelsen ved vurderingen af evidensens kvalitet.

Medicinrådet vurderer, at det indsendte datagrundlag er tilstrækkeligt til at vurdere det kliniske spørgsmål, der blev opstillet i Medicinrådets protokol.

5.1.3 Evidensens kvalitet

Medicinrådet har anvendt GRADE til at foretage en systematisk og transparent vurdering af kvaliteten af evidensen, da lægemidlet blev vurderet i 2019 [18]. Medicinrådet vurderer ikke, at det har medført væsentlige ændringer i vurderingen af evidensens kvalitet, at der er publiceret data med længere opfølgningstid. I GRADE-vurderingen fra "Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi for pembrolizumab i kombination med kemoterapi til behandling af planocellulær ikke-småcellet lungekræft", der blev offentliggjort i juni 2019, blev evidensens kvalitet for patienter med PD-L1-ekspression $\geq 1\%$ og $< 50\%$ samlet set vurderet at være **lav** [18]. Der blev nedgraderet for inkonsistens (komparative analyser udført på baggrund af ét studie), for unøjagtighed ved effektmålene OS og PFS og for indirekte evidens ved effektmålene behandlingsophør grundet bivirkninger, uønskede hændelser grad 3-4 og livskvalitet, da data er opgjort for ITT-populationen, uanset niveau af PD-L1-ekspression. I revurderingen er der fortsat de samme årsager til at nedgradere, hvorfor evidensens kvalitet stadig er **lav**.

Medicinrådet gør opmærksom på risiko for bias ved klinisk spørgsmål 1, da studiet var stratificeret på PD-L1-ekspression ($\geq 1\%$ vs. $< 1\%$). Dermed er subgruppen med PD-L1-ekspression $\geq 1\%$ og $< 50\%$ en del af en større subgruppe, og der er en risiko for, at randomiseringen ikke er bevaret fuldstændigt for denne population. Sekretariatet vurderer dog, at risikoen ikke skal medføre yderligere nedgradering af evidensens kvalitet.

5.1.4 Effektestimater og kategorier

I tabellen herunder fremgår de absolutte og relative effektforskelle, de foreløbige og aggregerede kategorier, den samlede kategori og den samlede kvalitet af evidensen for klinisk spørgsmål 1.



Table 3. Resultater for klinisk spørgsmål 1

Effekt mål	Målenhed (MKRF)	Vigtighed	Forskel i absolutte tal		Forskel i relative tal		Aggregeret værdi for effektmålet
			Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	
OS (overlevelse) [†]	Median OS i antal måneder (MKRF: 3 mdr.)	Kritisk	4,9 måneder	Kan ikke kategoriseres	HR: 0,59 (0,42-0,84)	Stor merværdi	Stor merværdi
	Rate 18 måneder (MKRF: 5 %-point)		17 %-point	Kan ikke kategoriseres			
Behandlingsophør grundet uønskede hændelser* [§]	Andel patienter, der ophører behandlingen pga. uønskede hændelser (MKRF: 5 %-point)	Kritisk	14,1 %-point (7,6-20,7)	Negativ værdi	RR 2,07 (1,45-2,95)	Negativ værdi	Negativ værdi
Progressionsfri overlevelse (PFS) [†]	Median PFS i antal måneder (MKRF: 3 mdr.)	Vigtig	2,1 måneder	Kan ikke kategoriseres	HR: 0,52 (0,38-0,71)	Stor merværdi	Ingen dokumenteret merværdi
Bivirkninger [§]	Andel patienter, der oplever én eller flere grad 3-4 uønskede hændelser (MKRF: 5 %-point)	Vigtig	0,09 %-point (-7,9-8,1)	Kan ikke kategoriseres	RR 1,00 (0,88-1,14)	Kan ikke kategoriseres	Negativ værdi
	Gennemgang af bivirkningsprofil		Se nedenfor				



Livskvalitet [§]	Gennemsnitlig ændring over tid i EORTC-QLQ-C30 (MKRF: 10 point)	Vigtig	4,9 point (1,4-8,3)	Ingen dokumenteret merværdi	Ikke tilgængelig	Kan ikke kategoriseres	Ingen dokumenteret merværdi
---------------------------	---	--------	---------------------	-----------------------------	------------------	------------------------	-----------------------------

Konklusion

Samlet kategori for lægemidlets værdi Moderat

Kvalitet af den samlede evidens Lav

MKRF = Mindste klinisk relevante forskel, CI = Konfidensinterval, HR = Hazard Ratio, RR = Relativ risiko

* Effektmålet dækker patienter, som er ophørt med én eller flere behandlinger.

† Effektmålet er opgjort for patienter med PD-L1-ekspression $\geq 1\%$ og $< 50\%$.

§ Effektmålet er opgjort for hele ITT-populationen, uanset niveau af PD-L1-ekspression.



Overlevelse

Som beskrevet i protokollen er effektmålet overlevelse (OS) kritisk for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi målet for behandling af uheldelig NSCLC er en forbedret samlet OS med mindst mulig toksicitet. Medicinrådet ønskede effektmålet opgjort som median OS, hvilket afspejler OS for den samlede patientpopulation defineret i det kliniske spørgsmål, samt overlevelseshastighed ved 18 måneder, som viser, hvor stor en gruppe patienter der opnår længerevarende effekt af behandlingen.

Median OS

Median OS var 18 måneder for patienter, som fik kombinationsbehandlingen, sammenlignet med 13,1 måneder for patienter, som fik platinbaseret kemoterapi. Punktestimatet (4,9 måneder) for den absolutte effektforskel i median OS afspejler en klinisk relevant effektforskel, da den ligger over MKRF på 3 måneder. Da der ikke findes anerkendte metoder til beregning af konfidensintervaller for forskelle i medianværdier, kan væsentlighedskriterierne for absolutte effektforskelle, jf. tabel 3 i Medicinrådets metodehåndbog, ikke anvendes. Derfor kan den foreløbige værdi af pembrolizumab i kombination med kemoterapi vedr. den absolutte forskel i median OS ikke kategoriseres efter Medicinrådets metoder.

