

Baggrund for
Medicinrådets anbefaling
vedrørende pembrolizumab
i kombination med
kemoterapi til behandling
af plancellulær ikke-
småcellet lungekræft med
PD-L1-ekspression < 50 %

Anbef



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 baggrunden for Medicinrådets anbefaling

Baggrund for Medicinrådets anbefaling er en sammenfatning af lægemidlets værdi for patienterne, omkostninger for samfundet og en gengivelse af de vurderinger, der er grundlag for Medicinrådets anbefaling.

Anbefalingen er Medicinrådets vurdering af, om omkostningerne vedrørende brug af lægemidlet er rimelige, når man sammenligner dem med lægemidlets værdi for patienterne. I nogle tilfælde spiller sygdommens alvorlighed en særlig rolle i vurderingen.

Anbefalingen er et klinisk og økonomisk baseret råd til regionerne til brug for deres beslutning om at anvende et givet lægemiddel.

Læs eventuelt mere i *Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser – version 2*, som du kan finde på Medicinrådets hjemmeside under siden Metoder.

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato 27. januar 2021

Dokumentnummer 103277

Versionsnummer 1.0



Indholdsfortegnelse

1.	Anbefaling vedrørende pembrolizumab i kombination med kemoterapi til behandling af planocellulær ikke-småcellet lungekræft med PD-L1-ekspression < 50 %	3
2.	Medicinrådets konklusion vedrørende lægemidlets værdi.....	4
3.	Resultater af sundhedsøkonomiske analyser.....	4
4.	Alvorlighed	5
5.	Anbefalingen betyder	5
6.	Sagsbehandlingstid	5
7.	Kontaktinformation til Medicinrådet.....	6
8.	Versionslog.....	7
9.	Bilag	8

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

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 27. januar 2021



1. Anbefaling vedrørende pembrolizumab i kombination med kemoterapi til behandling af planocellulær ikke-småcellet lungekræft med PD-L1-ekspression < 50 %

Medicinerådet anbefaler

Pembrolizumab i kombination med kemoterapi til patienter med uhelbredelig planocellulær ikke-småcellet lungekræft med PD-L1-ekspression $\geq 1\%$ og $< 50\%$, som er i god almentilstand og har få andre sygdomme.

Medicinerådet anbefaler pembrolizumab i kombination med kemoterapi, fordi

- pembrolizumab i kombination med kemoterapi giver patienterne længere levetid end den behandling, patienterne får i dag. Det trækker dog ned i den samlede vurdering af pembrolizumab i kombination med kemoterapi, at der kan være flere bivirkninger end ved den behandling, patienter får i dag.

Medicinerådet vurderer på baggrund af ovenstående, at sundhedsvæsenets omkostninger til kombinationsbehandlingen vil være rimelige.

Denne anbefaling erstatter Medicinerådets tidligere anbefaling fra august 2019 vedr. samme lægemiddel til samme subpopulation.

Medicinerådet anbefaler ikke

Pembrolizumab i kombination med kemoterapi til patienter med uhelbredelig planocellulær ikke-småcellet lungekræft og PD-L1-ekspression $< 1\%$.

Medicinerådet anbefaler ikke pembrolizumab i kombination med kemoterapi, fordi

- datagrundlaget gør det vanskeligt at vurdere, om patienter i denne gruppe, der får pembrolizumab i kombination med kemoterapi, får længere tid at leve i. Samtidig kan der være flere bivirkninger ved behandlingen med pembrolizumab i kombination med kemoterapi end ved den behandling, patienterne får i dag.

Medicinerådet vurderer på baggrund af ovenstående, at sundhedsvæsenets omkostninger til kombinationsbehandlingen ikke vil være rimelige.

Denne anbefaling erstatter Medicinerådets tidligere anbefaling fra august 2019 vedr. samme lægemiddel til samme subpopulation.



2. Medicinrådets konklusion vedrørende lægemidlets værdi

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 har en moderat merværdi sammenlignet med platinbaseret kemoterapi. Der er en længere median overlevelse hos patienter behandlet med kombinationsbehandlingen (ca. 5 måneder), og flere patienter er i live efter 18 måneder. Der kan være flere bivirkninger ved kombinationsbehandlingen end ved platinbaseret kemoterapi alene. Medicinrådet understreger, at vurderingen kun gælder patienter i god almentilstand og med få komorbiditeter.

Værdien af pembrolizumab i kombination med kemoterapi til førstelinjebehandling af uhelbredelig 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 overlevelse, som er et kritisk effektmål. 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.

Kvaliteten af de data, der ligger til grund for sammenligningen af pembrolizumab i kombination med kemoterapi med den behandling, man bruger i dag, er lav. Det betyder, at nye studier med moderat sandsynlighed vil kunne ændre konklusionen.

Læs mere i Medicinrådets vurdering af lægemidlets værdi og den bagvedliggende protokol (se bilag).

Ansøger har indgivet et høringssvar, der ikke opponerer mod kategoriseringen.

3. Resultater af sundhedsøkonomiske analyser

For patienter med uhelbredelig planocellulær ikke-småcellet lungekræft med PD-L1-ekspression $\geq 1\%$ og $< 50\%$ har Medicinrådet vurderet, at det vil koste ca. 362.000 kr. mere at behandle én patient med pembrolizumab i kombination med kemoterapi end med den behandling, man bruger i dag.

Medicinrådet har også vurderet, at regionerne vil skulle bruge ca. 41,7 mio. kr. mere i det femte år efter en eventuel anbefaling.

For patienter med uhelbredelig planocellulær ikke-småcellet lungekræft med PD-L1-ekspression $< 1\%$ har Medicinrådet vurderet, at det vil koste ca. 356.000 kr. mere at behandle én patient med pembrolizumab i kombination med kemoterapi end med den behandling, man bruger i dag.



Medicinrådet har også vurderet, at regionerne vil skulle bruge ca. 41,2 mio. kr. mere i det femte år efter en eventuel anbefaling.

Læs mere i den sundhedsøkonomiske afrapportering (se bilag).

4. Alvorlighed

Sygdommens alvorlighed er altid medtaget i Medicinrådets vurdering af et lægemiddels værdi. Det sker i forbindelse med valget af effektmål og den vægt, Medicinrådet tillægger effektestimaterne, hvilket er forskelligt alt efter typen af effektmål. Derudover har Medicinrådet formuleret et alvorlighedsprincip, som Medicinrådet kan inddrage i helt særlige situationer. Dette har ikke været nødvendigt i denne sag.

5. Anbefalingen betyder

Anbefalingen betyder, at Medicinrådet råder regionerne til at bruge pembrolizumab i kombination med kemoterapi til patienter med uhelbredelig planocellulær ikke-småcellet lungekræft med PD-L1-ekspression $\geq 1\%$ og $< 50\%$, men ikke nødvendigvis som førstevalg til alle patienter.

Anbefalingen betyder, at Medicinrådet råder regionerne til ikke at bruge pembrolizumab i kombination med kemoterapi til patienter med uhelbredelig planocellulær ikke-småcellet lungekræft med PD-L1-ekspression $< 1\%$.

Lægemidlet kommer til at stå i Medicinrådets lægemiddelrekommandation for førstelinjebehandling af ikke-småcellet lungekræft, når den bliver opdateret.

En lægemiddelrekommandation er Medicinrådets anbefaling til regionerne om, hvilke lægemidler der er mest hensigtsmæssige til behandling af patienter. Der er i lægemiddelrekommandationen taget hensyn til både lægemidlets effekt og økonomi.

6. Sagsbehandlingstid

Medicinrådet har brugt 22 uger og 6 dage på arbejdet med revurderingen af pembrolizumab i kombination med kemoterapi til patienter med planocellulær ikke-småcellet lungekræft og PD-L1-ekspression $< 50\%$.

Den lange sagsbehandlingstid skyldes delvist, at sagen ikke kunne præsenteres for Rådet, før vurderingen af pembrolizumab i kombination med kemoterapi til patienter med ikke-planocellulær ikke-småcellet lungekræft og PD-L1-ekspression $< 1\%$ var færdigbehandlet. Den sag var i udvidet clockstop, mens der blev taget stilling til effektmålene overlevelse, PFS og PFS2. Konsekvenserne af Rådets stillingtagen skulle indgå i vurderingen af kombinationsbehandlingen til planocellulær ikke-småcellet lungekræft, hvorfor sagen blev forsinket.



7. Kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets sekretariat

Dampfærgevej 27-29, 3. th.

2100 København Ø

+ 45 70 10 36 00

medicinraadet@medicinraadet.dk



8. Versionslog

Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	27. januar 2021	Godkendt af Medicinrådet



9. Bilag

1. Medicinrådets sundhedsøkonomiske afrapportering vedr. pembrolizumab i kombination med kemoterapi til førstelinjebehandling af uhelbredelig planocellulær ikke-småcellet lungekræft med PD-L1-ekspression < 50 %, version 1.0
2. Forhandlingsnotat fra Amgros vedr. pembrolizumab
3. Høringssvar fra ansøger, inkl. eventuel efterfølgende dialog vedr. lægemidlets værdi
4. Medicinrådets vurdering vedr. pembrolizumab i kombination med kemoterapi til førstelinjebehandling af uhelbredelig planocellulær ikke-småcellet lungekræft med PD-L1-ekspression < 50 %, version 1.0
5. Ansøgers endelige ansøgning
6. Ansøgers tekniske dokument til den sundhedsøkonomiske ansøgning
7. Medicinrådets protokol for vurdering vedr. pembrolizumab i kombination med kemoterapi til førstelinjebehandling af uhelbredelig planocellulær ikke-småcellet lungekræft med PD-L1-ekspression < 50 %, version 1.0

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. th
2100 København Ø

+ 45 70 10 36 00

medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk

Sundhedsøkonomisk afrapportering

Pembrolizumab i kombination med kemoterapi

Planocellulær ikke-småcellet lungekræft



Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd, som udarbejder anbefalinger og vejledninger om lægemidler til de fem regioner. Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og nye indikationer kan anbefales som standardbehandling, og udarbejder fælles regionale behandlingsvejledninger. Nye lægemidler vurderes i forhold til effekt, eksisterende behandling og pris. Det skal give lavere priser og lægemidler, der er til størst mulig gavn for patienterne.

Dokumentets formål

Dette dokument indeholder en beskrivelse af den sundhedsøkonomiske analyse, som ligger til grund for ansøgningen af pembrolizumab i kombination med platinbaseret kemoterapi til behandling af planocellulær ikke-småcellet lungekræft med PD-L1-ekspression $< 1\%$ og PD-L1-ekspression $\geq 1\%$ og $< 50\%$, samt en gennemgang af ansøgers modelantagelser til den sundhedsøkonomiske model. Sekretariatet vil kommentere på ansøgers modelantagelser under afsnittene benævnt "Sekretariatets vurdering". Her vil sekretariatets vurdering fremgå sammen med eventuelle ændrede modelantagelser og begrundelser herfor.

Afsnit 2.4 indeholder en tabel, der opsummerer både ansøgers og sekretariatets modelantagelser med det formål tydeligt at vise, hvordan sekretariatets sundhedsøkonomiske analyse afviger fra ansøgers sundhedsøkonomiske analyse. Resultatafsnittet baserer sig på sekretariatets modelantagelser og sundhedsøkonomiske analyse.

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato 27. januar 2021

Dokumentnummer 98486

Versionsnummer 1.0

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

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 27. januar 2021



Indholdsfortegnelse

1.	Liste over forkortelser.....	3
2.	Opsummering.....	4
3.	Baggrund for den sundhedsøkonomiske analyse	5
3.1	Patientpopulation	5
3.1.1	Komparator	6
3.2	Problemstilling	6
4.	Vurdering af den sundhedsøkonomiske analyse	7
4.1	Antagelser og forudsætninger for model	7
4.1.1	Modelbeskrivelse	7
4.1.2	Analyseperspektiv	13
4.2	Omkostninger	14
4.2.1	Lægemiddelomkostninger	14
4.2.2	Hospitalsomkostninger	15
4.2.3	Bivirkningsomkostninger	17
4.2.4	Efterfølgende behandling	18
4.2.5	Patientomkostninger	19
4.3	Følsomhedsanalyser	21
4.4	Opsummering af basisantagelser.....	21
5.	Resultater.....	23
5.1	Resultatet af sekretariatets hovedanalyse	23
5.1.1	Resultatet af sekretariatets følsomhedsanalyser	24
6.	Budgetkonsekvenser.....	25
6.1	Ansøgers estimat af patientantal og markedsandel	25
6.2	Sekretariatets budgetkonsekvensanalyse.....	26
7.	Diskussion	28
7.1	Usikkerheder	28
8.	Referencer.....	29
9.	Bilag	30
9.1	Resultatet af ansøgers hovedanalyse	30
9.2	Ansøgers budgetkonsekvensanalyse	31



1. Liste over forkortelser

AIP	Apotekernes indkøbspris
BSA	Legemsoverfaldeareal
DKK	Danske kroner
DRG	Diagnose Relaterede Grupper
HER2	<i>Human epidermal growth factor receptor 2</i>
KM	Kaplan-Meier
NSCLC	Ikke-småcellet lungekræft (<i>non small-cell lung cancer</i>)
OS	Overlevelse
PD	Progredieret overlevelse
PD-1	<i>Programmed cell death protein 1</i>
PD-L1	<i>Programmed death-ligand 1</i>
PFS	Progressionsfri overlevelse
PS	<i>Performance status</i>
SAIP	Sygehusapotekernes indkøbspris
ToT	<i>Time on Treatment</i>



2. Opsummering

Baggrund

Pembrolizumab i kombination med kemoterapi (omtalt som kombinationsbehandlingen) er indiceret til førstelinjebehandling af patienter med uhelbredelig planocellulær ikke-småcellet lungekræft med PD-L1-ekspression $< 1\%$ og PD-L1-ekspression $\geq 1\%$ og $< 50\%$. Sekretariatets vurdering tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af MSD (Merck Sharp & Dohme).

Analyse

Den sundhedsøkonomiske analyse estimerer de inkrementelle omkostninger pr. patient ved behandling med vægtbaseret kombinationsbehandling over en tidshorisont på 20 år. Kombinationsbehandlingen sammenlignes med platinbaseret kemoterapi som førstelinjebehandling til patienter med PD-L1-ekspression $< 1\%$ og PD-L1-ekspression $\geq 1\%$ og $< 50\%$.

Inkrementelle omkostninger og budgetkonsekvenser

I det scenarie, sekretariatet mener er mest sandsynligt, er de inkrementelle omkostninger for kombinationsbehandlingen ca. [REDACTED] DKK for patienter med PD-L1 $\geq 1\%$ og $< 50\%$ og ca. [REDACTED] DKK for patienter med PD-L1 $< 1\%$ sammenlignet med platinbaseret kemoterapi over en tidshorisont på 20 år. Hvis analysen udføres med AIP, bliver de inkrementelle omkostninger til sammenligning hhv. ca. 360.000 og 355.000 DKK pr. patient.

Sekretariatet vurderer, at budgetkonsekvenserne for regionerne ved anbefaling af kombinationsbehandlingen som standardbehandling til patienter med PD-L1 $\geq 1\%$ og $< 50\%$ vil være ca. [REDACTED] DKK i år 5 ved en antagelse om 120 patienter. Tilsvarende vil budgetkonsekvenserne for regionerne ved anbefaling af kombinationsbehandlingen som standardbehandling til patienter med PD-L1 $< 1\%$ være ca. [REDACTED] DKK i år 5 ved en antagelse om 120 patienter. Hvis analysen udføres med AIP, er budgetkonsekvenserne hhv. ca. 41,7 mio. DKK i år 5 for patienter med PD-L1 $\geq 1\%$ og $< 50\%$, og budgetkonsekvenserne bliver ligeledes 41,2 mio. DKK for patienter med PD-L1 $< 1\%$.