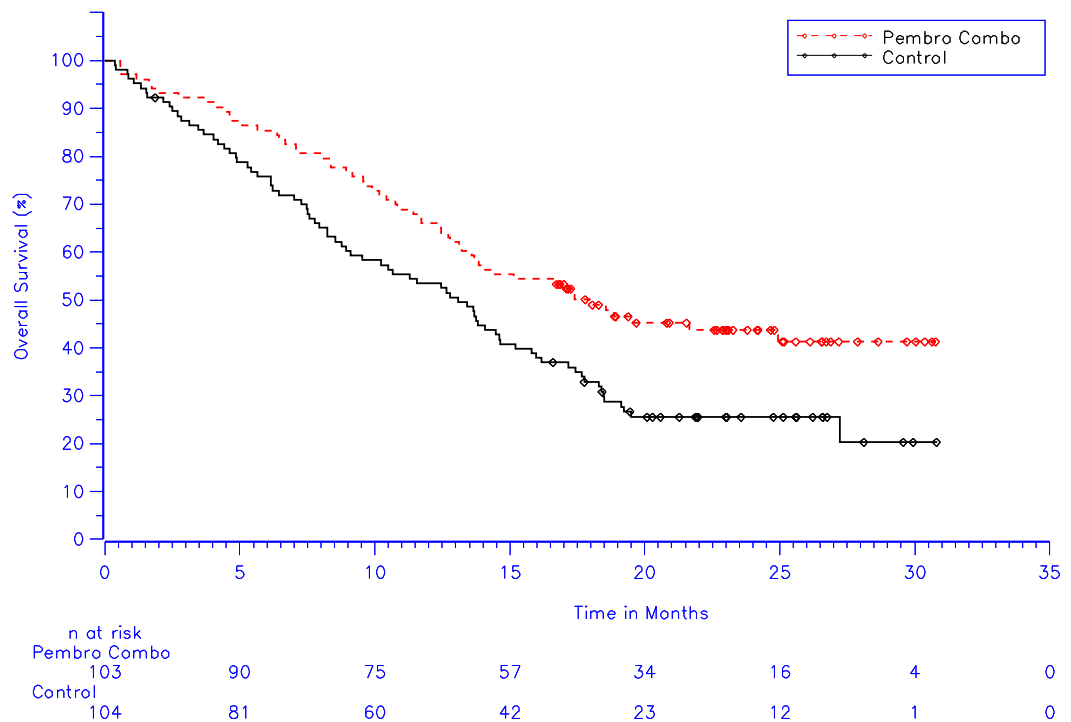
Overlevelseshastighed ved 18 måneder

Overlevelseshastigheden var 50 % for patienter, som fik kombinationsbehandlingen, og 33 % for patienter, som fik platinbaseret kemoterapi. Punktestimatet (17 %-point) for den absolutte effektforskel i 18-måneders overlevelseshastighed afspejler en klinisk relevant effektforskel, da den ligger over MKRF på 5 %-point. Da der ikke findes anerkendte metoder til beregning af konfidensintervaller for rater aflæst fra overlevelseshastighedskurver, kan væsentlighedskriterierne for absolutte effektforskelle, jf. tabel 3 i Medicinrådets metodehåndbog, ikke anvendes. Derfor kan den foreløbige værdi af pembrolizumab i kombination med kemoterapi vedr. 18-måneders overlevelseshastighed ikke kategoriseres efter Medicinrådets metoder.

Baseret på den relative effektforskel for OS (HR: 0,59 (0,42-0,84)), som fremgår af tabel 3, har pembrolizumab i kombination med kemoterapi foreløbigt en stor merværdi vedr. median OS.

Overlevelseshastighedskurve

I ansøgers endelige ansøgning indgår en overlevelseshastighedskurve med median opfølgningstid på 14,3 måneder, som ses i figur 1 nedenfor. Overlevelseshastighedskurven stammer fra type II EPAR-variationen [17]. Fagudvalget vurderer, at de to kurver adskiller sig tidligt og forbliver adskilt, hvilket betyder, at der er forskel mellem effekten af de to behandlinger. Median OS og overlevelseshastighed ved 18 måneder er behæftet med en smule usikkerhed på grund af enkelte censureringer i intervallet 15-18 måneder. Da disse indtræffer i en kort periode fra 15-18 måneder, er konsekvensen af dette af lille betydning. Medicinrådets sekretariat vurderer derfor, at data er tilstrækkeligt modne til at vurdere median OS og 18-måneders overlevelseshastighed.



Database Cutoff Date: 09MAY2019

Figur 1. Overlevelseskurve for patienter med PD-L1 ≥ 1 % og < 50 %. Figuren er gengivet i den endelige ansøgning fra type II EPAR-variationen [17]. Median opfølgningstid på 14.3 måneder (range 0.1-31.3).

Samlet OS

Pembrolizumab i kombination med kemoterapi har samlet set en **stor merværdi** vedr. OS sammenlignet med platinbaseret kemoterapi. Fagudvalget har lagt vægt på data for median OS og 18-måneders overlevelsesrate, hvor punktestimatet for de absolutte effektforskelle er markant større end MKRF samt den relative forskel i form af en HR, som indikerer stor merværdi.

Behandlingsophør grundet uønskede hændelser

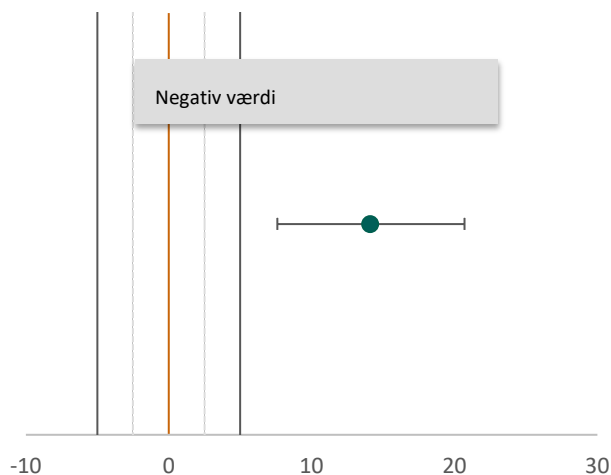
Som beskrevet i protokollen er effektmålet behandlingsophør grundet uønskede hændelser kritisk for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi ophør med en effektiv behandling er kritisk for patienterne. Fagudvalget bemærker dog, at patienter, der modtager *check-point inhibitor*-immunoterapi, kan have lang tids behandlingseffekt trods behandlingsstop grundet uønskede hændelser, også selvom patienten kun har modtaget få behandlingsserier [19,20].

Effektmålet er ikke opgjørt separat for patienter med PD-L1-ekspression ≥ 1 % og < 50 %, men for den samlede ITT-population. Medicinrådet har accepteret denne tilgang, da der ikke er grund til at antage, at behandlingsophør vil afhænge af PD-L1-ekspression.



27,3 % af patienterne, som fik kombinationsbehandling, ophørte med behandlingen grundet uønskede hændelser sammenlignet med 13,2 % af patienterne, som fik platinbaseret kemoterapi.

Behandlingsophør



Figur 2. Punkttestimat og 95 % konfidensinterval for den absolutte forskel for behandlingsophør grundet uønskede hændelser. De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til halvdelen af MKRF. Da den nedre grænse for konfidensintervallet ligger over den øverste stiplede linje, kategoriseres effektmålet som havende negativ værdi. Kategoriboksen markerer, hvor grænsen for kategorien ligger fra.

Den absolutte forskel er vist i figur 2 ovenfor.

Punkttestimatet på 14,1 %-point (7,6 – 20,7) for den absolutte effektforskel afspejler en negativ klinisk relevant effektforskel, da den nedre grænse for konfidensintervallet ligger over MKRF på 5 %-point. Derfor har pembrolizumab i kombination med kemoterapi foreløbigt en negativ værdi vedr. behandlingsophør grundet uønskede hændelser.

Baseret på den relative effektforskel (RR 2,07 (1,45 – 2,95)), som fremgår af tabel 3, har pembrolizumab i kombination med kemoterapi foreløbigt en negativ værdi vedr. behandlingsophør grundet uønskede hændelser.

Fagudvalget gør opmærksom på, at effektmålet dækker patienter, som er ophørt med én eller flere behandlinger. Det betyder, at patienter i kombinationsarmen kunne være i fortsat behandling med pembrolizumab, men er stoppet behandling med én eller begge kemoterapeutika, som vil tælle med i den kvantitative vurdering af effektmålet. Derudover kunne patienter i kombinationsarmen modtage pembrolizumab vedligeholdelsesbehandling i op til 2 år i modsætning til patienter i kemoterapiarmen, hvorfor flere tilfælde af behandlingsophør kunne rapporteres i kombinationsarmen. Jf. dette er den gennemsnitlige behandlingstid i det kliniske studie [15] længere for



patienter, som modtog kombinationsbehandlingen, end for patienter, som fik platinbaseret kemoterapi (7,1 måneder vs. 4,6 måneder). Fagudvalget vurderer dermed, at der er risiko for overestimering af behandlingsophør i kombinationsarmen, og at forskellen mellem armene dermed fremstår større, end den reelt er.

Fagudvalget betragter det som værende til fordel for kombinationsbehandlingen, at behandlingstiden er længere. Effektmålet er opgjort for ITT-populationen, og det vides ikke, om behandlingsophør er forskelligt på subpopulationsniveau. Fagudvalget er opmærksomt på denne usikkerhed i vurderingen af behandlingstid.

Pembrolizumab i kombination med kemoterapi har samlet set en **negativ værdi** vedr. behandlingsophør grundet uønskede hændelser sammenlignet med platinbaseret kemoterapi, idet både den absolutte og relative effektforskel viser en negativ effekt af behandlingen. Fagudvalget bemærker, at der er usikkerheder forbundet med den kvantitative vurdering, hvor der er risiko for overestimering af den reelle forskel mellem behandlingsarmene.

Progressionsfri overlevelse

Progressionsfri overlevelse (PFS) anvendes til vurdering af sygdomsprogression og er et relevant og ofte benyttet effektmål i onkologiske studier. Som beskrevet i protokollen er effektmålet PFS vigtigt for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi PFS kan supplere det kritiske effektmål OS, og fordi forlænget PFS vil være af betydning for patienterne, da det reflekterer en periode med mindre symptombyrde.

Median PFS var 8,1 måneder for patienter, som fik kombinationsbehandlingen, sammenlignet med 6,0 måneder for patienter, som fik platinbaseret kemoterapi. Punktestimatet (2,1 måneder) for den absolutte effektforskel i median PFS for subgruppen af patienter med PD-L1-ekspression ≥ 1 % og < 50 % afspejler ikke en klinisk relevant effektforskel, da den ligger under MKRF på 3 måneder. Da der ikke findes anerkendte metoder for beregning af konfidensintervaller for medianværdier, kan væsentlighedskriterierne for absolutte effektforskelle, jf. tabel 3 i Medicinrådets metodehåndbog, ikke anvendes. Derfor kan den foreløbige værdi af pembrolizumab i kombination med kemoterapi vedr. median PFS ikke kategoriseres efter Medicinrådets metoder.

Baseret på den relative effektforskel (HR: 0,52 (0,38 – 0,71)), som fremgår af tabel 3, har pembrolizumab i kombination med kemoterapi foreløbigt en stor merværdi vedr. PFS.

Samlet vurderer fagudvalget, at pembrolizumab i kombination med kemoterapi har **ingen dokumenteret merværdi** vedr. PFS sammenlignet med platinbaseret kemoterapi, fordi et lægemiddel ikke kan tildeles merværdi, hvis MKRF ikke er opnået på det absolutte punktestimat.

Fagudvalget fremhæver, at PFS i denne vurdering ikke indgår som et surrogat for OS, men er et selvstændigt effektmål, som afspejler tiden til sygdomsprogression og dermed mindsket symptombyrde. Fagudvalget har perspektiveret vurderingen af PFS ved at kigge på rater aflæst på PFS-kurverne. Fagudvalget bemærker, at PFS-raten ved 18 måneder er 30 % hos patienter, som modtog kombinationsbehandlingen, og 8 % hos patienter, som



fik platinbaseret kemoterapi. Det er en forskel i risikoraten på 22 %-point (intet konfidensinterval), hvilket afspejler, at der er en større andel patienter i kombinationsbehandlingen, som ikke progredierer i løbet af 18 måneder, sammenlignet med patienter, der modtog platinbaseret kemoterapi. Fagudvalget betragter 18 måneder uden progression som betydelig for denne patientpopulation.

Bivirkninger

Det sammensatte effektmål bivirkninger skulle, jf. protokollen, opgøres som andel patienter, der oplever én eller flere grad 3-4 uønskede hændelser, samt en kvalitativ gennemgang af bivirkningsprofilerne forbundet med henholdsvis intervention og komparator.

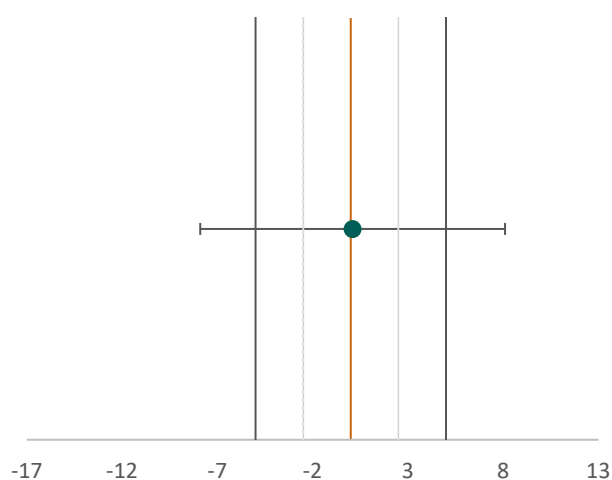
Grad 3-4 uønskede hændelser

Som beskrevet i protokollen er effektmålet bivirkninger vigtigt for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi forekomst af uønskede hændelser af grad 3-4 er et udtryk for alvorlig toksicitet af lægemidlet, og fordi fagudvalget vurderer, at der for denne patientgruppe er nogen grad af tolerance for bivirkninger, da alternative behandlingsmuligheder er begrænsede.

Effektmålet er ikke opgjort separat for patienter med PD-L1-ekspression $\geq 1\%$ og $< 50\%$, men for ITT-populationen. Medicinrådet har accepteret denne tilgang, da der ikke er grund til at antage, at behandlingsophør vil afhænge af PD-L1-ekspression.

62,95 % af patienterne, som fik kombinationsbehandling, oplevede grad 3-4 uønskede hændelser sammenlignet med 62,86 % af patienterne, som fik platinbaseret kemoterapi.

Grad 3-4 uønskede hændelser



Figur 3. Punktestimat og 95 % konfidensinterval for den absolutte forskel for grad 3-4 uønskede hændelser. De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til halvdelen af MKRF. Da den øvre grænse for konfidensintervallet ligger tættere på en negativ klinisk relevant forskel end på 0, kan den foreløbige merværdi ikke kategoriseres efter Medicinrådets metoder.



Den absolutte forskel er vist i figur 3 ovenfor.

Punktestimatet (0,09 %-point) for den absolutte effektforskel afspejler ikke en klinisk relevant effektforskel, da den ligger under MKRF på 5 %-point. Den øvre grænse for konfidensintervallet ligger tættere på en negativ klinisk relevant forskel end på 0 (ingen effektforskel). Derfor kan den foreløbige værdi af pembrolizumab i kombination med kemoterapi vedr. grad 3-4 uønskede hændelser ikke kategoriseres efter Medicinrådets metoder.

Baseret på den relative effektforskel (RR 1,00 (0,88 -1,14)), som fremgår af tabel 3, kan den foreløbige merværdi af pembrolizumab i kombination med kemoterapi vedr. bivirkninger ikke kategoriseres efter Medicinrådets metoder, fordi konfidensintervallet er bredt, hvilket indikerer stor usikkerhed.

Gennemgang af bivirkningsprofiler

Fagudvalget har også foretaget en kvalitativ vurdering af de uønskede hændelser baseret på de opdaterede data med median opfølgningstid på 14,3 måneder. Alvorlige bivirkninger blev rapporteret som *all-cause* grad 3-5 bivirkninger, og behandlingstiden var længere hos patienter, der modtog kombinationsbehandling, sammenlignet med patienter, som fik platinbaseret kemoterapi (7,1 måneder vs. 4,6 måneder).

Bivirkningsprofilen for pembrolizumab i kombination med kemoterapi fra *final analysis* [15] er sammenlignelig med interimanalyse 2, der lå til grund for Medicinrådets tidligere vurdering af kombinationsbehandlingen [18]. 74,1 % af patienterne i kombinationsbehandling oplevede grad 3-5 bivirkning sammenlignet med 69,6 % af patienterne, der fik platinbaseret kemoterapi [15]. Kombinationsbehandlingen var forbundet med flere bivirkninger sammenlignet med platinbaseret kemoterapi. Dette fremgår af pembrolizumabs produktresumé. De hyppigste bivirkninger er hæmatologiske (anæmi 46 % vs. 42,5 %, neutropeni 35,3 % vs. 30,7 % og trombocytopeni 29,9 % vs. 21,4 %) og gastrointestinale (kvalme 30,6 % vs. 25,4 %, diarré 23,4 % vs. 17,5 %) [17]. Derudover var kombinationsbehandlingen forbundet med højere frekvens af grad 3-5 immunrelaterede bivirkninger (13,3 % vs. 3,2 %) [15] samt øget incidens af alvorlige bivirkninger (*drug-related serious adverse events* (SAEs)) (27 % vs. 18,6 %) [17]. Endvidere rapporterer studiet, at 4,3 % af patienterne, som modtog kombinationsbehandlingen, døde på grund af bivirkninger (grad 5) sammenlignet med 1,8 % af patienterne, som modtog platinbaseret kemoterapi [15]. Fagudvalget bemærker, at forskellen mellem de to arme primært var dødsfald relateret til kardiovaskulære hændelser.