Konklusion

De inkrementelle omkostninger ved kombinationsbehandlingen er næsten udelukkende drevet af lægemiddelmkostningerne for pembrolizumab, og derfor har den anvendte dosis stor betydning for resultatets analyse. Ved fast dosis vil der være en betydelig forøgelse af de samlede omkostninger sammenlignet med en vægtbaseret dosis.



3. Baggrund for den sundhedsøkonomiske analyse

MSD (herefter omtalt som ansøger) er markedsføringstilladelsesindehaver af pembrolizumab og har den 20. august 2020 indsendt en ansøgning til Medicinrådet om anbefaling af kombinationsbehandling med pembrolizumab som standardbehandling på danske hospitaler af den nævnte indikation. Der er tale om en revurdering på baggrund af nye publicerede data. Medicinrådet anbefalede ikke lægemidlet til denne indikation på mødet i august 2019. Som et led i denne ansøgning vurderer Medicinrådets sekretariat, på vegne af Medicinrådet, den sundhedsøkonomiske analyse, ansøger har indsendt. Denne rapport er sekretariatets vurdering af den fremsendte sundhedsøkonomiske analyse (herefter omtalt som analysen).

3.1 Patientpopulation

Ca. 4.600 danskere diagnosticeres årligt med lungekræft, og dermed er lungekræft en af de hyppigst forekommende kræftsygdomme i Danmark [1,2]. I slutningen af 2016 levede 11.151 personer med lungekræft, mens ca. 3.700 personer årligt dør af lungekræft [2].

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)) [3]. 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).

Behandling med kombinationsbehandlingen skal revurderes til to subpopulationer af patienter, nemlig patienter med PD-L1-ekspression ≥ 1 % og < 50 % og patienter med PD-L1-ekspression < 1 %. De to subpopulationer udgør hver ca. 1/3 af det samlede antal patienter med uhelbredelig planocellulær NSCLC. Fagudvalget vurderer, at kun patienter i performance status (PS) 0-1 kan komme i betragtning til kombinationsbehandlingen. Det vil sige, at patienter, som modtager højdosis prednisolonbehandling, patienter med alvorlige autoimmune sygdomme samt patienter med andre relevante kliniske kontraindikationer til immunterapi ikke kan 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 [2]. Fagudvalget estimerer, at ca. halvdelen af disse patienter vil have uhelbredelig sygdom. På baggrund af ovenstående vil ca. 350 patienter have PD-L1-ekspression < 50 % fordelt på de to subpopulationer. Af disse vurderer fagudvalget, at ca. 120 patienter med PD-L1-ekspression ≥ 1 % og < 50 % og omkring 120 patienter med PD-L1-ekspression < 1 % vil være kandidater til kombinationsbehandlingen. De resterende patienter vil enten være i PS 2 eller have kontraindikationer.



3.1.1 Komparator

Medicinerådet har defineret platinbaseret kemoterapi som komparator til kombinationsbehandlingen, se tabel 1.

Tabel 1. Definerede populationer og komparatorer

Population	Komparator
Voksne patienter med uhelbredelig planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression $\geq 1\%$ og $< 50\%$, som ikke tidligere har modtaget systemisk behandling.	Platinbaseret kemoterapi
Voksne patienter med uhelbredelig planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression $< 1\%$, som ikke tidligere har modtaget systemisk behandling.	Platinbaseret kemoterapi

3.2 Problemstilling

Formålet med analysen er at estimere de gennemsnitlige inkrementelle omkostninger pr. patient og de samlede budgetkonsekvenser for regionerne ved anbefaling af kombinationsbehandlingen som standardbehandling på danske hospitaler af den nævnte indikation.

Medicinerådet har vurderet den kliniske merværdi af kombinationsbehandlingen som vedligeholdelsesbehandling og specificeret følgende kliniske spørgsmål:

Klinisk spørgsmål 1:

Hvilken værdi har pembrolizumab i kombination med kemoterapi sammenlignet med platinbaseret kemoterapi til førstelinjebehandling af patienter med uhelbredelig planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression $\geq 1\%$ og $< 50\%$?

Klinisk spørgsmål 2:

Hvilken værdi har pembrolizumab i kombination med kemoterapi sammenlignet med platinbaseret kemoterapi til førstelinjebehandling af patienter med uhelbredelig planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression $< 1\%$?



4. Vurdering af den sundhedsøkonomiske analyse

Ansøger har indsendt en sundhedsøkonomisk analyse, der estimerer de inkrementelle omkostninger pr. patient for kombinationsbehandlingen sammenlignet med platinbaseret kemoterapi. I det nedenstående vil den sundhedsøkonomiske model, som ligger til grund for estimeringen af de inkrementelle omkostninger pr. patient, blive præsenteret.

4.1 Antagelser og forudsætninger for model

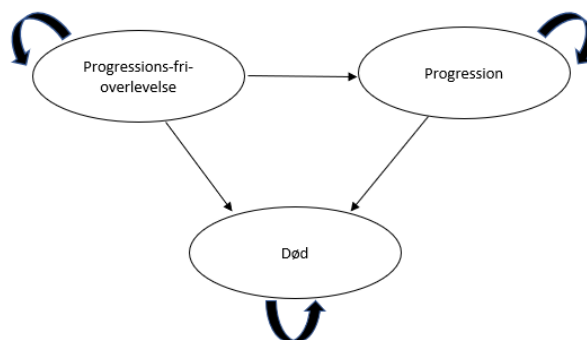
Den sundhedsøkonomiske model har til formål at estimere de inkrementelle omkostninger ved førstelinjebehandling af uhelbredelig planocellulær NSCLC med PD-L1-ekspression $\geq 1\%$ og $< 50\%$ og PD-L1-ekspression $< 1\%$.

Sammenligningen mellem kombinationsbehandlingen og platinbaseret kemoterapi er lavet på baggrund af et klinisk studie, KN407 [4]. KN407-studiet er et randomiseret, dobbeltblindet fase III-studie, der direkte sammenligner kombinationsbehandlingen over for platinbaseret kemoterapi for patienter med uhelbredelig ikke-planocellulær NSCLC med PD-L1-ekspression $\geq 1\%$ og $< 50\%$ og PD-L1-ekspression $< 1\%$.

4.1.1 Modelbeskrivelse

Ansøger har indleveret en *partitioned survival model*, der estimerer omkostninger baseret på den tid, patienten er i de tre stadier: progressionsfri overlevelse (PFS), progression (PD) og død. Patienterne er i PFS-stadiet, indtil de progredierer, hvorefter de er i PD-stadiet, indtil de dør, men der vil dog også være nogle patienter, der går direkte fra PFS-stadiet til død af naturlige årsager. I løbet af PFS-stadiet bliver patienter behandlet med førstelinjebehandling, og behandlingsvarigheden estimeres ud fra studiedata for ToT.

En cyklus i modellen er én uge. Figur 1 viser modellens struktur.

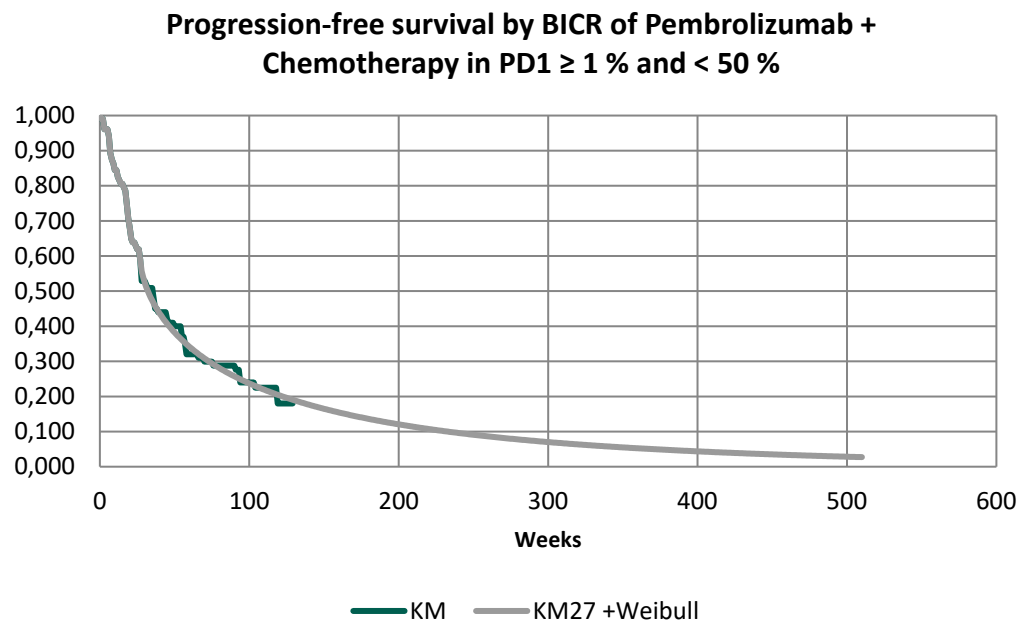


Figur 1. Beskrivelse af modelstrukturen i omkostningsanalysen

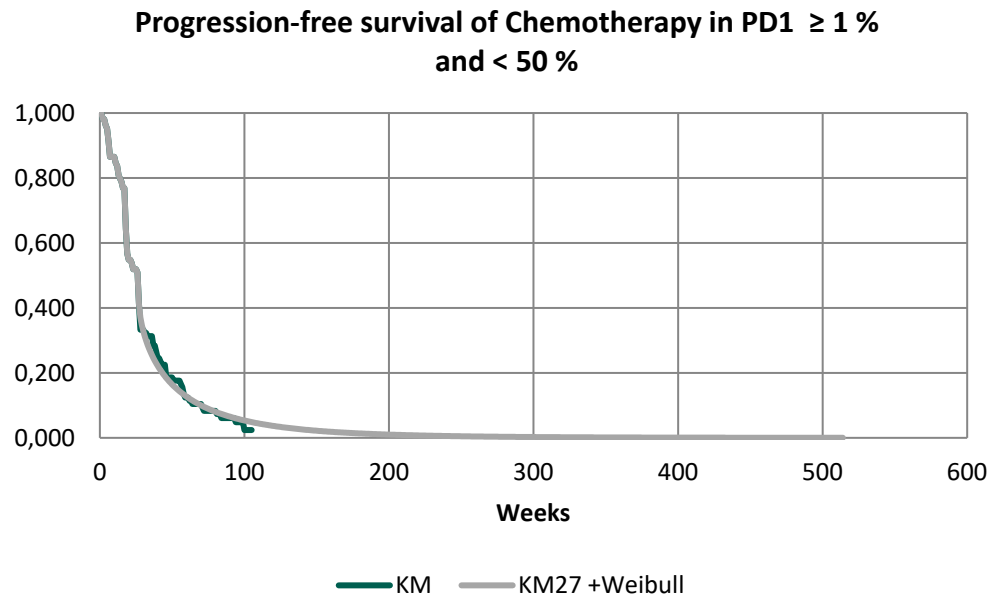


Ansøger modellerer tiden i de forskellige stadier ud fra en *piecewise modelling approach*, da ansøger både anvender Kaplan-Meier (KM)-data for PFS og OS samt ekstrapolerede data for PFS og OS. For PFS har ansøger valgt et cut-off point ved 27 uger for både kombinationsbehandlingen og platinbaseret kemoterapi i begge kliniske spørgsmål. For OS har ansøger valgt et cut-off point på 23 uger for både kombinationsbehandlingen og platinbaseret kemoterapi for begge kliniske spørgsmål.

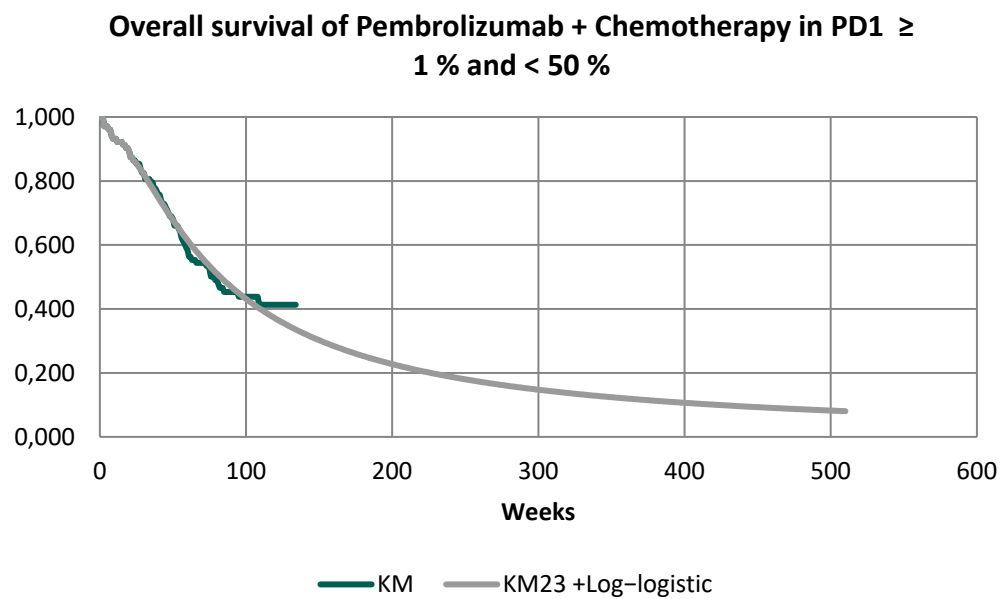
Ansøger har anvendt en Weibull-funktion til at ekstrapolere PFS for både kombinationsbehandlingen og platinbaseret kemoterapi, se figur 2, figur 3, figur 6 og figur 7. For OS har ansøger valgt at ekstrapolere data med en log-logistisk funktion for både kombinationsbehandlingen og platinbaseret kemoterapi, se figur 4, figur 5, figur 8 og figur 9.