I dansk klinisk praksis er der kommet mere erfaring med pembrolizumab kombinationsbehandling. Fagudvalget vurderer alt i alt, at bivirkningerne er håndterbare, så længe patienterne selekteres nøje. Patienterne bør være i tilsvarende almen tilstand (PS 0-1) som patienterne i KEYNOTE-407-studiet og have tilsvarende få komorbiditeter.

Samlet vurdering af effektmålet bivirkninger

Samlet set er værdien af pembrolizumab i kombination med kemoterapi vedr. bivirkninger **negativ** sammenlignet med platinbaseret kemoterapi.



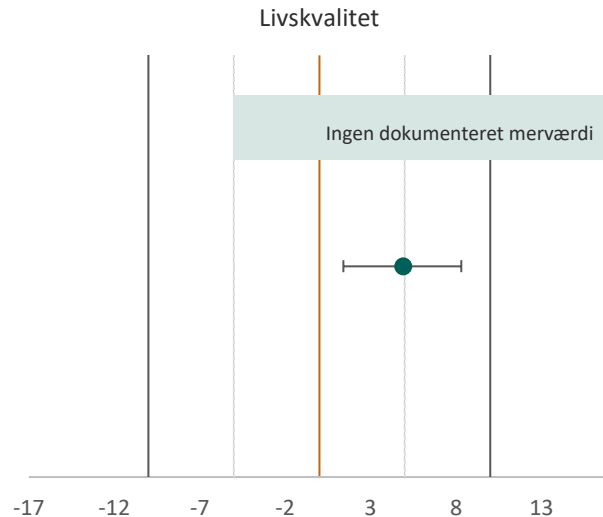
Hverken den absolutte eller relative effektforskel på andel patienter, der oplever én eller flere grad 3-4 uønskede hændelser, kan kategoriseres i henhold til Medicinrådets metoder. Fagudvalget vurderer, at bivirkningerne forbundet med kombinationsbehandlingen generelt er håndterbare, så længe patienterne selekteres nøje. Fagudvalget udtrykker dog bekymring for, at KEYNOTE-407-studiet rapporterer flere bivirkninger med fatal udgang ved kombinationsbehandlingen end ved platinbaseret kemoterapi. Dette er væsentligt højere end raten af fatale tilfælde ved behandling med PD-L1-hæmmer alene (0,38 %) eller i kombination med en CTLA4-hæmmer (1,23%) [24]. Dette reflekteres i den negative værdi af effektmålet ved kategoriseringen.

Livskvalitet

Som beskrevet i protokollen er effektmålet livskvalitet vigtigt for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne.

Effektmålet er ikke opgjort separat for patienter med PD-L1-ekspression $\geq 1\%$ og $< 50\%$, men for ITT-populationen. Medicinrådet har accepteret denne tilgang, da der ikke er grund til at antage, at behandlingsophør vil afhænge af PD-L1-ekspression.

Den gennemsnitlige ændring i EORTC-QLQ-C30 hos patienter i kombinationsbehandling var 4,3 point sammenlignet med -0,6 point hos patienter, som fik platinbaseret kemoterapi.



Figur 4. Punktestimat og 95 % konfidensinterval for den absolutte forskel for livskvalitet. De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til halvdelen af MKRF. Da den nedre grænse for konfidensintervallet ligger mellem de to stiplede linjer, kategoriseres effektmålet som ingen dokumenteret merværdi. Kategoriboksen markerer, hvor grænsen for kategorien ligger fra.

Den absolutte forskel er vist i figur 4 ovenfor.



Punktestimatet (4,9 point) for den absolutte effektforskel afspejler ikke en klinisk relevant effektforskel, da det ligger under MKRF på 10 point. Den nedre grænse for konfidensintervallet er tættere på 0 (ingen effekt) end på en negativ klinisk relevant forskel. Derfor har pembrolizumab i kombination med kemoterapi foreløbigt ingen dokumenteret merværdi vedr. livskvalitet.

Der foreligger ingen data på den relative effektforskel.

Pembrolizumab i kombination med kemoterapi har samlet set **ingen dokumenteret merværdi** vedr. livskvalitet sammenlignet med platinbaseret kemoterapi, fordi den absolutte effektforskel indikerer, at der hverken sker en forbedring eller forværring af patienternes livskvalitet ved behandling med pembrolizumab i kombination med kemoterapi.

5.1.5 Fagudvalgets konklusion

Fagudvalget vurderer, at pembrolizumab i kombination med kemoterapi til førstelinjebehandling af uheldredelig planocellulær ikke-småcellet lungekræft med PD-L1-ekspression $\geq 1\%$ og $< 50\%$ samlet giver en **moderat merværdi** sammenlignet med platinbaseret kemoterapi.

I den samlede vurdering vægter fagudvalget højt, at der var en stor merværdi for det kritiske effektmål overlevelse. Der var både en markant længere median overlevelse (18 måneder vs. 13,1 måneder) samt flere patienter i live efter 18 måneder (50 % vs. 33 %) ved kombinationsbehandlingen. Den relative forskel på overlevelse afspejlede en stor merværdi (HR: 0,59 (0,42-0,84)).

Fagudvalget lægger ikke stor vægt på den manglende merværdi på PFS. Den 2,1 måneds længere median PFS ved kombinationsbehandlingen (8,1 måneder vs. 6,0 måneder) opfylder ikke kravet om mindste klinisk relevante forskel på 3 måneder, men den relative forskel indikerer stor merværdi (HR: 0,52 (0,38-0,71)). Fagudvalget perspektiverede vurderingen ved at se på 18-måneders PFS-rate, hvor der var markant flere patienter uden progression efter 18 måneder ved kombinationsbehandlingen (30 % vs. 8 %). Fagudvalget understreger, at immunterapi giver atypisk responsmønster på PFS-kurverne, hvor medianen ikke afspejler langtidsoverlevelse, der bedre bliver belyst af en rate [25–27]. Derudover er den relative forskel på PFS sammenlignelig med den relative forskel på overlevelse. Fagudvalget lægger dermed ikke stor vægt på den manglende merværdi på PFS i den samlede kategorisering.

Ligeledes tillægger fagudvalget ikke den negative merværdi på det kritiske effektmål behandlingsophør stor vægt på grund af usikkerheder ved den kvantitative vurdering og risiko for overestimering af den reelle forskel mellem behandlingsarmene. Hvad angår det vigtige effektmål bivirkninger, er kombinationsbehandlingen forbundet med højere toksicitet end platinbaseret kemoterapi, men fagudvalget fremhæver, at de bivirkninger, der ses, generelt er velkendte og håndterbare. Tilsvarende er det positivt, at der ikke var en negativ værdi på livskvalitet ved kombinationsbehandlingen, selvom der er risiko for mere toksicitet. Endvidere er der i nogle studier blevet rapporteret sammenhæng mellem bivirkninger (som potentielt kan føre til behandlingsophør) og



langvarig effekt [21–23], hvorfor fagudvalget ikke tillægger den negative værdi af effektmålet stor vægt.

Fagudvalget udtrykker dog bekymring for de flere behandlingsrelaterede dødsfald ved kombinationsbehandlingen, som rapporteres i KEYNOTE-407-studiet, hvilket gør, at fagudvalget samlet giver effektmålet bivirkninger en negativ værdi.

I en samlet vægtning finder fagudvalget, at selvom der er en stor merværdi på overlevelse, bør den samlede merværdi trækkes ned til moderat. Dette på grund af muligheden for øgede gener for patienterne ved eventuelle bivirkninger eller justering af behandling (evt. ophør med ét eller flere lægemidler) og den øgede risiko for død ved kombinationsbehandlingen, som rapporteres i KEYNOTE-407-studiet. Den øgede overlevelse er et markant fremskridt for en patientgruppe med dårlig prognose og kort forventet overlevelse. Fagudvalget understreger, at vurderingen kun gælder patienter i god almen tilstand og med få komorbiditeter.

5.2 Klinisk spørgsmål 2

5.2.1 Litteratur

Ansøger har anvendt samme datagrundlag til besvarelse af klinisk spørgsmål 2 som ved klinisk spørgsmål 1, dvs. KEYNOTE-407-studiet [15–17]. Se studiekarakteristika i afsnit 5.1.1.

OS- og PFS-data for subpopulationen PD-L1-ekspression < 1 % fremgår i Paz-Ares et al. [15].

5.2.2 Databehandling og analyse

I dette afsnit er ansøgers datagrundlag, databehandling og analyse for hvert effektmål beskrevet.

Ansøger har udført en direkte sammenligning mellem pembrolizumab i kombination med platinbaseret kemoterapi og platinbaseret kemoterapi til patienter med PD-L1-ekspression < 1 %.

Der er data med en median opfølgningstid på 14,3 måneder (0,1-31,3), rapporteret i final analysis [15].

Data på behandlingsophør grundet bivirkninger, grad 3-4-bivirkninger samt livskvalitet stammer fra ITT-population i KEYNOTE-407, ligesom ved klinisk spørgsmål 1.

Medicinerådet vurderer, at det indsendte datagrundlag er tilstrækkeligt til at vurdere det kliniske spørgsmål, der blev opstillet i Medicinerådets protokol.



5.2.3 Evidensens kvalitet

Medicinerådet har anvendt GRADE til at foretage en systematisk og transparent vurdering af kvaliteten af evidensen, da lægemidlet blev vurderet i 2019 [18]. Medicinerådet vurderer ikke, at det har medført væsentlige ændringer i vurderingen af evidensens kvalitet, at der er publiceret data med længere opfølgningstid. I GRADE-vurderingen fra ”Medicinerådets vurdering af klinisk merværdi for pembrolizumab i kombination med kemoterapi til behandling af planocellulær ikke-småcellet lungekræft”, der blev offentliggjort i juni 2019, blev evidensens kvalitet for patienter med PD-L1-ekspression < 1 % samlet set vurderet at være **lav** [18]. Der blev nedgraderet for inkonsistens (komparative analyser udført på baggrund af ét studie), for unøjagtighed ved effektmålene OS og PFS og for indirekte evidens ved effektmålene behandlingsophør grundet bivirkninger, uønskede hændelser grad 3-4 og livskvalitet. I revurderingen er der fortsat de samme årsager til at nedgradere, hvorfor evidensens kvalitet stadig er **lav**.

Vurderingen af populationen i dette kliniske spørgsmål sker på baggrund af en subpopulation i det kliniske studie, der var stratificeret for, hvorfor randomiseringen forventes bevaret.

5.2.4 Effektestimater og kategorier

I tabellen herunder fremgår de absolutte og relative effektforskelle, de foreløbige og aggregerede kategorier, den samlede kategori og den samlede kvalitet af evidensen for klinisk spørgsmål 2.

Effektmålene behandlingsophør grundet uønskede hændelser, bivirkninger og livskvalitet er ikke opgjort separat for patienter med PD-L1-ekspression < 1 %, men for ITT-populationen. Fagudvalget har accepteret denne tilgang, da der ikke er grund til at antage, at behandlingsophør vil afhænge af PD-L1-ekspression. Kategoriseringen af disse effektmål er dermed den samme som ved klinisk spørgsmål 1, afsnit 5.1.4.



Table 4. Results for clinical question 2

Effect goal	Measure (MKRF)	Importance	Difference in absolute values		Difference in relative values		Aggregated value for effect goal
			Difference (95% CI)	Preliminary value	Difference (95% CI)	Preliminary value	
OS (survival) [†]	Median OS in months (MKRF: 3 months)	Critical	4.0 months	Cannot be categorized	HR: 0.79 (0.56-1.11)	Cannot be categorized	Cannot be categorized
	Rate 18 months (MKRF: 5 %-point)		8 %-point	Cannot be categorized			
Discontinuation due to adverse events* [§]	Proportion of patients who discontinue treatment due to adverse events (MKRF: 5 %-point)	Critical	14.1 %-point (7.6-20.7)	Negative value	RR 2.07 (1.45-2.95)	Negative value	Negative value
Progression-free survival (PFS) [†]	Median PFS in months (MKRF: 3 months)	Important	0.4 months	Cannot be categorized	HR: 0.67 (0.49-0.91)	Value of unknown magnitude	No documented value
Side effects [§]	Proportion of patients who experience one or more grade 3-4 adverse events (MKRF: 5 %-point)	Important	0.09 %-point (-7.9-8.1)	Cannot be categorized	RR 1.00 (0.88-1.14)	Cannot be categorized	Negative value
	Completion of side effect profile		See below				



Livskvalitet [§]	Gennemsnitlig ændring over tid i EORTC-QLQ-C30 (MKRF: 10 point)	Vigtig	4,9 point (1,4-8,3)	Ingen dokumenteret merværdi	Ikke tilgængelig	Kan ikke kategoriseres	Ingen dokumenteret merværdi
---------------------------	---	--------	---------------------	-----------------------------	------------------	------------------------	-----------------------------

Konklusion

Samlet kategori for lægemidlets værdi **Kan ikke kategoriseres.** I en samlet vægtning finder fagudvalget, at der på det foreliggende datagrundlag ikke er dokumenteret en bedre effekt af pembrolizumab i kombination med kemoterapi, og sikkerhedsprofilen vurderes at være dårligere end komparators. Fagudvalget vurderer dog, at det ikke kan udelukkes, at kombinationsbehandlingen har en positiv effekt på overlevelse for patienter med PD-L1-ekspression < 1 %, men på det foreliggende datagrundlag kan dette ikke konkluderes.

Kvalitet af den samlede evidens Lav

MKRF = Mindste klinisk relevante forskel, CI = Konfidensinterval, HR = Hazard Ratio, RR = Relativ risiko

* Effektmålet dækker patienter, som er ophørt med én eller flere behandlinger.

† Effektmålet er opgjort for patienter med PD-L1-ekspression ≥ 1 % og < 50 %.

§ Effektmålet er opgjort for hele ITT-populationen, uanset niveau af PD-L1-ekspression.



Overlevelse

Jf. afsnit 5.1.4 er effektmålet OS kritisk for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne og ønskes opgjort som median OS samt overlevelseshastighed ved 18 måneder.

Median OS

Median OS var 15,0 måneder for patienter, som fik kombinationsbehandlingen, sammenlignet med 11,0 måneder for patienter, som fik platinbaseret kemoterapi. Punktestimatet (4,0 måneder) for den absolutte effektforskel i median OS afspejler en klinisk relevant effektforskel, da den ligger over MKRF på 3 måneder. Da der ikke findes anerkendte metoder til beregning af konfidensintervaller for forskelle i medianværdier, kan væsentlighedskriterierne for absolutte effektforskelle, jf. tabel 3 i Medicinrådets metodehåndbog, ikke anvendes. Derfor kan den foreløbige værdi af pembrolizumab i kombination med kemoterapi vedr. den absolutte forskel i median OS ikke kategoriseres efter Medicinrådets metoder.