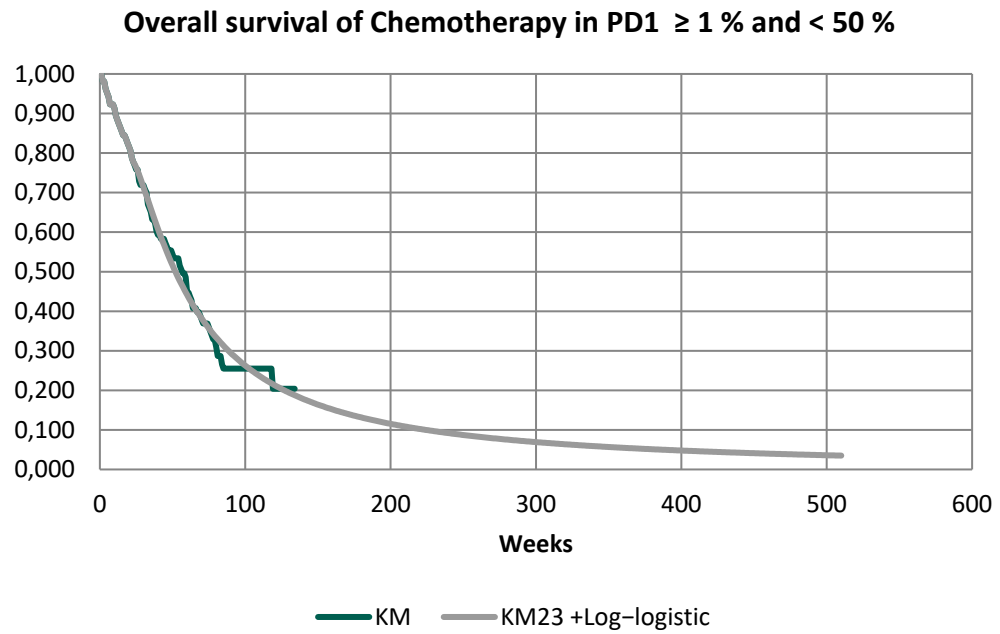
Figur 2. PFS for kombinationsbehandlingen med PD-L1 \geq 1 % og < 50 %



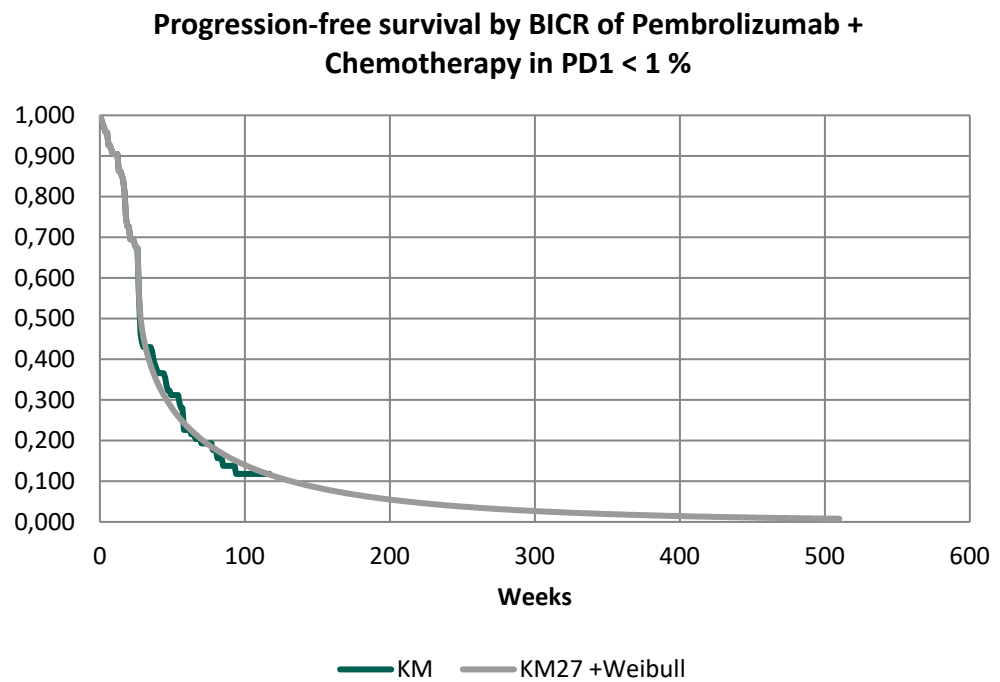
Figur 3. PFS for platinbaseret kemoterapi med PD-L1 $\geq 1\%$ og $< 50\%$



Figur 4. OS for kombinationsbehandlingen med PD-L1 $\geq 1\%$ og $< 50\%$



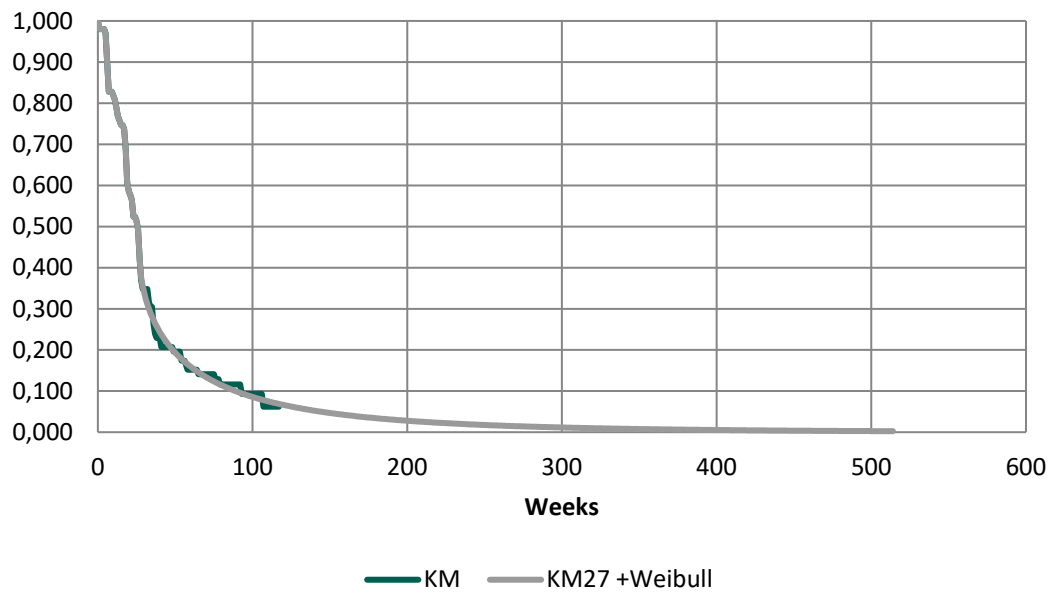
Figur 5. OS for platinbaseret kemoterapi med PD-L1 $\geq 1\%$ og $< 50\%$



Figur 6. PFS for kombinationsbehandling med PD-L1 $< 1\%$

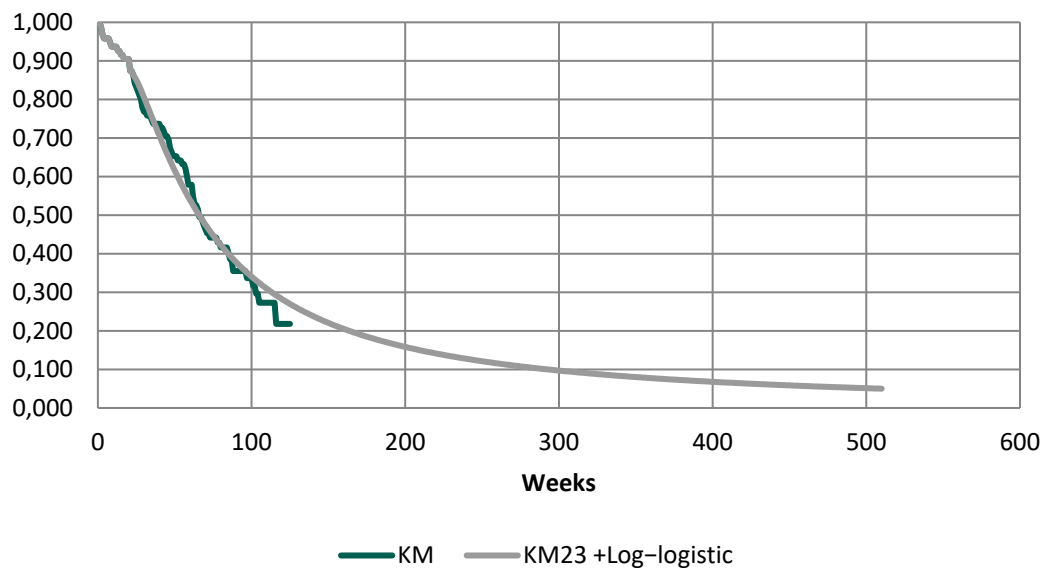


Progression-free survival of Chemotherapy in PD1 < 1 %



Figur 7. PFS for platinbaseret kemoterapi med PD-L1 < 1 %

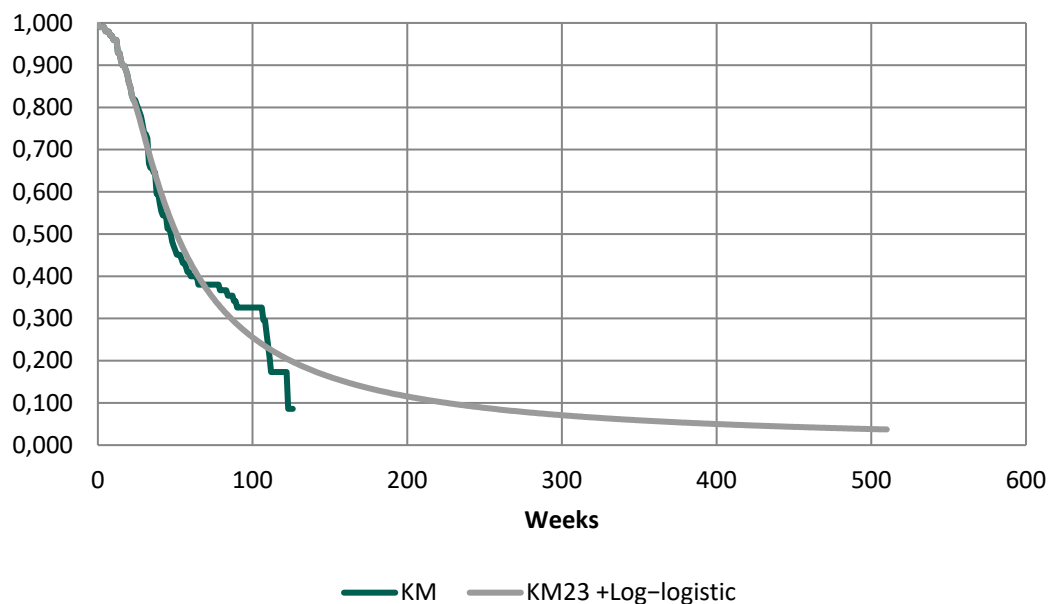
Overall survival of Pembrolizumab + Chemotherapy in PD1 < 1 %



Figur 8. OS for kombinationsbehandlingen med PD-L1 < 1 %



Overall survival of Chemotherapy in PD1 < 1 %



Figur 9. OS for platinbaseret kemoterapi med PD-L1 < 1 %

Da data for ToT er modne, både for kombinationsbehandlingen og for platinbaseret kemoterapi for begge populationer, har ansøger estimeret ToT direkte fra KM-data for ToT. Den gennemsnitlige tid i de respektive stadier er præsenteret i tabel 2.

Tabel 2. Tid i behandling samt tid i stadierne PFS og PD ved cut-off points i uge 27 for PFS og uge 23 for PD

Behandling	ToT [måneders]	PFS [måneders]	PD [måneders]
Klinisk spørgsmål 1			
Kombinationsbehandling	11,40	20,46	18,37
Platinbaseret kemoterapi	2,28	7,86	16,09
Klinisk spørgsmål 2			
Kombinationsbehandling	9,48	13,37	16,70
Platinbaseret kemoterapi	2,32	9,47	14,94

Sekretariatets vurdering

Fagudvalget vurderer, at ansøgers ekstrapolerede kurver for hhv. PFS og OS er for optimistiske. Fagudvalget vurderer, at patienter i denne population både vil progrediere og dø hurtigere, end de ekstrapolerede kurver foreskriver. Fagudvalget vurderer derfor, at OS for kombinationsbehandlingen og platinbaseret kemoterapi skal ekstrapoleres med



den eksponentielle funktion. Fagudvalget vurderer, at PFS for platinbaseret kemoterapi skal ekstrapoleres, ligesom ansøger foreslår, men at PFS for kombinationsbehandlingen ligeledes skal ekstrapoleres med den eksponentielle funktion. Disse ændringer i ekstrapoleringerne vil ikke påvirke behandlingens længde og dermed ikke have stor betydning for resultatet.

Sekretariatet accepterer ansøgers tilgang, men vælger at ekstrapolere PFS og OS baseret på fagudvalgets vurdering. PFS for kombinationsbehandlingen ekstrapoleres med den eksponentielle funktion, og OS ekstrapoleres ligeledes med den eksponentielle funktion for både kombinationsbehandlingen og platinbaseret kemoterapi. PFS for platinbaseret kemoterapi forbliver uændret. Desuden vælger sekretariatet at foretage en følsomhedsanalyse, hvor tidshorisonten varieres. I tabel 3 fremgår de gennemsnitlige tider i PFS og OS ved ekstrapoleringer som beskrevet ovenfor.

Tabel 3. Tid i behandling samt tid i stadierne PFS og PD ved cut-off points i uge 27 for PFS og uge 23 for PD ved fagudvalgets valg af funktion til ekstrapolering

Behandling	ToT [måneder]	PFS [måneder]	PD [måneder]
Klinisk spørgsmål 1			
Kombinationsbehandling	11,40	14,96	12,70
Platinbaseret kemoterapi	2,28	7,86	9,31
Klinisk spørgsmål 2			
Kombinationsbehandling	9,48	10,60	9,95
Platinbaseret kemoterapi	2,32	9,28	7,95

4.1.2 Analyseperspektiv

Ansøgers omkostningsanalyse har et begrænset samfundsperspektiv og en tidshorisont på 20 år. Dette er valgt, da ansøger argumenterer for, at den gennemsnitlige behandlingens længde med kombinationsbehandlingen og platinbaseret kemoterapi ligger inden for denne tidshorisont. Omkostninger, der ligger efter det første år, er diskonteret med en rate på 4 %.

Sekretariatets vurdering

Sekretariatet vurderer, at den gennemsnitlige behandlingens længde af begge behandlinger og efterfølgende behandling vil ligge inden for den valgte tidshorisont på 20 år og derfor vil opfange alle væsentlig forskelle i omkostningerne mellem kombinationsbehandlingen og platinbaseret kemoterapi.

Sekretariatet accepterer ansøgers valg vedr. analyseperspektiv og tidshorisont.



4.2 Omkostninger

I det følgende præsenteres ansøgers antagelser vedr. omkostningerne i den sundhedsøkonomiske analyse af kombinationsbehandlingen sammenlignet med platinbaseret kemoterapi. Ansøger har inkluderet lægemiddelomkostninger, hospitalsomkostninger, bivirkningsomkostninger og patientomkostninger i sin analyse. Ansøger har derudover inkluderet omkostninger til efterfølgende behandling.

Ansøgers estimering af lægemiddelomkostninger bygger på AIP, hvilket sekretariatet udskifter med SAIP.

4.2.1 Lægemiddelomkostninger

De anvendte doser er hentet i de respektive produkters produktresuméer (SPC'er), se tabel 4. Ansøger anvender følgende doser:

Kombinationsbehandlingen:

Pembrolizumab 200 mg hver 3. uge.

Carboplatin AUC 6 mg/ml/min. hver 3. uge af 4 serier.

Paclitaxel 200 mg/m² hver 3. uge.

Platinbaseret kemoterapi:

Carboplatin AUC 6 mg/ml/min. hver 3. uge af 4 serier.

Paclitaxel 200 mg/m² hver 3. uge.

For lægemidler, der doseres efter kropsoverfladeareal (BSA), anvender ansøger den gennemsnitlige vægt og højde fra KN407-studiet, som giver en gennemsnitlig BSA på 1,82 m².

Tabel 4. Anvendte lægemiddelpriser, SAIP (september 2020)

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	Pris [DKK]	Kilde
Pembrolizumab	25 mg/ml	4 ml	████████	Amgros
Carboplatin	10 mg/ml	45 ml	████████	Amgros
Paclitaxel	6 mg/ml	50 ml	████████	Amgros

Sekretariatets vurdering

Fagudvalget vurderer, at det er dansk klinisk praksis at anvende vinorelbine i stedet for paclitaxel. Den gennemsnitlige dosis, behandlingens længde og dermed omkostning med vinorelbine vil – ligesom for paclitaxel – være ens for både kombinationsbehandlingen og platinbaseret kemoterapi, og derfor vil valget mellem vinorelbine og paclitaxel ikke have betydning for de inkrementelle omkostninger. Derfor vælger sekretariatet blot at forsætte med at anvende omkostninger fra paclitaxel. Fagudvalget vurderer desuden, at det er dansk klinisk praksis at anvende pembrolizumab vægtbaseret og ikke i fast dosis,



hvorfor sekretariatet ændrer doseringen af pembrolizumab til vægtbaseret dosis og inkluderer et lægemiddelspild på 5 %, da der som regel vil opstå spild ved vægtbaseret dosis. Sekretariatet anvender den gennemsnitlige vægt fra KN407-studiet på 71,58 kg. Inkludering af lægemiddelspild vil få de inkrementelle omkostninger til at stige, da kombinationsbehandlingen er dyrere end platinbaseret kemoterapi, og derfor vil en procentuel stigning af lægemiddelomkostningerne på 5 % få lægemiddelomkostningerne ved kombinationsbehandlingen til at stige relativt mere end for platinbaseret kemoterapi. Anvendelse af vægtbaseret dosis for pembrolizumab vil derimod få de inkrementelle omkostninger til at falde, da en vægtbaseret dosis for en gennemsnitlig patient er lavere end den faste dosis. Dermed vil lægemiddelomkostningerne ved kombinationsbehandlingen være lavere.