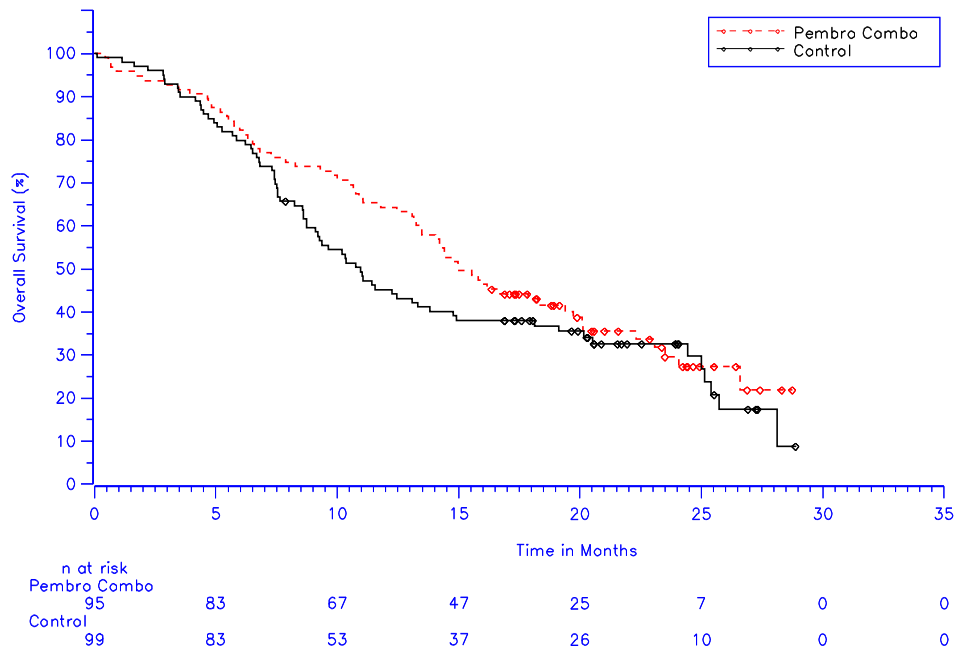
Overlevelseshastighed ved 18 måneder

Overlevelseshastigheden var 45 % for patienter, som fik kombinationsbehandlingen, og 37 % for patienter, som fik platinbaseret kemoterapi. Punktestimatet (8 %-point) for den absolutte effektforskel i overlevelseshastighed afspejler en klinisk relevant effektforskel, da den ligger over MKRF på 5 %-point. Da der ikke findes anerkendte metoder til beregning af konfidensintervaller for rater aflæst fra overlevelseshastigheder, kan væsentlighedskriterierne for absolutte effektforskelle, jf. tabel 3 i Medicinrådets metodehåndbog, ikke anvendes. Derfor kan den foreløbige værdi af pembrolizumab i kombination med kemoterapi vedr. 18-måneders overlevelseshastighed ikke kategoriseres efter Medicinrådets metoder.

Baseret på den relative effektforskel for OS (HR: 0,79 (0,56-1,11)), som fremgår af tabel 4, kan merværdien af pembrolizumab i kombination med kemoterapi foreløbigt ikke kategoriseres vedr. OS.

Overlevelseshastighedskurve

I ansøgers endelige ansøgning indgår en overlevelseshastighedskurve med median opfølgningstid på 14,3 måneder, som ses i figur 5 nedenfor. Overlevelseshastighedskurven stammer fra Paz-Ares et al. [15]. Fagudvalget vurderer, at de to kurver først adskiller sig ved 6 måneder og forbliver adskilt indtil 18 måneder, hvorefter de mødes igen. Fagudvalget bemærker, at antagelsen om *proportional hazards* (at den relative effekt er konstant over tid) ikke ser ud til at være overholdt. Fagudvalget vurderer derfor, at kurvens forløb giver anledning til at tolke median, overlevelseshastigheder og HR med stor forsigtighed.



Database Cutoff Date: 09MAY2019

Figur 5. Overlevelseskurve for patienter med PD-L1 < 1 %. Figuren er gengivet i den endelige ansøgning og Paz-Ares et al. [15]. Median opfølgningstid 14.3 måneder (range 0.1-31.3).

Samlet OS

Samlet set kan værdien af pembrolizumab i kombination med kemoterapi vedr. OS **ikke kategoriseres** sammenlignet med platinbaseret kemoterapi. Fagudvalget bemærker, at den absolutte forskel i median OS indikerer, at kombinationsbehandlingen er af klinisk betydning for patienter med PD-L1-ekspression < 1 %, men på baggrund af kurvens forløb skal aflæsning af median og overlevelsesrater tolkes med forsigtighed. Derudover kan den relative forskel dække over enten positiv eller negativ merværdi (bredt konfidensinterval, hvor den øvre grænse overstiger 1).

Behandlingsophør grundet uønskede hændelser

Se afsnit 5.1.4.

Progressionsfri overlevelse

Jf. afsnit 5.1.4 er effektmålet PFS vigtigt for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne og ønskes opgjort som median PFS.

Median PFS var 6,3 måneder for patienter, som fik kombinationsbehandlingen, sammenlignet med 5,9 måneder for patienter, som fik platinbaseret kemoterapi. Punkttestimatet (0,4 måneder) for den absolutte effektforskel i median PFS for subgruppen af patienter med PD-L1-ekspression < 1 % afspejler ikke en klinisk relevant effektforskel, da den ligger under MKRF på 3 måneder. Da der ikke findes anerkendte metoder for beregning af konfidensintervaller for medianværdier, kan væsentlighedskriterierne for absolutte effektforskel, jf. tabel 3 i Medicinrådets metodehåndbog, ikke anvendes. Derfor kan den foreløbige værdi af pembrolizumab i



kombination med kemoterapi vedr. median PFS ikke kategoriseres efter Medicinrådets metoder.

Baseret på den relative effektforskel (HR: 0,67 (0,49-0,91)), som fremgår af tabel 4, har pembrolizumab i kombination med kemoterapi foreløbigt en merværdi af ukendt størrelse vedr. PFS.

Samlet vurderer fagudvalget, at pembrolizumab i kombination med kemoterapi har **ingen dokumenteret merværdi** vedr. PFS sammenlignet med platinbaseret kemoterapi, fordi et lægemiddel ikke kan tildeles merværdi, hvis MKRF ikke er opnået på det absolutte punktestimat.

Fagudvalget har perspektiveret vurderingen ved at se på PFS-kurverne i den endelige ansøgning. Ansøger rapporterer en forskel på 11,6 %-point i risikoraten ved 12 måneder (31,2 % vs. 19,6 %) og 6 %-point ved 18 måneder (20 % vs. 4 %). Fagudvalget bemærker dog, at der ikke ses tydelig adskillelse af kurverne. Det tyder på, at der ikke er væsentlige forskelle i 12- og 18-måneders PFS-raterne mellem de to arme.

Bivirkninger

Se afsnit 5.1.4.

Livskvalitet

Se afsnit 5.1.4.

5.2.5 Fagudvalgets konklusion

Fagudvalget vurderer, at den samlede merværdi af pembrolizumab i kombination med kemoterapi sammenlignet med platinbaseret kemoterapi til førstelinjebehandling af uhelbredelig planocellulær ikke-småcellet lungekræft med PD-L1-ekspression < 1 % **ikke kan kategoriseres**.

I den samlede vurdering vægter fagudvalget, at den rapporterede merværdi på den absolutte forskel for median OS, 18 måneders overlevelsesrate og HR for overlevelse skal tolkes med stor forsigtighed på grund af usikkerhed om estimatet, hvilket ses af kurvens forløb og det brede konfidensinterval, som indeholder både positiv og negativ merværdi. Ligeledes er der ikke merværdi på det vigtige effektmål PFS. Tolkning af både overlevelses- og PFS-kurverne tyder på, at der ikke er forskel mellem de to arme, da adskillelse af de to kurver ikke er entydig.

Som nævnt i afsnit 5.1.4 og 5.1.5, er kombinationsbehandlingen forbundet med højere toksicitet end platinbaseret kemoterapi, men bivirkningerne er generelt velkendte og håndterbare, hvor det er vigtigt at selektere patienterne nøje. Fagudvalget udtrykker dog bekymring for de flere behandlingsrelaterede dødsfald ved kombinationsbehandlingen, som rapporteres i KEYNOTE-407-studiet, hvilket gør, at fagudvalget giver effektmålet bivirkninger en negativ værdi.

I en samlet vægtning finder fagudvalget, at der på det foreliggende datagrundlag ikke er dokumenteret en bedre effekt af pembrolizumab i kombination med kemoterapi, og



sikkerhedsprofilen vurderes at være dårligere end komparators. Fagudvalget vurderer dog, at det ikke kan udelukkes, at kombinationsbehandlingen har en positiv effekt på overlevelse for patienter med PD-L1-ekspression < 1 %, men på det foreliggende datagrundlag kan dette ikke konkluderes.

6. Andre overvejelser

Medicinerådet ønskede en opgørelse over patienter, der krydsede over fra kontrolarmen til immunterapi i anden linje. Her har ansøger indleveret en analyse af PFS2 fra ITT-populationen fra KEYNOTE-407. PFS2 dækker tiden fra randomisering til objektivt vurderet tumorprogression på næste behandlingslinje eller død uanset årsag. PFS2 var et præspecificeret eksplorativt endepunkt i KEYNOTE-407.

83 patienter (29,5 %) i kemoterapiarmen modtog ikke yderligere behandling på trods af, at krydsning over til pembrolizumab monoterapi ved progression var tilladt i studiet. 49,1 % af patienterne i kemoterapiarmen modtog andenlinjebehandling i form af *check-point inhibitor*-immunterapi sammenlignet med 32 % af patienterne i kombinationsarmen, som modtog kemoterapi som andenlinjebehandling.

Table 5. Hazard ratioer og medianer for PFS2 og PFS for ITT-populationen samt de to relevante subpopulationer fra KEYNOTE-407-studiet

	ITT-population	PD-L1 ≥ 1 % og < 50 %	PD-L1 < 1 %
HR PFS2* (95 % CI)	0,59 (0,49-0,72)	0,51 (0,37-0,72)	0,61 (0,44-0,85)
Median PFS2	13,8 mdr. vs. 9,1 mdr.	Ikke tilgængelig	14,1 mdr. vs. 9,1 mdr.

* Tid fra randomisering til objektivt vurderet progression eller død efter andenlinjebehandling.

Data på PFS2 viser, at der er forlænget tid til progression efter andenlinjebehandling i kombinationsarmen sammenlignet med kemoterapiarmen. Behandlingseffekten af kombinationsbehandling i førstelinje er bedre end effekten af førstelinjebehandling med kemoterapi efterfulgt af andenlinjebehandling med immunterapi. Disse data tyder på, at det giver større effekt at give immunterapi som førstelinjebehandling fremfor at vente med den til efter progression, hvilket er standardbehandling i dag.

Fagudvalget bemærker, at studiets opfølgningstid er kort i forhold til de rapporterede medianer på PFS2. Derudover er der forskel mellem de to behandlingsarme i forhold til andelen af patienter, der modtager andenlinjebehandling. Dermed skal PFS2-data tolkes med forsigtighed, og fagudvalget lægger ikke vægt på dem i vurdering af klinisk værdi. Data på PFS2 understøtter dog fagudvalgets konklusion, at kombinationsbehandlingen giver en moderat merværdi til patienter med PD-L1-ekspression ≥ 1 % og < 50 %.

Fagudvalget fremhæver, at kombinationsbehandlingen gives med en anden slags kemoterapi, paclitaxel, end nuværende dansk standard-kemoterapibehandling, som er vinorelbine. De to kemoterapibehandlinger (givet uden kombination med *check-point inhibitor*-immunterapi) er klinisk ligestillede med hensyn til effekt, men adskiller sig i



forhold til bivirkninger [28,29]. Der foreligger ikke nogen evidens for effekten af pembrolizumab i kombination med vinorelbine. Ved en eventuel anbefaling af kombinationsbehandlingen henstiller fagudvalget derfor til, at pembrolizumab kun skal gives i kombination med carboplatin og paclitaxel.

7. Relation til behandlingsvejledning

I Medicinrådets behandlingsvejledning for førstelinjebehandling af ikke-småcellet lungekræft placerede fagudvalget pembrolizumab i kombination med kemoterapi i kategorien "anvend" til patienter med planocellulær ikke-småcellet lungekræft og PD-L1-ekspression $\geq 1\%$ og $< 50\%$ eller PD-L1-ekspression $< 1\%$. Da kombinationen ikke er anbefalet, indgår den ikke i lægemiddelrekommandationen. Hvis kombinationen anbefales til en eller begge populationer af Medicinrådet på baggrund af revurderingen, kan den blive første valg i en lægemiddelrekommandation.

Fagudvalget vurderede i forbindelse med behandlingsvejledningen, at der på det foreliggende datagrundlag ikke var klinisk betydende forskelle mellem fast dosering og vægtbaseret dosering af pembrolizumab. Medicinrådet vurderede, at konklusionen kunne overføres til de interventioner, der omhandler pembrolizumab alene, eller i kombination med andre lægemidler. Dette gælder, uanset hvilken type dosering indikationen angiver. Tilsvarende gælder det også interventionen og populationen i denne vurdering, og sekretariatets sundhedsøkonomiske hovedanalyse er derfor udført med en vægtbaseret dosering.



8. Referencer

1. Medicinrådet. Medicinrådets anbefaling vedrørende pembrolizumab i kombination med kemoterapi som mulig standardbehandling af planocellulær ikke-småcellet lungekræft. 2020; Tilgængelig fra: https://medicinraadet.dk/media/2aonlgwk/medicinraadets-anbefaling-vedr-pembrolizumab-i-komb-med-kemoterapi-til-planocellulaer-ikke-smaacellet-lungekraeft-vers-1-0_adlegacy.pdf
2. Medicinrådet. Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til førstelinjebehandling af uheldelig ikke-småcellet lungekræft. 2020;0–14. Tilgængelig fra: https://medicinraadet.dk/media/gh2bqvmw/medicinraadets-behandlingsvejledning-vedr-førstelinjebehandling-af-nsclc-vers-1-2_adlegacy.pdf
3. Medicinrådet. Medicinrådets protokol for revurdering af pembrolizumab i kombination med kemoterapi til førstelinjebehandling af uheldelig planocellulær ikke-småcellet lungekræft. 2020; Tilgængelig fra: https://medicinraadet.dk/media/puyi3xcm/medicinraadets-protokol-for-revurdering-af-pembrolizumab-i-komb-med-kemoterapi-til-planocellulaer-nsclc-vers-1-0_adlegacy.pdf
4. Kræftens Bekæmpelse. De hyppigste kræftformer [internet]. 2018. Tilgængelig fra: <https://www.cancer.dk/hjaelp-viden/fakta-om-kræft/kraeft-i-tal/de-hyppigste-kræftformer/>
5. NORDCAN - Association of the Nordic Cancer Registries. Kræftstatistik: Nøgletal og figurer. Danmark - Lunge (inkl. luftrør) [internet]. 2017. s. 2. Tilgængelig fra: <http://www-dep.iarc.fr/NORDCAN/DK/StatsFact.asp?cancer=180&country=208>
6. Register DLG& DLC. 2018 Årsrapport [internet]. 2019. Tilgængelig fra: https://www.lungecancer.dk/wp-content/uploads/2019/11/Årsrapport-2018_netudgave_rev.pdf
7. Novello S, Barlesi F, Califano R, Cufer T, Ekman S, Levra MG, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2016;27(July):V1–27.
8. Mirsadraee S, Oswal D, Alizadeh Y, Caulo A, van Beek EJ. The 7th lung cancer TNM classification and staging system: Review of the changes and implications. *World J Radiol.* 2012;4(4):128–34.
9. Lim W, Ridge CA, Nicholson AG, Mirsadraee S. The 8th lung cancer TNM classification and clinical staging system: review of the changes and clinical implications. *Quant Imaging Med Surg.* 2018;8(7):709–18.
10. Dansk Onkologisk Lungecancer Gruppe (DOLG). Referenceprogram 2017. Kapitel 4 - NSCLC stadie IV [internet]. 2018. Tilgængelig fra: <http://www.dolg.dk/dokumenter/referenceprogram/referenceprogram-kap4.pdf>
11. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, Tafreshi A, Gümüş M, Mazières J, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* [internet]. 2018;379(21):2040–51. Tilgængelig fra: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1810865>
12. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J, Zhu J, Johnson DH ECOG. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2002;346(2):92–8.
13. Helbekkmo N, Sundstrøm SH, Aasebø U, Brunsvig PF, Plessen C Von, Hjelde HH, et al. Vinorelbine / carboplatin vs gemcitabine / carboplatin in advanced NSCLC shows similar efficacy , but different impact of toxicity. 2007;283–9.
14. Dansk Onkologisk Lungecancer Gruppe (DOLG). Referenceprogram 2017. Kapitel 4 - NSCLC stadie IV. 2018.
15. Paz-Ares L, Vicente D, Tafreshi A, Robinson A, Soto Parra H, Mazières J, et al. A