Sekretariatet accepterer ansøgers antagelser om lægemiddelomkostninger, men vælger at anvende pembrolizumab vægtbaseret med et lægemiddelspild på 5 % i sekretariatets hovedanalyse.

4.2.2 Hospitalsomkostninger

Til beregning af hospitalsomkostningerne har ansøger inkluderet omkostninger forbundet med intravenøs infusion, monitorering og opfølgning. Ansøger har valgt en mikrobaseret tilgang til beregning af hospitalsomkostninger forbundet med intravenøs infusion, hvor ansøger beregner omkostninger relateret til sygeplejersker, farmakonomer, serviceassistenter og leje.

Ansøger tager udgangspunkt i omkostninger til intravenøs infusion fra et studie omhandlende ressourceforbruget ved intravenøs og subkutan administration af Herceptin til behandling af HER2 positiv brystkræft [5], hvor ansøger benytter infusionstiderne for de respektive lægemidler. Ansøger har derudover antaget, at en sygeplejerske bruger 10 minutter pr. 30 minutters infusionstid til observation m.m. De samlede omkostninger for administrationer kan ses i tabel 5.

Tabel 5. Hospitalsomkostninger til administrationer i hele behandlingslængden

	Antal administrationer	Omkostninger [DKK]
PD-L1 ≥ 1 og < 50 (klinisk spørgsmål 1)		
Kombinationsbehandling	16,5	25.034
Platinbaseret kemoterapi	3,3	4.269
PD-L1 < 1 (klinisk spørgsmål 2)		
Kombinationsbehandling	13,7	20.810
Platinbaseret kemoterapi	3,4	4.359



Ansøger antager, at patienter, som er progressionsfri, modtager en klinisk vurdering hver 3. uge og en CT-scanning hver 3. måned, mens patienter, som har oplevet progression, vil modtage både en klinisk vurdering og en CT-scanning hver 3. måned indtil 24 måneder, hvorefter frekvensen forlænges til hver 4. måned. Ansøger anvender den gennemsnitlige tid i stadierne PFS og PD til at estimere det gennemsnitlige antal kliniske vurderinger og CT-scanninger for hver patient. Det gennemsnitlige antal ganges med de respektive DRG-takster fra 2020 for at estimere de samlede omkostninger til monitorering, se tabel 6. Ansøger benytter 2020-DRG-taksten 04MA98 på 1.799 DKK som enhedsomkostning for et ambulant besøg, mens 2020-DRG-taksten 30PR07 på 1.862 DKK er benyttet som enhedsomkostning for en CT-scanning.

Tabel 6. Hospitalsomkostninger til monitorering i hele behandlingens længde

	Kombinationsbehandling		Platinbaseret kemoterapi	
PD-L1 \geq 1 og $<$ 50 (klinisk spørgsmål 1)				
	Progressionsfri	Efter progression	Progressionsfri	Efter progression
Gennemsnitligt antal kliniske vurderinger	29,63	7	11,38	6
Gennemsnitligt antal CT-scanninger	6,72	7	2,62	6
Omkostning [DKK]	66.010	25.627	25.357	21.966
Samlede omkostninger	91.637		47.323	
PD-L1 $<$ 1 (klinisk spørgsmål 2)				
	Progressionsfri	Efter progression	Progressionsfri	Efter progression
Gennemsnitligt antal kliniske vurderinger	19,37	6	13,72	5
Gennemsnitligt antal CT-scanninger	4,46	6	3,16	5



Omkostning [DKK]	43.148	21.966	30.555	18.305
Samlede omkostninger	65.114		48.860	

Sekretariatets vurdering

Fagudvalget vurderer, at patienter i dansk klinisk praksis ikke vil blive monitoreret efter progression og derfor udelades disse omkostninger fra sekretariatets hovedanalyse – dog vil 2/3 monitoreres i andenlinjebehandling. Desuden vil det gennemsnitlige antal hospitalsbesøg i forbindelse med monitorering og administrationer være lavere end antaget af ansøger, da fagudvalget har vurderet, at ansøgers ekstrapoleringer er overestimeret.

Sekretariatet accepterer ansøgers tilgang vedr. hospitalsomkostninger, men vælger ikke at inkludere omkostninger til monitorering efter progression i sekretariatets hovedanalyse. Desuden er det gennemsnitlige antal hospitalsbesøg lavere i sekretariatets hovedanalyse, da sekretariatet anvender en anden funktionel form til ekstrapolering af PFS og OS, se afsnit 4.1.1.

4.2.3 Bivirkningsomkostninger

Ansøger benytter de rapporterede bivirkningsrater for hele patientpopulationen fra KN407. Dog inkluderer ansøger kun bivirkning af grad 3 eller mere og inkluderer kun bivirkninger med en hyppighed over 5 %, og som er behandlingskrævende.

Ressourcerne brugt i forbindelse med de forskellige bivirkninger har ansøger baseret på 2020-DRG-takster. Ansøger har i forbindelse med ressourceforbruget ved bivirkninger antaget, at de lægemidler, der benyttes i forbindelse med behandling af bivirkninger, ikke udgør nogen stor omkostning og har derfor valgt at ekskludere dem.

Tabel 7. Rapporterede bivirkningsfrekvenser ved behandling med kombinationsbehandlingen og platinbaseret kemoterapi

	Kombinationsbehandling [%]	Platinbaseret kemoterapi [%]	Kilde
Anæmi	15,8 %	20,7 %	2020-DRG 16MA05
Febril neutropeni	5,4 %	4,3 %	2020-DRG 18MA04
Pneumoni	7,2 %	6,8 %	2020-DRG 04MA13



Sekretariatets vurdering

Sekretariatet accepterer ansøgers tilgang vedr. bivirkningsomkostninger.

4.2.4 Efterfølgende behandling

Ansøger inkluderer omkostninger til efterfølgende behandling, da OS forventes at afspejle både effekten af førstelinjebehandling, men også effekten af de efterfølgende behandlinger. Ansøger antager, at patienter, som progredierer, vil modtage docetaxel som andenlinjebehandling efter kombinationsbehandlingen. Ansøger antager derimod, at patienter som progredierer vil modtage atezolizumab i andenlinjebehandling efter platinbaseret kemoterapi. Ansøger antager af 90 % af patienterne, som progredierer, vil modtage andenlinjebehandling for både patienter, som progredierer på behandling med kombinationsbehandlingen og platinbaseret kemoterapi uafhængig af PD-L1-status. Ansøger anvender en dosis på 75 mg/m² hver 3. uge for docetaxel og anvender ligeledes den gennemsnitlige vægt og højde fra KN407-studiet, som giver en gennemsnitlig BSA på 1,82 m². For atezolizumab antager ansøger, at patienter modtager 1.200 mg hver 3. uge.

Ansøger antager, at den gennemsnitlige behandlingstid for efterfølgende behandling for patienter, der behandles med docetaxel, er 2,73 måneder for kombinationsbehandlingen for både patienter med PD-L1 < 1% og patienter med PD-L1 ≥ 1 % og < 50 %.

Efterfølgende behandling for patienter, der behandles med atezolizumab, udgør 9,3 måneder for patienter med PD-L1 ≥ 1 % og < 50 % og 5,6 måneder for PD-L1 < 1 %. Disse estimater er opgjort på baggrund af KN407-studiet [4].

Alle anvendte lægemiddelpriser til efterfølgende behandling er i SAIP, se tabel 8.

Tabel 8. Anvendte lægemiddelpriser for efterfølgende behandling, SAIP (september 2020)

Lægemiddel	Styrke	mg/dosis	Pakningsstørrelse	Pris [DKK]
Docetaxel	20 mg/ml	75 mg/m ²	8 ml	██████
Atezolizumab	1.200 mg	1.200 mg	1 stk.	██████

Ansøger estimerer den årlige gennemsnitlige omkostning til administration af docetaxel og atezolizumab på samme måde som omkostninger til administration for førstelinjebehandling. Ansøger udregner den samlede omkostning som den årlige andel i andenlinjebehandling ganget med den årlige omkostning, se tabel 9.

Tabel 9. Hospitalsomkostninger til administrationer af andenlinjebehandling i hele behandlingslængden

Gennemsnitlig behandlingslængde [måneder]	Årlige administrationsomkostni nger ved andenlinjebehandling [DKK]	Samlede administrationsomkostni nger ved andenlinjebehandling [DKK]
---	--	---



PD-L1 ≥ 1 og < 50 (klinisk spørgsmål 1)

Kombinationsbehandling	2,73	19.272,48	4.380
Platinbaseret kemoterapi	9,30	18.837,96	14.599

PD-L1 < 1 % (klinisk spørgsmål 2)

Kombinationsbehandling	2,73	19.272,48	4.380
Platinbaseret kemoterapi	5,60	18.837,96	8.791

Sekretariatets vurdering

Fagudvalget vurderer, at andelen af patienter, der modtager andenlinjebehandling vil udgøre 2/3 af patienterne.

Sekretariatet accepterer ansøgers tilgang vedr. efterfølgende behandling, men vælger at ændre andelen af patienter, der modtager andenlinjebehandling til 2/3 i stedet for ansøgers antagelse om 90 %.

4.2.5 Patientomkostninger

Patientomkostninger er estimeret på baggrund af lægemiddeladministration og monitoreringsbesøg på hospitalet og inkluderer den effektive tid på hospitalet samt transport. Ansøger anvender ligeledes en mikrobaseret tilgang til at estimere tidsomfanget. Ansøger anvender en timeomkostning på 179 kr. og transportomkostninger på 100 kr. pr. besøg, jf. Medicinrådets værdisætning af enhedsomkostninger. Ansøgers estimerede patienttid kan ses i tabel 10.

Tabel 10. Ansøgers estimerede patientomkostninger i hele behandlingsperioden

	Kombinationsbehandling	Platinbaseret kemoterapi
PD-L1 ≥ 1 og < 50 (klinisk spørgsmål 1)		
Patienttid pr. administration af carboplatin	0	285 min.
Patienttid pr. administration af kombinationsbehandling	335 min.	0 min.
Gennemsnitligt antal administrationer	16,5	3,3
Totale omkostninger	18.157	3.122



PD-L1 < 1 % (klinisk spørgsmål 2)

Patienttid pr. administration af carboplatin	0	285 min.
Patienttid pr. administration af kombinationsbehandling	335 min.	0 min.
Gennemsnitligt antal administrationer	13,7	3,4
Totale omkostninger	15.093	3.187

Ansøger anvender samme fremgangsmåde til at udregne patientomkostninger til andenlinjebehandling. Ansøger udregner først de årlige patientomkostninger ved hhv. docetaxel og atezolizumab og ganger med den gennemsnitlige tid i andenlinjebehandling. Desuden tilføjer ansøger en transportomkostning på 100 kr. pr. administration. De samlede patientomkostninger ved andenlinjebehandling er præsenteret i tabel 11.

Tabel 11. Ansøgers estimerede patientomkostninger ved andenlinjebehandling i hele behandlingsperioden

	Gennemsnitlig tid i andenlinjebehandling [måneder]	Årlig omkostning [DKK]	Samlede patientomkostninger ved andenlinjebehandling [DKK]
--	--	------------------------	--

PD-L1 ≥ 1 og < 50 (klinisk spørgsmål 1)

Docetaxel efter kombinationsbehandling	2,73	9.775	2.221
Atezolizumab efter platinbaseret kemoterapi	9,3	8.220	9.670

PD-L1 < 1 % (klinisk spørgsmål 2)

Docetaxel efter kombinationsbehandling	2,73	9.775	2.221
Atezolizumab efter platinbaseret kemoterapi	5,6	8.220	3.836



Sekretariatets vurdering

Fagudvalget har vurderet, at ansøgers ekstrapoleringer er for optimistiske, og derfor ekstrapolerer sekretariatet PFS og OS anderledes end ansøger, se afsnit 4.1.1. Dette betyder, at patientomkostningerne i sekretariatets hovedanalyse vil afvige fra ansøgers, men anvende samme fremgangsmåde. Dette har dog kun lille betydning for analysens resultat.

Sekretariatet accepterer ansøgers tilgang, men patientomkostningerne vil være anderledes i sekretariatets hovedanalyse grundet forskelle i ekstrapoleringer mellem sekretariatets og ansøgers analyse.

4.3 Følsomhedsanalyser

Formålet med følsomhedsanalyserne er at undersøge usikkerhederne i analysen. Ansøger har udarbejdet en række følsomhedsanalyser, hvor effekten af variation i forskellige parametre undersøges. Følgende følsomhedsanalyser er udført:

- Ekskludering af efterfølgende behandling
- Ekskludering af patientomkostninger
- Vægtbaseret dosis og lægemiddelspild.

Sekretariatets vurdering

Sekretariatet vælger at præsentere følsomhedsanalyserne vedr. ekskludering af omkostninger til efterfølgende behandling og patientomkostninger. I sekretariatets hovedanalyse vælger sekretariatet at tage udgangspunkt i ansøgers følsomhedsanalyse vedr. vægtbaseret dosis og lægemiddelspild. Desuden vælger sekretariatet at udføre en følsomhedsanalyse af tidshorisonten.

Sekretariatet vælger i hovedanalysen at tage udgangspunkt i ansøgers følsomhedsanalyse vedr. vægtbaseret dosis og lægemiddelspild, mens sekretariatet vælger at præsentere ansøgers følsomhedsanalyser og følsomhedsanalyser af tidshorisonten.

4.4 Opsummering af basisantagelser

I tabel 12 opsummeres basisantagelserne for ansøgers hovedanalyse sammenlignet med de ændringer, som sekretariatet har lavet i egen hovedanalyse.

Tabel 12. Basisantagelser for ansøgers og sekretariatets hovedanalyse

Basisantagelser	Ansøger	Sekretariatet
Tidshorisont	20 år	20 år
Diskonteringsrate	4 %	4 %
Inkluderede omkostninger	Lægemiddelomkostninger	Lægemiddelomkostninger



	Administrationsomkostninger	Administrationsomkostninger
	Bivirkningsomkostninger	Bivirkningsomkostninger
	Patient- og transportomkostninger	Patient- og transportomkostninger
	Efterfølgende behandling	Efterfølgende behandling
Dosering	Fast dosis: 200 mg hver 3. uge	Vægtbaserede dosis: 2 mg/kg
Behandlingslængder		
PD-L1 1-49 %		
Intervention:	11,40 måneder	11,40 måneder
Komparator:	2,28 måneder	2,28 måneder
PD-L1 < 1 %		
Intervention:	9,48 måneder	9,48 måneder
Komparator:	2,32 måneder	2,32 måneder
Parametriske overlevelsesfunktioner for PFS		
PD-L1 1-49 %		
Intervention:	Weibull	Ekspontiel
Komparator:	Weibull	Weibull
PD-L1 < 1 %		
Intervention:	Weibull	Ekspontiel
Komparator:	Weibull	Weibull
Parametriske overlevelsesfunktioner for OS		
PD-L1 1-49 %		
Intervention:	Log-logistisk	Ekspontiel
Komparator:	Log-logistisk	Ekspontiel
PD-L1 < 1 %		



Intervention:	Log-logistisk	Ekspontiel
Komparator:	Log-logistisk	Ekspontiel
Inkludering af spild	Nej	Ja

5. Resultater

5.1 Resultatet af sekretariatets hovedanalyse

Sekretariatets hovedanalyse bygger på samme antagelser som ansøgers hovedanalyse, men med følgende justeringer:

- Vægtbaseret dosis
- Inkludering af spild
- Ekstrapoleringerne er baseret på fagudvalgets vurdering.

Den inkrementelle omkostning pr. patient for patienter med PD-L1 $\geq 1\%$ og $< 50\%$ bliver ca. [REDACTED] over en tidshorisont på 20 år i sekretariatets hovedanalyse. Udføres analysen med AIP, bliver den inkrementelle omkostning pr. patient ca. 360.000 DKK.

Den inkrementelle omkostning pr. patient for patienter med PD-L1 $< 1\%$ bliver ca. [REDACTED] DKK over en tidshorisont på 20 år i sekretariatets hovedanalyse. Udføres analysen med AIP, bliver den inkrementelle omkostning pr. patient ca. 355.000 DKK.

Resultaterne fra sekretariatets hovedanalyse præsenteres i tabel 13 og tabel 14.

Tabel 13. Resultatet af sekretariatets hovedanalyse ved sammenligning med platinbaseret kemoterapi for patienter med PD-L1 $\geq 1\%$ og $< 50\%$ (klinisk spørgsmål 1), DKK, diskonterede tal

	Kombinationsbehandling	Platinbaseret kemoterapi	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalsomkostninger	72.002	29.332	42.670
Bivirkningsomkostninger	10.238	11.890	-1.652
Efterfølgende behandling	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Patientomkostninger	18.157	3.122	15.035
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



Tabel 14. Resultatet af sekretariatets hovedanalyse ved sammenligning med platinbaseret kemoterapi for patienter med PD-L1 < 1 % (klinisk spørgsmål 2), DKK, diskonterede tal

	Kombinationsbehandling	Platinbaseret kemoterapi	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	████████	████████	████████
Hospitalsomkostninger	54.454	33.954	20.500
Bivirkningsomkostninger	10.238	11.890	-1.652
Efterfølgende behandling	████████	████████	████████
Patientomkostninger	15.093	3.187	11.906
Totale omkostninger	████████	████████	████████

5.1.1 Resultatet af sekretariatets følsomhedsanalyser

Ved samme antagelser som i sekretariatets hovedanalyse for meromkostninger udfører sekretariatet en følsomhedsanalyse, se tabel 15.

Tabel 15. Resultatet af sekretariatets følsomhedsanalyse sammenlignet med hovedanalysen, DKK

Scenarie	Inkrementelle omkostninger [DKK]
PD-L1 ≥ 1 % og < 50 % (klinisk spørgsmål 1)	
Resultatet af hovedanalysen	████████
Ekskludering af patientomkostninger	████████
Ekskludering af efterfølgende behandling	████████
Ændring af tidshorisont til 10 år	████████
Ændring af tidshorisont til 40 år	████████
PD-L1 < 1 % (klinisk spørgsmål 2)	
Resultatet af hovedanalysen	████████
Ekskludering af patientomkostninger	████████



Ekskludering af efterfølgende behandling	████████
Ændring af tidshorisont til 10 år	████████
Ændring af tidshorisont til 40 år	████████

6. Budgetkonsekvenser

Budgetkonsekvenserne pr. år er baseret på antagelsen om, at kombinationsbehandlingen vil blive anbefalet som standardbehandling. Man ser derfor på to scenarier:

- Kombinationsbehandlingen bliver anbefalet som standardbehandling af Medicinrådet til indikationen, som denne analyse omhandler.
- Kombinationsbehandlingen bliver ikke anbefalet som standardbehandling.

Budgetkonsekvenserne bliver differencen mellem budgetkonsekvenserne i de to scenarier.

6.1 Ansøgers estimat af patientantal og markedsandel

Ansøger antager, at patientantallet udgør 120, både for patienter med PD-L1 $\geq 1\%$ og $< 50\%$ og for patienter med PD-L1 $< 1\%$, og at kombinationsbehandlingen vil opnå et markedsoptag på 50 % det første år og på 100 % de efterfølgende år.

Tabel 16 og tabel 17 viser ansøgers estimat af årlige patientantal anvendt til udregning af budgetkonsekvenserne.

Tabel 16. Ansøgers estimat af antal nye patienter pr. år

PD-L1 $\geq 1\%$ og $< 50\%$ (klinisk spørgsmål 1)					
	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales					
Kombinationsbehandling	60	120	120	120	120
Platinbaseret kemoterapi	60	0	0	0	0
Anbefales ikke					
Kombinationsbehandling	0	0	0	0	0



Platinbaseret kemoterapi	120	120	120	120	120
--------------------------	-----	-----	-----	-----	-----

Tabel 17. Ansøgers estimat af antal nye patienter pr. år

PD-L1 < 1 % (klinisk spørgsmål 2)					
	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales					
Kombinationsbehandling	60	120	120	120	120
Platinbaseret kemoterapi	60	0	0	0	0
Anbefales ikke					
Kombinationsbehandling	0	0	0	0	0
Platinbaseret kemoterapi	120	120	120	120	120

Sekretariatets vurdering

Fagudvalget vurderer, at markedsoptaget vil være 100 % allerede fra det første år.

Sekretariatet accepterer ansøgers tilgang vedr. markedsoptag og patientantal, men vælger at anvende et markedsoptag på 100 % allerede fra det første år.

6.2 Sekretariatets budgetkonsekvensanalyse

Sekretariatet har korrigeret følgende estimater i sin budgetkonsekvensanalyse forhold til ansøgers budgetkonsekvensanalyse:

- Markedsoptag på 100 % det første år.

Sekretariatet estimerer, at anvendelse af kombinationsbehandlingen vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [redacted] DKK i år 5 for patienter med PD-L1 $\geq 1\%$ og $< 50\%$, mens budgetkonsekvenserne bliver ca. [redacted] DKK i år 5 for patienter med PD-L1 $< 1\%$. Resultatet er præsenteret i tabel 18 og tabel 19.

Hvis analysen udføres med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 41,7 i år 5 for patienter med PD-L1 $\geq 1\%$ og $< 50\%$, og budgetkonsekvenserne bliver ca. 41,2 mio. DKK i år 5 for patienter med PD-L1 $< 1\%$.



Tabel 18. Sekretariatets analyse af totale budgetkonsekvenser for patienter med PD-L1 \geq 1 % og < 50 % (klinisk spørgsmål 1), mio. DKK, ikke-diskonterede tal

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	■	■	■	■	■
Anbefales ikke	■	■	■	■	■
Totale budgetkonsekvenser	■	■	■	■	■

Tabel 19. Sekretariatets analyse af totale budgetkonsekvenser for patienter med PD-L1 < 1 % (klinisk spørgsmål 2), mio. DKK, ikke-diskonterede tal

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	■	■	■	■	■
Anbefales ikke	■	■	■	■	■
Totale budgetkonsekvenser	■	■	■	■	■



7. Diskussion

Behandling med kombinationsbehandlingen er forbundet med betydelige inkrementelle omkostninger sammenlignet med behandling med platinbaseret kemoterapi. De inkrementelle omkostninger er næsten udelukkende drevet af lægemiddelomkostningerne for pembrolizumab. Desuden har andenlinjebehandling stor betydning på de inkrementelle omkostninger, da atezolizumab, som gives efter platinbaseret kemoterapi, udgør en stor omkostning.

7.1 Usikkerheder

De inkrementelle omkostninger er drevet af lægemiddelomkostningerne, og derfor har dosis stor betydning for analysens resultat. Gives pembrolizumab vægtbaseret, reduceres de inkrementelle omkostninger betydeligt, da den samlede dosis reduceres med ca. 25 %. Efterfølgende behandling har stor betydning for de inkrementelle omkostninger, da atezolizumab, som gives efter platinbaseret kemoterapi, udgør en stor omkostning, og derfor har andelen af patienter, som modtager andenlinjebehandling, stor betydning. Yderligere omkostninger til både patienter og administration har kun mindre betydning for analysens resultat.



8. Referencer

1. Kræftens Bekæmpelse. De hyppigste kræftformer [internet]. 2018. Tilgængelig fra: <https://www.cancer.dk/hjaelp-viden/fakta-om-kraeft/kraeft-i-tal/de-hyppigste-kraeftformer/>
2. NORDCAN - Association of the Nordic Cancer Registries. Kræftstatistik: Nøgletal og figurer. Danmark - Lunge (inkl. luftrør) [internet]. 2017. Tilgængelig fra: <https://www-dep.iarc.fr/NORDCAN/DK/StatsFact.asp?cancer=180&country=208>
3. 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* [internet]. 2016;27(Supplement 5):V1–27. Tilgængelig fra: <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdw326>
4. Pacheco JM. KEYNOTE-407: Changing the way we treat stage IV squamous non-small cell lung cancer. *Transl Lung Cancer Res*. 2020;9(1):148–53.
5. Sørensen J. Analyse af forskelle i ressourceforbrug og omkostninger ved intravenøs og subkutan administration af Herceptin til behandling af HER2 positiv brystkræft. *Hosp (Lond 1886)* [internet]. 2014;(978). Tilgængelig fra: http://www.sdu.dk/-/media/files/om_sdu/centre/cast/pdf_filer/mabtherarapport_januar2014+final.pdf



9. Bilag

9.1 Resultatet af ansøgers hovedanalyse

I ansøgers hovedanalyse bliver den inkrementelle omkostning pr. patient ca. [redacted] over en tidshorisont på 20 år for patienter med PD-L1 $\geq 1\%$ og $< 50\%$. For patienter med PD-L1 $< 1\%$ udgør den inkrementelle omkostning ca. [redacted] over en tidshorisont på 20 år. Resultaterne fra ansøgers hovedanalyse er præsenteret i tabel 20.

Tabel 20. Resultatet af ansøgers hovedanalyse for patienter med PD-L1 $\geq 1\%$ og $< 50\%$, DKK, diskonterede tal

	Kombinationsbehandling	Platinbaseret kemoterapi	Inkrementelle omkostninger
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Hospitalsomkostninger	112.703	50.684	62.019
Bivirkningsomkostninger	10.238	11.890	-1.652
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Patientomkostninger	18.157	3.122	15.035
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tabel 21. Resultatet af ansøgers hovedanalyse for patienter med PD-L1 $< 1\%$ (klinisk spørgsmål 2), DKK, diskonterede tal

	Kombinationsbehandling	Platinbaseret kemoterapi	Inkrementelle omkostninger
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Hospitalsomkostninger	83.933	52.233	31.700
Bivirkningsomkostninger	10.238	11.890	-1.652
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Patientomkostninger	15.093	3.187	11.906
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]



9.2 Ansøgers budgetkonsekvensanalyse

Ansøger tager udgangspunkt i omkostningsanalysen for at udregne budgetkonsekvenserne i budgetkonsekvensanalysen. Alle omkostninger, undtagen patientomkostningerne, fra omkostningsanalysen og ovenstående antagelser om markedsoptag og patientantal anvendes til at beregne budgetkonsekvenserne.

Ansøger estimerer de samlede budgetkonsekvenser til at udgøre ca. [REDACTED] DKK i år 5 for patienter med PD-L1 $\geq 1\%$ og $< 50\%$, mens ansøger estimerer de samlede budgetkonsekvenser til at udgøre ca. [REDACTED] DKK i år 5 for patienter med PD-L1 $< 1\%$.

Ansøgers estimat af budgetkonsekvenserne fremgår af tabel 22 og tabel 23.

Tabel 22. Ansøgers hovedanalyse for totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
PD-L1 $\geq 1\%$ og $< 50\%$ (klinisk spørgsmål 1)					
Anbefales	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Anbefales ikke	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale budgetkonsekvenser	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabel 23. Ansøgers hovedanalyse for totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
PD-L1 $< 1\%$ (klinisk spørgsmål 2)					
Anbefales	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Anbefales ikke	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale budgetkonsekvenser	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Forhandlingsnotat

Dato for behandling i Medicinrådet	27.01.2021
Leverandør	MSD
Lægemiddel	Keytruda, pembrolizumab
EMA-indikation	Pembrolizumab i kombination med kemoterapi til førstelinjebehandling af uhelbredelig plancellulær ikke-småcellet lungekræft med PD-L1-ekspression \geq 1 % og < 50 %.

Forhandlingsresultat

Amgros har følgende pris på pembrolizumab:

Lægemiddel	Styrke/dosis	Pakningsstørrelse	AIP	Forhandlet Indkøbspris (SAIP)	Rabatprocent ift. AIP
Pembrolizumab	25 mg/ml	4 ml	24.409,85	[REDACTED]	[REDACTED]

Amgros gennemførte et udbud på de 3 immunterapilægemidler, der havde aftalestart 01.01.2020. Firmaerne havde mulighed for at byde ind med en volumenbaseret trappetrinsmodel.

[REDACTED]

[REDACTED]

Vurdering af forhandlingsresultatet

Det er Amgros' vurdering, at vi **har** opnået den bedst mulige pris. Denne vurdering baserer vi på følgende punkter:

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Konklusion

Amgros vurderer, at prisen er acceptabel til behandling af 1. linje plancellulær NSCLC med 1% < PD-L1 < 50%. Amgros vurderer, at prisen på pembrolizumab god, men prisen er høj til behandling af patienter med PD-L1 < 1% set i relation til den kliniske effekt.

[Redacted text block]

Medicinrådet
Jane Skov

København, den 16. december 2020

Kære Jane Skov

Høringssvar fra MSD Danmark vedrørende revurdering af pembrolizumab i kombination med kemoterapi til førstelinjebehandling af uhelbredelig planocellulær ikke-småcellet lungekræft med PD-L1-ekspression < 50 %.

MSD Danmark takker for muligheden for at komme med bemærkninger til Medicinrådets revurdering af klinisk merværdi af pembrolizumab i kombination med kemoterapi til førstelinjebehandling af uhelbredelig planocellulær ikke-småcellet lungekræft.

MSD er enig i fagudvalgets kategorisering af stor merværdi ved behandling med pembrolizumab i kombination med kemoterapi til planocellulær ikke-småcellet lungekræft med PD-L1-ekspression $\geq 1\%$ og $< 50\%$ for effektmålet overlevelse, baseret på en markant længere median overlevelse og flere patienter i live efter 18 måneder. Vi bemærker endvidere, at der ikke findes statistisk forskel på effektmålet grad 3-5 bivirkninger. Om end vi undrer os over, at der i vurdering af bivirkninger henvises til ældre metaanalyse med ekstremt få patienter med planocellulær ikke-småcellet lungekræft.

Da en hurtig adgang for patienter til behandling med pembrolizumab har højeste prioritet for MSD, så har vi ikke set anledning til, at der skal ændres i fagudvalgets kategoriseringen af den kliniske merværdi vedrørende pembrolizumab i kombination med kemoterapi til planocellulær ikke-småcellet lungekræft med PD-L1-ekspression $< 1\%$, men MSD er ikke enig i Medicinrådets supplerende konklusion. Data dokumenterer store absolutte effektforskel med forbedring i median overlevelse, samt øget overlevelse ved 18 måneder, som overstiger Medicinrådets mindste klinisk relevante forskelle. Data fra KEYNOTE-407 dokumenterer, at 1. linje behandling med pembrolizumab i kombination med kemoterapi i planocellulær NSCLC har en signifikant bedre effekt på overlevelsen sammenlignet med nuværende standardbehandling i Danmark i form af platinbaseret kemoterapi efterfulgt af 2. linje immunterapi.

Samlet set understøtter data klinisk merværdi af pembrolizumab i kombination med kemoterapi som 1L behandling i planocellulær NSCLC for begge PD-L1 subgrupper og det bør føre til anbefaling som standardbehandling. Særligt set i lyset af den dårlige prognose og store frafald af patienter fra 1L til 2L behandling, bør patienter tilbydes den mest effektive 1L behandling i form af pembrolizumab kombinationsbehandling for at forbedre prognosen og forlænge overlevelsen for flest mulige patienter. En anbefaling vil betyde, at danske patienter får samme muligheder for behandling, som patienter i Norge og Sverige, hvor sundhedsmyndighederne anbefaler pembrolizumab i kombination med kemoterapi, til planocellulær ikke-småcellet lungekræft med PD-L1-ekspression $< 50\%$.