- Randomized, Placebo-Controlled Trial of Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Patients With Metastatic Squamous NSCLC: Protocol-Specified Final Analysis of KEYNOTE-407. *J Thorac Oncol* [internet]. 2020; Tilgængelig fra: <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.06.015>
16. Mazieres J, Kowalski D, Luft A, Vicente D, Tafreshi A, Gümüş M, et al. Health-Related Quality of Life With Carboplatin-Paclitaxel or nab-Paclitaxel With or Without Pembrolizumab in Patients With Metastatic Squamous Non–Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* [internet]. 2020;38(3):271–80. Tilgængelig fra: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.19.01348>
 17. European Medicines Agency. Type II group of variations assessment report for Keytruda (pembrolizumab), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), Procedure No. EMEA/H/C/003820/II/0087/G. 2020;
 18. Medicinrådet. Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi for pembrolizumab i kombination med kemoterapi til behandling af planocellulær ikke-småcellet lungekræft. 2019; Tilgængelig fra: https://medicinraadet.dk/media/ap2bzjh/medicinraadets-vurdering-af-klinisk-mervaerdi-for-pembrolizumab-i-komb-kemoterapi-til-planocellulaer-ikke-smaacellet-lungekraeft-vers-1-0_adlegacy.pdf
 19. Tachihara M, Negoro S, Inoue T, Tamiya M, Akazawa Y, Uenami T, et al. Efficacy of anti-PD-1/PD-L1 antibodies after discontinuation due to adverse events in non-small cell lung cancer patients (HANSHIN 0316). *BMC Cancer* [internet]. 2018;18(1):946. Tilgængelig fra: <https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-018-4819-2>
 20. Martini DJ, Hamieh L, McKay RR, Harshman LC, Brandao R, Norton CK, et al. Durable Clinical Benefit in Metastatic Renal Cell Carcinoma Patients Who Discontinue PD-1/PD-L1 Therapy for Immune-Related Adverse Events. *Cancer Immunol Res* [internet]. 2018;6(4):402–8. Tilgængelig fra: <http://cancerimmunolres.aacrjournals.org/lookup/doi/10.1158/2326-6066.CIR-17-0220>
 21. Lisberg A, Tucker DA, Goldman JW, Wolf B, Carroll J, Hardy A, et al. Treatment-Related Adverse Events Predict Improved Clinical Outcome in NSCLC Patients on KEYNOTE-001 at a Single Center. *Cancer Immunol Res* [internet]. 2018;6(3):288–94. Tilgængelig fra: <http://cancerimmunolres.aacrjournals.org/lookup/doi/10.1158/2326-6066.CIR-17-0063>
 22. Grangeon M, Tomasini P, Chaleat S, Jeanson A, Souquet-Bressand M, Khobta N, et al. Association Between Immune-related Adverse Events and Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitors in Non–small-cell Lung Cancer. *Clin Lung Cancer* [internet]. 2019;20(3):201–7. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1525730418302638>
 23. Cortellini A, Chiari R, Ricciuti B, Metro G, Perrone F, Tiseo M, et al. Correlations Between the Immune-related Adverse Events Spectrum and Efficacy of Anti-PD1 Immunotherapy in NSCLC Patients. *Clin Lung Cancer* [internet]. 2019;20(4):237–247.e1. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1525730419300257>
 24. Wang DY, Salem J-E, Cohen J V., Chandra S, Menzer C, Ye F, et al. Fatal Toxic Effects Associated With Immune Checkpoint Inhibitors. *JAMA Oncol* [internet]. 2018;4(12):1721. Tilgængelig fra: <http://oncology.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamaoncol.2018.3923>
 25. Quinn C, Garrison LP, Pownell AK, Atkins MB, de Pouvourville G, Harrington K, et al. Current challenges for assessing the long-term clinical benefit of cancer immunotherapy: a multi-stakeholder perspective. *J Immunother Cancer*



- [internet]. 2020;8(2):e000648. Tilgjengelig fra:
<https://jitc.bmj.com/lookup/doi/10.1136/jitc-2020-000648>
26. Prasad V, Kim C, Burotto M, Vandross A. The Strength of Association Between Surrogate End Points and Survival in Oncology. *JAMA Intern Med* [internet]. 2015;175(8):1389. Tilgjengelig fra:
<http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamainternmed.2015.2829>
 27. Gyawali B, Hey SP, Kesselheim AS. A Comparison of Response Patterns for Progression-Free Survival and Overall Survival Following Treatment for Cancer With PD-1 Inhibitors. *JAMA Netw Open* [internet]. 2018;1(2):e180416. Tilgjengelig fra:
<http://jamanetworkopen.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamanetworkopen.2018.0416>
 28. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J, et al. Comparison of Four Chemotherapy Regimens for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* [internet]. 2002;346(2):92–8. Tilgjengelig fra:
<http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa011954>
 29. Helbekkmo N, Sundstrøm SH, Aasebø U, Fr Brunsvig P, von Plessen C, Hjelde HH, et al. Vinorelbine/carboplatin vs gemcitabine/carboplatin in advanced NSCLC shows similar efficacy, but different impact of toxicity. *Br J Cancer* [internet]. 2007;97(3):283–9. Tilgjengelig fra: <http://www.nature.com/articles/6603869>



9. Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende lungekræft

Sammensætning af fagudvalg	
Formand	Indstillet af
Halla Skuladottir <i>Overlæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber og Region Midtjylland
Medlemmer	Udpeget af
<i>Kan ikke opfylde Medicinrådets habilitetskrav</i>	Region Nordjylland
Lotte Holm Land <i>Afdelingslæge</i>	Region Syddanmark
Jeanette Haar Ehlers <i>Overlæge</i>	Region Sjælland
<i>Udpegning i gang</i>	Region Hovedstaden
Annie Lorenzen <i>Klinisk farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Nina Hannover Bjarnason <i>Overlæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Amal Durakovic <i>Overlæge</i>	Dansk Lungemedicinsk Selskab
Morten Hiul Suppli <i>Afdelingslæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Onkologi
<i>Selskabet ser sig repræsenteret af øvrige medlemmer og ønsker derfor ikke at udpege yderligere medlemmer</i>	Dansk Onkologisk Lungercancer Gruppe
Nille Behrendt <i>Overlæge</i>	Dansk Patologiselskab
<i>Selskabet ser sig repræsenteret af øvrige medlemmer og ønsker derfor ikke at udpege yderligere medlemmer</i>	Dansk Lunger Cancer Gruppe



Sammensætning af fagudvalg

Finn Klausen Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter
---	------------------

Tidligere medlemmer, som har bidraget til arbejdet

Udpeget af

Stefan Starup Jeppesen <i>Overlæge</i>	Region Syddanmark
Lotte Engell-Nørregård <i>Overlæge</i>	Region Hovedstaden
Lisbeth Søbæk Hansen Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet
Dampfærgevej 27-29, 3.th.
2100 København Ø
+45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk



10. Versionslog

Versionslog		
Version	Dato	Ændring
1.0	9. december 2020	Godkendt af Medicinrådet