Med venlig hilsen

Simon Leth
Chef for sundhedsøkonomi

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-årsoverlevelsesraten 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



vurderer, 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-ekspresion ≥ 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 uhelbredelig 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.

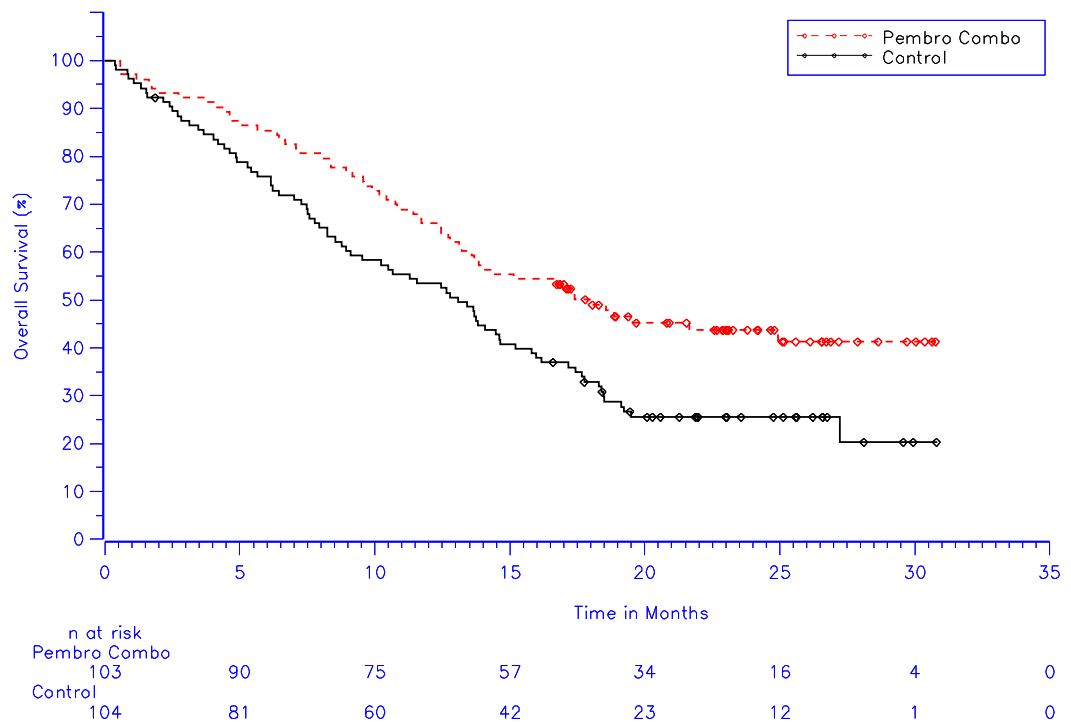
Overlevelseshastighed ved 18 måneder

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

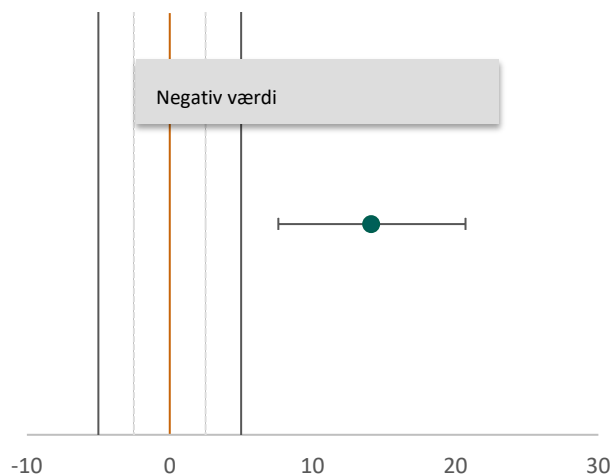
Som beskrevet i protokollen er effektmålet behandlingsophør grundet uønskede hændelser kritisk for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi ophør med en effektiv behandling er kritisk for patienterne. Fagudvalget bemærker dog, at patienter, der modtager *check-point inhibitor*-immunoterapi, 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 risikorate 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.

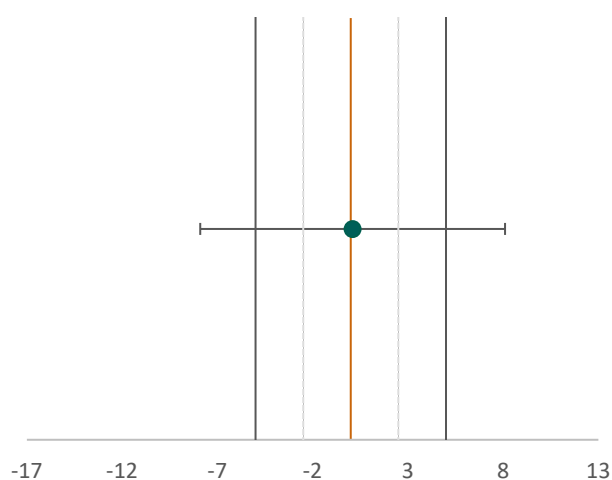
Grad 3-4 uønskede hændelser

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.

Punkttestimatet (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.



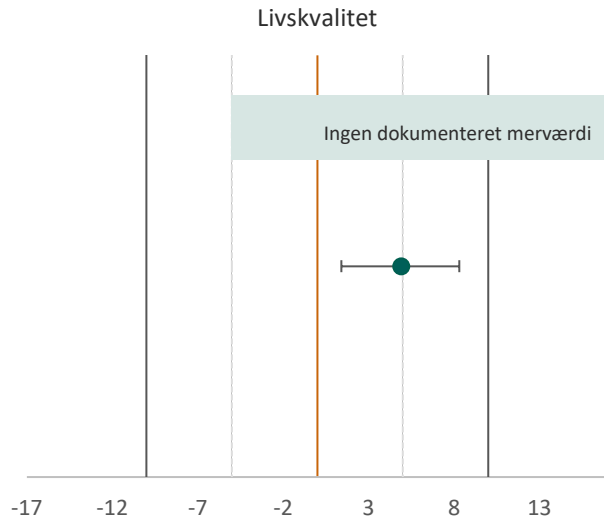
Hverken den absolutte eller relative effektforskel på andel patienter, der oplever én eller flere grad 3-4 uønskede hændelser, kan kategoriseres i henhold til Medicinrådets metoder. Fagudvalget vurderer, at bivirkningerne forbundet med kombinationsbehandlingen generelt er håndterbare, så længe patienterne 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.



Tabel 4. Resultater for klinisk spørgsmål 2

Effekt mål	Måleenhed (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	4,0 måneder	Kan ikke kategoriseres	HR: 0,79 (0,56-1,11)	Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres
	Rate 18 måneder (MKRF: 5 %-point)		8 %-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	0,4 måneder	Kan ikke kategoriseres	HR: 0,67 (0,49-0,91)	Merværdi af ukendt størrelse	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 **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.

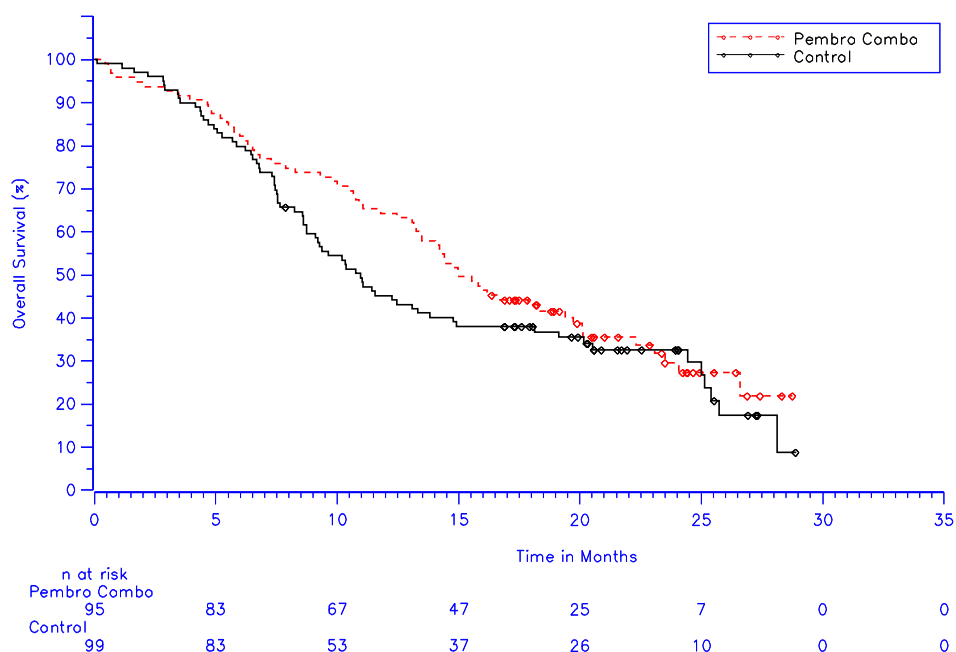
Overlevelseshastighed ved 18 måneder

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 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: 0,79 (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 overlevelsesh- 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 selekttere 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 ligeværdige 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 ikkesmåcellet lungekræft. 2019; Tilgængelig fra: https://medicinraadet.dk/media/ap2bzijh/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
Overlæge

Region Syddanmark

Lotte Engell-Nørregård
Overlæge

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

Ansøgning om vurdering af den kliniske
merværdi af Keytruda (pembrolizumab) i
kombination med kemoterapi til førstelinie
behandling af plancellulær ikke-småcellet
lungecancer (NSCLC)

Indholdsfortegnelse

1	Basisinformation.....	5
2	Forkortelser	7
3	Resume	8
3.1	Kliniske og patientrelaterede overvejelser til brug for kategorisering af merværdi.....	9
4	Litteratursøgning	10
4.1	Relevante studier.....	11
4.2	Hovedkarakteristika af de inkluderede studier	11
5	Kliniske spørgsmål	13
5.1	Klinisk spørgsmål 1: Hvad er den kliniske merværdi af pembrolizumab i kombination med kemoterapi til patienter med uhelbredelig NSCLC med planocellulær histologi og PD-L1 $\geq 1\%$ og $< 50\%$ sammenlignet med platinbaseret kemoterapi?	13
5.1.1	Præsentation af relevante studier.....	13
5.1.2	Resultater per studie	14
5.1.3	Komparative analyser.....	14
5.1.4	Overlevelse	14
5.1.5	Behandlingsophør grundet bivirkninger.....	16
5.1.6	Progressionsfri overlevelse (PFS).....	18
5.1.7	Progressionsfri overlevelse 2 (PFS2) - overkrydsning fra kemoterapi til efterfølgende immunterapi.....	21
5.1.8	All-cause grad 3-4 bivirkninger	23
5.1.9	Kvalitativ gennemgang af bivirkninger	24
5.1.10	Bivirkninger grad 5.....	27
5.1.11	Livskvalitet EORTC-QLQ-C30.....	28
5.1.12	Konklusion af de komparative analyser for klinisk spørgsmål 1: PD-L1 $\geq 1\%$ og $< 50\%$	30
5.2	Klinisk spørgsmål 2: Hvad er den kliniske merværdi af pembrolizumab i kombination med kemoterapi til patienter med uhelbredelig NSCLC med planocellulær histologi og PD-L1 $< 1\%$ sammenlignet med platinbaseret kemoterapi?	32
5.2.1	Præsentation af relevante studier.....	32
5.2.2	Resultater per studie	32
5.2.3	Komparative analyser.....	33
5.2.4	Overlevelse	33
5.2.5	Behandlingsophør grundet bivirkninger.....	36
5.2.6	Progressionsfri overlevelse (PFS).....	38

5.2.7	Progressionsfri overlevelse 2 (PFS2) - overkrydsning fra kemoterapi til efterfølgende immunterapi	40
5.2.8	All-cause grad 3-4 bivirkninger	42
5.2.9	Kvalitativ gennemgang af bivirkninger	43
5.2.10	Bivirkninger grad 5.....	46
5.2.11	Livskvalitet EORTC-QLQ-C30.....	47
5.2.12	Konklusion af de komparative analyser for klinisk spørgsmål 2: PD-L1 <1%	49
6	Referencer	52
7	Appendix.....	55

General information

This application form should be submitted to the Danish Medicines Council (*Medicinrådet*) for the assessment of new medicines and new indications. The purpose of the form is to provide an overview of the basic information, literature search, study, and analysis results that will serve as the basis for the assessment. It indicates the minimum required information needed for the assessment.

The assessment of the pharmaceutical will be based on the outcomes defined in the protocol. Results for all critical and important outcomes (*kritiske og vigtige effektmål*) must be addressed in the application. The results of less important outcomes (*mindre vigtige effektmål*) do not need to be addressed. For all the data provided, a reference is mandatory.

During the completion of this form, elements should not be removed from the document. All sections should be filled in (if a section is not applicable, state “not applicable” and explain why). Table examples are provided in the form. Layout may deviate from the template to accommodate data; however, all requested information must be stated. We accept submission of appendices. Audits of literature searches and data analyses will occur.

In order to minimize translation errors between the application and the assessment report, submission in Danish is preferred.

If confidential data are submitted, highlight the data in yellow and write the expected publication date in a comment. If confidential data are submitted in an appendix, the document must in addition be watermarked as “confidential.”

The application will be published simultaneously with the final assessment and recommendation report on the Danish Medicines Council’s web page (www.medicinraadet.dk). Any data that will be considered in the assessment report will be published with the final application.

Checklist before submitting the application form:

- Are all relevant fields in the application form filled in?
- Are references indicated for all data?
- Is the application explicit and self-explanatory?
- Does the application meet the general requirements defined in the *Process and Methods Guide (version 2.0)* of the Danish Medicines Council for new medicines and new indications?
- Does the application meet the specific requirements in the protocol?
- Are deviation(s) from the protocol (if any) described?
- Are deviation(s) from the protocol (if any) justified?

1 Basisinformation

Tabel 1. Kontaktinformation

Name	Thomas Graham
Title	Sundhedsøkonom
Area of responsibility	Sundhedsøkonomi/kontakt til Medicinrådet
Phone	+45 23119491
E-mail	thomas.graham4@merck.com
Name	Katrine Skaarup
Title	Medical Advisor
Area of responsibility	Medical affairs
Phone	+45 21321197
E-mail	katrine.skaarup@merck.com

Tabel 2. Overblik over lægemidlet

Proprietary name	Keytruda
Generic name	Pembrolizumab
Marketing authorization holder in Denmark	MSD Danmark ApS
ATC code	L01XC18
Pharmacotherapeutic group	Antineoplastic agents
Active substance(s)	Pembrolizumab
Pharmaceutical form(s)	Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning. Koncentrat til infusionsvæske, opløsning.
Mechanism of action	Keytruda er et humaniseret monoklonalt antistof, der binder til programmed cell death-1 (PD-1)-receptoren og blokerer dets interaktion med liganderne PD-L1 og PD-L2. Keytruda aktiverer T-cellemediert respons, herunder anti-tumorrespons, ved at blokere PD-1-bindingen til PD-L1 og PD-L2, som er udtrykt i antigenpræsenterende celler, og som kan udtrykkes af tumorer eller andre celler i tumorens mikromiljø.
Dosage regimen	200 mg intravenøst (i.v.) hver 3. uge for pembrolizumab kombinationsbehandling 200 mg i.v. hver 3. uge eller 400 mg i.v. hver 6. uge for pembrolizumab monoterapi
Therapeutic indication relevant for assessment (as defined by the European Medicines Agency, EMA)	Keytruda i kombination med carboplatin og enten paclitaxel eller nab-paclitaxel er indiceret til førstelinjebehandling af metastatisk planocellulær ikke-småcellet lungekræft hos voksne.
Other approved therapeutic indications	<ul style="list-style-type: none"> • Keytruda som monoterapi er indiceret til behandling af fremskredent (inoperabelt eller metastatisk) melanom hos voksne. • Keytruda som monoterapi er indiceret til adjuverende behandling af voksne med stadie III-melanom og lymfeknudeinvolvering, som har fået foretaget komplet resektion

	<ul style="list-style-type: none"> • Keytruda som monoterapi er indiceret til førstelinjebehandling af metastatisk NSCLC hos voksne, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med tumour proportion score (TPS) $\geq 50\%$ uden EGFR- eller ALK-positive mutationer i tumor. • Keytruda i kombination med pemetrexed og platinbaseret kemoterapi er indiceret til førstelinjebehandling af metastatisk ikke-planocellulær NSCLC hos voksne uden EGFR- eller ALK-positive mutationer i tumorer. • Keytruda som monoterapi er indiceret til behandling af lokalt fremskredent eller metastatisk NSCLC hos voksne efter tidligere behandling med minimum én kemoterapi, og hvis tumorer udtrykker PD-L1 med TPS $\geq 1\%$. Patienter med EGFR- eller ALK-positive mutationer i tumor bør også have været i targeteret behandling inden behandling med Keytruda. • Keytruda som monoterapi er indiceret til behandling af recidiverende eller refraktært klassisk Hodgkins lymfom (cHL) hos voksne, som har oplevet svigt af autolog stamcelletransplantation (ASCT) og svigt af behandling med brentuximab vedotin (BV), eller som er uegnede til transplantation og har oplevet svigt af behandling med BV. • Keytruda som monoterapi er indiceret til behandling af lokalt fremskredent eller metastatisk urotelialt karcinom hos voksne, som tidligere har fået platinbaseret kemoterapi. • Keytruda som monoterapi er indiceret til behandling af lokalt fremskredent eller metastatisk urotelialt karcinom hos voksne, som er uegnede til cisplatinbaseret kemoterapi, og hvis tumorer udtrykker PD-L1 med en kombineret positiv score (CPS) ≥ 10. • Keytruda som monoterapi eller i kombination med platinbaseret kemoterapi og 5- fluorouracil (5-FU) er indiceret til førstelinjebehandling af metastatisk eller inoperabelt recidiverende planocellulært hoved-hals karcinom (HNSCC) hos voksne, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med CPS ≥ 1 • Keytruda som monoterapi er indiceret til behandling af recidiverende eller metastatisk HNSCC hos voksne, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med TPS $\geq 50\%$ og med sygdomsprogression under eller efter platinbaseret kemoterapi • Keytruda, i kombination med axitinib er indiceret til førstelinjebehandling af fremskredent renalcellekarcinom (RCC) hos voksne
Will dispensing be restricted to hospitals?	Udleveringsgruppe: BEGR
Combination therapy and/or co-medication	-
Packaging – types, sizes/number of units, and concentrations	Styrke: 100 mg KEYTRUDA 25 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning. Et hætteglas med 4 ml koncentrat indeholder 100 mg pembrolizumab. Hver ml koncentrat indeholder 25 mg pembrolizumab. Pakning: 1 stk. konc.t.inf.væske.
Orphan drug designation	Nej

2 Forkortelser

1L: Førstelinie

2L: Andelinie

AE: Adverse event

ARR: Absolut risiko reduction

ASCO: American Society of Clinical Oncology

AUC: Area under the curve

CI: Konfidensinterval

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

EMA: European Medicines Agency

EPAR: European Public Assessment Report

ESMO: European Society of Clinical Oncology

HR: Hazard ratio

I.v.: Intravenøst

ITT: Intention to treat

LS: Least squares

NR: Not reached

NSCLC: Non-small cell lung cancer

OS: Overall survival

PD-1: Programmed cell death protein 1

PD-L1: Programmed death ligand 1

PFS: Progression free survival

PS: Performance score

RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors

RR: Risk ratio

SPC: Summary of product characteristics

TPS: Tumor proportion score

3 Resume

Keytruda® (pembrolizumab) blev godkendt af Europakommissionen i marts 2019 til førstelinie (1L) behandling af planocellulær metastatisk NSCLC hos voksne i kombination med carboplatin og enten paclitaxel eller nab-paclitaxel [1,2]. EMA godkendelsen er baseret på kliniske resultater fra KEYNOTE-407, som er et randomiseret, dobbelt-blindet, multicenter fase 3 studie, som har undersøgt pembrolizumab i kombination med platinbaseret kemoterapi overfor platinbaseret kemoterapi [3].

Medicinrådet har tidligere vurderet data fra interimanalyse 2 i KEYNOTE-407 [3], men Medicinrådet valgte ikke at anbefale pembrolizumab i kombination med kemoterapi som standardbehandling i planocellulær NSCLC i august 2019, da data blev vurderet umodne grundet kort opfølgningstid (median 7.8 måneder) [4].

Der foreligger nu opdaterede data fra final analysis med længere opfølgningstid fra KEYNOTE-407 (median opfølgningstid 14.3 måneder) [5], som MSD indsender i denne ansøgning til revurdering af Medicinrådet. Siden MSD indsendte den foreløbige ansøgning til Medicinrådet, er data fra final analysis blevet publiceret som fuldtekstartikel i det fagfællebedømte tidsskrift, Journal of Thoracic Oncology [5]. De opdaterede data er ligeledes indsendt til EMA, hvor positive opinion blev givet den 2. juli 2020 med henblik på inklusion i det godkendte SPC for pembrolizumab [6].

De opdaterede data fra KEYNOTE-407 dokumenterer klinisk merværdi af pembrolizumab i kombination med kemoterapi til 1L behandling af planocellulær NSCLC hos patienter med PD-L1 ekspression <50% af tumorcellerne. Data afspejler klinisk relevant og betydningsfuld behandlingseffekt af patienter med planocellulær NSCLC, og adresserer fagudvalgets overvejelser vedrørende toksicitet og efterfølgende behandlingslinier:

- De opdaterede data fra KEYNOTE-407 dokumenterer, at 1L behandling med pembrolizumab i kombination med kemoterapi i planocellulær NSCLC har en signifikant bedre effekt på overlevelsen sammenlignet med nuværende standardbehandling i Danmark i form af platinbaseret kemoterapi efterfulgt af 2L immunterapi.
- Pembrolizumab i kombination med kemoterapi dokumenterer store absolutte effektforskelle med forbedring i median overlevelse samt øget overlevelse og PFS ved 12 og 18 måneder, som overstiger Medicinrådets mindste klinisk relevante forskelle. Det er klinisk relevant, at der kan opnås øget overlevelse uden der sker en øgning i alvorlig toksicitet.
- De signifikante resultater fra KEYNOTE-407 studiet for pembrolizumab kombinationsbehandling afspejler den hidtil største forbedring i overlevelsen, der er dokumenteret i planocellulær NSCLC i et blindet randomiseret fase 3 studie. Dette danner grundlag for, at data fra KEYNOTE-407 allerede er inkluderet i ASCO guidelines med en stærk anbefaling som foretrukken 1L behandling til patienter med planocellulær NSCLC i god performance status [7] samt i ESMO guidelines, hvor KEYNOTE-407 data har et stærkt evidensgrundlag med en ESMO magnitude of clinical benefit scale på 4 (*level of evidence: I; grade of recommendation: A*) [8].

Samlet set understøtter data klinisk merværdi af pembrolizumab i kombination med kemoterapi som 1L behandling i planocellulær NSCLC for begge PD-L1 subgrupper (PD-L1 \geq 1% og <50% samt PD-L1 <1%), som bør føre til anbefaling som standardbehandling af Medicinrådet. Særligt set i lyset af den dårlige prognose og store frafald af patienter fra 1L til 2L behandling (>30%) [9] bør patienter tilbydes den mest effektive 1L behandling i form af pembrolizumab kombinationsbehandling for at forbedre prognosen og forlænge overlevelsen for flest mulige patienter.

3.1 Kliniske og patientrelaterede overvejelser til brug for kategorisering af merværdi

MSD vurderer, at der er væsentlige elementer af planocellulær NSCLC som ikke fuldt ud er inddraget i PICO beskrivelsen og mindste klinisk relevante forskelle i Medicinrådets protokol. Vi bemærker, at protokollens PICO beskrivelse omtaler den dårlige prognose og manglende behandlingsmuligheder i planocellulær NSCLC, men dette er ikke afspejlet i protokollens effektmål og mindste klinisk relevante forskelle. Der er væsentlige forskelle mellem planocellulær og ikke-planocellulær NSCLC [10], og det er problematisk, at der ved vurdering i Medicinrådet efterspørges de samme absolutte effektforskelle i planocellulær og ikke-planocellulær NSCLC i betragtning af, at den mediane overlevelse er ca. 30% kortere i planocellulær NSCLC sammenlignet med ikke-planocellulær NSCLC [11].

Derfor mener MSD, at følgende kliniske og patientrelaterede overvejelser bør inddrages i kategorisering af den kliniske merværdi af pembrolizumab i kombination med kemoterapi til 1L behandling i planocellulær NSCLC:

Væsentlige forhold for planocellulær NSCLC som ikke fuldt ud er afspejlet af protokollens PICO:

1. **Dårlig prognose og høj dødelighed:**

Planocellulær NSCLC forekommer oftere hos mænd og er associeret med en højere diagnosealder. Det er en hurtigt fremadskridende sygdom med høj tumorbyrde grundet hurtig vækst centralt i lungerne med risiko for invasion af større blodkar og mediastinum. Disse karakteristika medfører, at patienter med planocellulær NSCLC har en dårlig prognose og høj dødelighed [10]. For 1L behandling i NSCLC forventer Medicinrådet den samme forbedring i median overlevelse på 3 måneder i både planocellulær og ikke-planocellulær NSCLC uden at tage i betragtning den væsentlige forskel i prognosen, hvor den mediane overlevelse er ca. 30% kortere i planocellulær NSCLC sammenlignet med ikke-planocellulær NSCLC [11].

2. **Begrænsede behandlingsmuligheder for patienter med PD-L1<50%:**

Der findes ingen dokumenteret effekt af kemoterapi som vedligeholdelsesbehandling i planocellulær NSCLC i modsætning til ikke-planocellulær NSCLC, hvor pemetrexed er indiceret som vedligeholdelsesbehandling og forlænger levetiden for denne patientgruppe [12]. Patienter med planocellulær histologi kan derfor kun tilbydes 4 serier platinbaseret kemoterapi evt. efterfulgt af 2L behandling med immunterapi ved progression eller bivirkninger, hvorfor der er klinisk behov for en effektiv 1L vedligeholdelsesbehandling i planocellulær NSCLC for at øge overlevelsen også for denne patientgruppe.

3. **Stort frafald af patienter fra 1L til 2L behandling:**

En stor andel af patienterne (>30%) oplever væsentlig forværring i deres sygdom og/eller almentilstand (performance status), hvorfor de ikke kan modtage yderligere behandlingslinier [9]. Det er også underbygget af data fra KEYNOTE-407, hvor 83 patienter i kemoterapigruppen ikke modtog yderligere behandling til trods for, at overkrydsning til pembrolizumab monoterapi var tilladt i studiedesignet [5]. Dette understreger planocellulær NSCLC som en hurtigt fremadskridende sygdom, og det store frafald af patienter fra 1L til 2L behandling er væsentligt at tage i betragtning, for at flest mulige patienter med planocellulær NSCLC kan tilbydes den mest effektive 1L behandling med forlænget levetid.

4. Valg af den mest effektive 1L behandlingsstrategi i planocellulær NSCLC:

I klinisk praksis kan patienter med planocellulær NSCLC tilbydes 2L behandling med immunterapi uanset PD-L1 udtryk. Dette har indtil nu været standardbehandling for patienter med planocellulær NSCLC og PD-L1 <50%, men de opdaterede data fra KEYNOTE-407 dokumenterer, at 1L behandling med pembrolizumab i kombination med kemoterapi har en signifikant bedre effekt på overlevelsen sammenlignet med nuværende standardbehandling i form af platinbaseret kemoterapi efterfulgt af 2L immunterapi.

Fagudvalget for lungekræft har i Medicinrådets protokol for udarbejdelse af behandlingsvejledning beskrevet, at *"Behandlingsstrategien er at give den mest effektive type behandling i første linje. Hvis patienten får forværring af sygdommen eller bivirkninger, som ikke kan tolereres, giver man den næstmest effektive type i anden linje"* [13]. Data fra KEYNOTE-407 dokumenterer at pembrolizumab kombinationsbehandling er den mest effektive behandlingsstrategi i planocellulær NSCLC, og denne evidens bør medtages i vurdering af denne ansøgning.

Jf. Medicinrådets metodehåndbog bygger kategoriseringen af merværdi på en kombineret vurdering af 1) Vægtningen af effektmål (kritiske og vigtige), 2) Vurdering af lægemidlets relative effekt sammenholdt med væsentlighedskriterierne, 3) Vurdering af lægemidlets absolutte effekt sammenholdt med de i protokollen definerede mindste klinisk relevante forskelle, og 4) Kliniske overvejelser, herunder patientrelaterede overvejelser. Der bør lægges særlig vægt på de kliniske og patientrelaterede overvejelser i vurdering af den kliniske merværdi af pembrolizumab kombinationsbehandling i planocellulær NSCLC med baggrund i, at væsentlige forhold i planocellulær NSCLC ikke fuldt ud er afspejlet af Medicinrådets protokol. Efter MSD's vurdering bør det have afgørende klinisk betydning at tage højde for den dårlige prognose i planocellulær NSCLC ift. at tilbyde den mest effektive 1L behandlingsstrategi.

4 Litteratursøgning

Revurdering af pembrolizumab i kombination med kemoterapi er igangsat på baggrund af upublicerede data, som opfylder kravene til upublicerede data i Medicinrådets kriteriepapir.

Effekt og sikkerhed af pembrolizumab i kombination med kemoterapi sammenlignet med kemoterapi alene i planocellulær NSCLC er undersøgt i KEYNOTE-407 studiet [3,5]. Der kan derfor foretages en direkte statistisk sammenligning for subgruppen af patienter med PD-L1 ekspresion $\geq 1\%$ og $< 50\%$ samt PD-L1 ekspresion $< 1\%$ på baggrund af dette studie, hvorfor der ikke er foretaget en litteratursøgning i overensstemmelse med Medicinrådets protokol.

EPAR fra KEYNOTE-407 studiet er tilgængelig fra marts 2019, hvor pembrolizumab + kemoterapi blev godkendt af EMA til 1L behandling af planocellulær NSCLC [1]. EPAR inkluderer data fra interimanalyse 2 med en median opfølgningstid på 7.8 måneder [1], og anvendes ikke i denne ansøgning, da der foreligger publicerede data med længere opfølgningstid fra KEYNOTE-407.

Siden EMA godkendelsen er der publiceret opdaterede data fra KEYNOTE-407 (final analysis) med en median opfølgningstid på 14.3 måneder. De opdaterede data er publiceret som fuldtekstartikel i Journal of Thoracic Oncology [5] samt i udkast til EPAR baseret på EMA's positive opinion fra 2. juli 2020 med henblik på inklusion af data fra final analysis i SPC'et [6]. Begge disse publikationer med de opdaterede data vil derfor blive anvendt i denne ansøgning, hvorfor der ikke henvises til abstract (som indgik i den foreløbige ansøgning).

4.1 Relevante studier

Tabel 3. Relevante studier inkluderet i ansøgningen

Reference (title, author, journal, year)	Trial name	NCT number	Dates of study (start and expected completion date)	Relevant for clinical question 1 or 2*
Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non–Small-Cell Lung Cancer. Paz-Ares L et al. N Engl J Med 2018 [3]	KEYNOTE-407	02775435	June 9, 2016 - February 15, 2021	Ikke anvendt i de kliniske spørgsmål men udgør grundlag for EMA godkendelse
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. Paz-Ares L et al. J Thorac Oncol 2020 [5]	KEYNOTE-407	02775435	June 9, 2016 - February 15, 2021	Klinisk spørgsmål 1 og 2 <i>De absolutte effektforskelle for PFS for subgruppen af patienter med PD-L1 ≥1% og <50% foreligger kun som upublicerede data i studierapporten.</i>
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. Mazières J et al. J Clin Oncol. 2020 [14]	KEYNOTE-407	02775435	June 9, 2016 - February 15, 2021	Klinisk spørgsmål 1 og 2
<i>*when multiple clinical questions are defined in the protocol</i>				

4.2 Hovedkarakteristika af de inkluderede studier

Der er udvalgt et primært studie, KEYNOTE-407 [3], som belyser patientpopulationer og komparator, som de kliniske spørgsmål er relateret til i protokollen fra Medicinrådet.

Hovedkarakteristika af det udvalgte studie er præsenteret i tabel A2. Der redegøres for relevante forskelle i studiet i afsnit 5.1.1 og 5.2.1 samt for eventuel betydning under resultaterne af de komparative analyser.

KEYNOTE-407 [3,5]:

KEYNOTE-407 er det primære studie, som er relevant for denne ansøgning. KEYNOTE-407 udgør det kliniske datagrundlag for, at pembrolizumab i kombination med kemoterapi blev EMA godkendt til 1L behandling af metastatisk planocellulær NSCLC i EU i marts 2019 [1,2] baseret på kliniske data fra interimanalyse 2 [3].

KEYNOTE-407 er et randomiseret, dobbelt-blindet fase 3 studie, der har undersøgt effekt og sikkerhed af pembrolizumab (200 mg i.v. hver 3. uge) i kombination med carboplatin (4 serier) og enten paclitaxel (4 serier) eller nab-paclitaxel (12 serier) over for placebo i kombination med carboplatin og paclitaxel/nab-paclitaxel til 1L behandling af NSCLC med planocellulær histologi [3]. 278 patienter blev randomiseret til pembrolizumab + kemoterapi gruppen og 281 patienter blev randomiseret til kemoterapi gruppen. Dosis af carboplatin var area under curve (AUC) 6 mg/ml/min på dag 1, dosis af paclitaxel var 200 mg/m² på dag 1, og dosis af nab-paclitaxel var 100 mg/m² på dag 1, 8, og 15. Alle behandlinger blev administreret

intravenøst i 3-ugers serier. Patienter i paclitaxel behandling modtog forbehandling med binyrebarkhormon og antihistamin i henhold til lokale retningslinier forud for infusionen. Forbehandling var ikke påkrævet for patienter som modtog nab-paclitaxel. Dosis af carboplatin på AUC 6 (frem for AUC 5) er valgt, da Abraxane (nab-paclitaxel) er godkendt af EMA til behandling af NSCLC i kombination med carboplatin i en dosis på AUC 6 jf. det godkendte SPC. Der forventes ikke at være en klinisk forskel på dosering med AUC 6 vs. AUC 5.

Randomisering blev stratificeret efter PD-L1 ekspresion (PD-L1 tumor proportion score (TPS), $\geq 1\%$ vs. $<1\%$), valg af taxan (paclitaxel vs. nab-paclitaxel), og geografisk region (Østasien vs. resten af verden). Patienter i kemoterapi gruppen der fik progression dokumenteret ved blindet uafhængigt centralt radiologisk review, var tilladt at krydse over til behandling med pembrolizumab monoterapi i op til 35 serier jf. studieprotokollen. I KEYNOTE-407 indgik patienterne uafhængigt af PD-L1 ekspresion. KEYNOTE-407 havde præspecificeret som inklusionskriterie, at der skulle foreligge en tumorbiopsi fra patienten med henblik på at foretage PD-L1 analyse (i alt 98% af de inkluderede patienter fik analyseret PD-L1 ekspresion i KEYNOTE-407). PD-L1 analysen blev foretaget i et centralt laboratorium med PD-L1 IHC 22C3 pharmDx assay (Agilent) i formalin-fikserede tumor biopsier [3].

I KEYNOTE-407 var det co-primære endepunkt OS og PFS i ITT populationen, som blev vurderet ved centralt, uafhængigt radiologisk review ifølge 'Response Evaluation Criteria In Solid Tumors' (RECIST) version 1.1. Den kliniske studieprotokol for KEYNOTE-407 havde præspecificeret subgruppeanalyser af OS og PFS i tre PD-L1 TPS subgrupper ($\geq 50\%$, $\geq 1\%$ og $<50\%$, samt $<1\%$) bestemt med nominale 95% konfidensintervaller (CI). Det bør understreges, at KEYNOTE-407 studiet med en total sample size på 559 patienter (278 i pembrolizumab + kemoterapi gruppen og 281 patienter i kemoterapi gruppen) ikke var statistisk designet til at vise en signifikant effekt på overlevelse i PD-L1 subgrupper af pembrolizumab + kemoterapi vs. kemoterapi. KEYNOTE-407 studiet var kun designet med en sample size til at vise en statistisk signifikant effekt for pembrolizumab + kemoterapi vs. kemoterapi for OS og PFS i ITT populationen [3].

I KEYNOTE-407 blev patienterne randomiseret fra 19. august 2016 til 28. december 2017, og den statistiske analyseplan i den kliniske studieprotokol inkluderede to interimanalyser og en endelig dataanalyse (final analysis):

- Interimanalyse 1 var planlagt efter ~200 patienter havde ~28 ugers follow-up (svarende til minimum 4 tumor evalueringer per patient) til vurdering af tumorrespons.
- Interimanalyse 2 var planlagt efter 332 events for progression eller død. Interimanalyse 2 blev foretaget med data cut-off 3. april 2018 svarende til en median opfølgningstid på 7.8 måneder (range 0.1-19.1 måneder), hvor der var rapporteret 349 events for progression eller død samt 205 patienter som var døde [3]. Efter de statistisk signifikante resultater fra interimanalyse 2, blev alle patienter i kontrolarmen 'unblinded' og placebobehandling blev stoppet.
- Final analysis var planlagt efter 361 patienter var døde i studiet. Final analysis blev foretaget med data cut-off 9. maj 2019 svarende til en median opfølgningstid på 14.3 måneder (range 0.1-31.3 måneder), hvor der var rapporteret 469 events for progression eller død samt 365 patienter som var døde [5].

Data fra final analysis af KEYNOTE-407 inkluderer data med den længste opfølgningstid og vil indgå i de komparative analyser i denne ansøgning [5]. KEYNOTE-407 final analysis er ligeledes indsendt til EMA med positive opinion givet den 2. juli 2020 [6].

Ved data cut-off i final analysis af KEYNOTE-407, var 40 patienter (14.4%) i pembrolizumab + kemoterapi gruppen og 5 patienter (1.8%) i kemoterapi gruppen fortsat i behandling med den allokerede

studiemedicin. På tidspunktet for data cut-off var 110 patienter (39.6%) fortsat i live i pembrolizumab + kemoterapi gruppen sammenlignet med 84 patienter (29.9%) i kemoterapi gruppen [5].

5 Kliniske spørgsmål

5.1 Klinisk spørgsmål 1: Hvad er den kliniske merværdi af pembrolizumab i kombination med kemoterapi til patienter med uhelbredelig NSCLC med planocellulær histologi og PD-L1 $\geq 1\%$ og $< 50\%$ sammenlignet med platinbaseret kemoterapi?

5.1.1 Præsentation af relevante studier

Til besvarelse af klinisk spørgsmål 1 anmodes i protokollen om en sammenligning af pembrolizumab i kombination med kemoterapi overfor platinbaseret kemoterapi. MSD vurderer det relevant at anvende KEYNOTE-407 studiet til denne analyse fokuseret på subgruppen af patienter med PD-L1 ekspression $\geq 1\%$ og $< 50\%$ for hhv. pembrolizumab + kemoterapi vs. kemoterapi gruppen [5]. Baseline karakteristika af ITT populationen er inkluderet i tabel A2 i appendix.

Patientpopulationen i KEYNOTE-407 er ensartet fordelt på tværs af de to behandlingsgrupper med hensyn til baseline karakteristika med undtagelse af, at andelen af patienter med ECOG performance score 1 er lidt højere i pembrolizumab + kemoterapi armen (73.7%) sammenlignet med kontrolarmen (68.0%) [3]. Dette skønnes dog ikke at have betydning for den rapporterede behandlingseffekt eller være til fordel for pembrolizumab + kemoterapi gruppen. I KEYNOTE-407 indgik patienter uafhængigt af PD-L1 ekspression, og der foreligger PD-L1 status på i alt 97.5% af patienterne i pembrolizumab + kemoterapi gruppen sammenlignet med 98.2% af patienterne i kemoterapi gruppen [3]. Det mindre antal patienter som har ukendt PD-L1 status skyldtes et utilstrækkeligt antal tumorceller i vævsprøven til at kunne foretage PD-L1 analysen, og disse patienter blev ekskluderet fra OS og PFS analyser i PD-L1 subgrupper. Patienterne var ensartet fordelt på tværs af PD-L1 subgrupper i KEYNOTE-407 (Tabel 4).

Tabel 4. Baseline PD-L1 ekspression på tumorcellerne målt med PD-L1 IHC 22C3 assay [3].

KEYNOTE-407	PD-L1 $\geq 50\%$	PD-L1 $\geq 1\%$ og $< 50\%$	PD-L1 $< 1\%$
Pembrolizumab + kemoterapi (n=278)	26.3%	37.1%	34.2%
Kemoterapi (n=281)	26.0%	37.0%	35.2%

I KEYNOTE-407 var patienterne i kemoterapi gruppen tilladt at krydse over til pembrolizumab monoterapi ved radiologisk verificeret progression. I alt 49.1% af patienterne i kemoterapi gruppen i ITT populationen modtog efterfølgende immunterapi behandling (pembrolizumab monoterapi eller anden anti-PD-1/PD-L1 behandling) [5]. Denne overkrydsning er væsentlig at tage i betragtning for overlevelseskurven i kemoterapi gruppen, som også afspejler effekt af 2L immunterapi.

5.1.2 Resultater per studie

Resultater fra KEYNOTE-407 studiet er præsenteret i tabel A3 for ITT populationen og de to PD-L1 subgrupper (PD-L1 $\geq 1\%$ og $< 50\%$ samt PD-L1 $< 1\%$) jf. de to kliniske spørgsmål i Medicinrådets protokol. Kaplan-Meier kurven for OS for ITT populationen er indsat efter tabel A3, og Kaplan-Meier kurven for OS i de to PD-L1 subgrupper er inkluderet i de komparative analyser. Data i ITT populationen danner baggrund for EMA's vurdering og godkendelse af pembrolizumab i kombination med platinbaseret kemoterapi til 1L behandling af planocellulær metastatisk NSCLC hos voksne patienter uafhængigt af PD-L1 status [1,2].

Jf. Medicinrådets protokol ønskes data fra KEYNOTE-407 for effektmålene overlevelse, behandlingsophør grundet bivirkninger, PFS, grad 3-4 bivirkninger samt livskvalitet. Data for OS og PFS er rapporteret i PD-L1 subgrupper i KEYNOTE-407, hvorfor disse data indgår i de komparative analyser i denne ansøgning. For effektmålene behandlingsophør grundet bivirkninger, grad 3-4 bivirkninger samt livskvalitet er data alene rapporteret for ITT populationen i KEYNOTE-407. Livskvalitet og bivirkninger forventes ikke at være påvirket af PD-L1 ekspressionen. Dette er understøttet af en post-hoc opgørelse af 97 patienter fra KEYNOTE-001 studiet (pembrolizumab monoterapi til 1L eller 2L behandling af NSCLC), hvor bivirkninger var ensartet rapporteret for patienter med PD-L1 ekspression $< 1\%$ vs. $\geq 1\%$ [15]. Tilsvarende har Fagudvalget også tidligere accepteret, at ITT populationen kan anvendes til vurdering af data for bivirkninger, behandlingsophør grundet bivirkninger og livskvalitet [4].

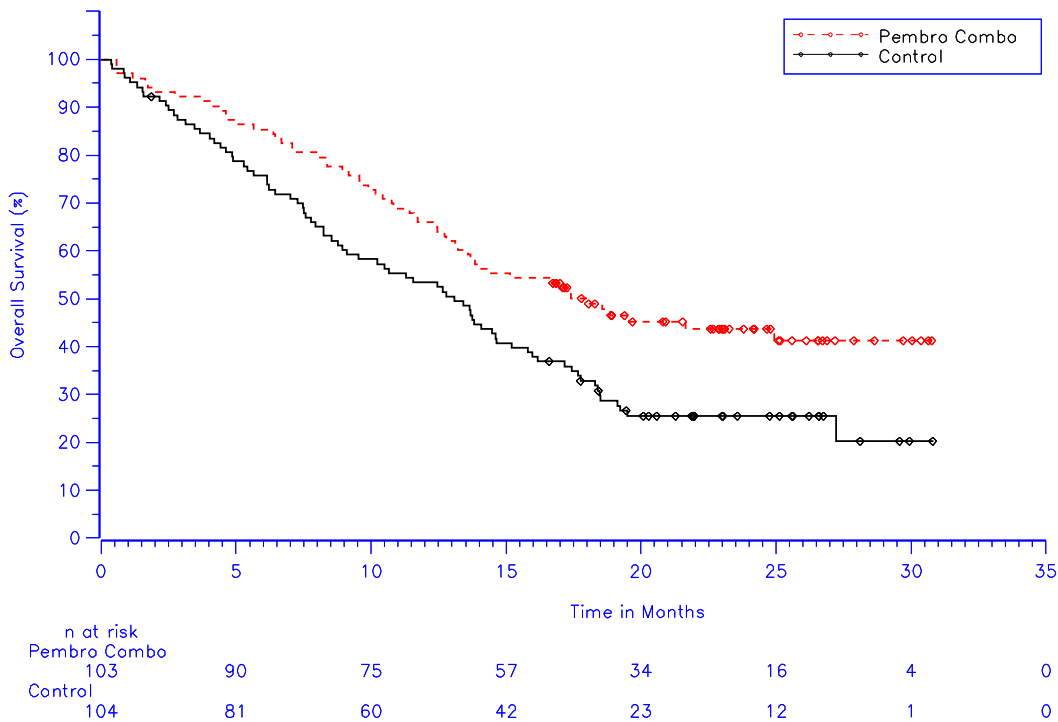
5.1.3 Komparative analyser

Resultater samt metodebeskrivelse per PICO fremgår af tabel A4a. De komparative analyser i klinisk spørgsmål 1 er en direkte statistisk komparativ analyse af pembrolizumab i kombination med kemoterapi sammenlignet med kemoterapi baseret på data fra final analysis i KEYNOTE-407 for subgruppen af patienter med PD-L1 $\geq 1\%$ og $< 50\%$ [5].

5.1.4 Overlevelse

Til analysen af overlevelse for subgruppen af patienter med PD-L1 $\geq 1\%$ og $< 50\%$ anvendes data fra KEYNOTE-407 final analysis med en median opfølgningstid på 14.3 måneder (range 0.1-31.3 måneder). I alt 103 patienter med PD-L1 $\geq 1\%$ og $< 50\%$ var randomiseret i pembrolizumab + kemoterapi gruppen og tilsvarende var 104 patienter randomiseret i kemoterapi gruppen [5].

I Medicinrådets protokol har fagudvalget valgt at tage udgangspunkt i de effektmål og mindste klinisk relevante forskelle, som indgik i Medicinrådets behandlingsvejledning for 1L behandling af uhelbredelig NSCLC for at muliggøre en evt. indplacering i behandlingsvejledningen. Det bør understreges, at i behandlingsvejledningen var mindste klinisk relevante forskel for overlevelse defineret ved forskel i median OS på 3 måneder og forskel i andel af patienter i live efter 12 og 18 måneder på 5% ARR [12,13]. I Medicinrådets protokol er det beskrevet, at Fagudvalget i vurderingsrapporten skal foretage en foreløbig indplacering i behandlingsvejledningen. Derfor bør vurdering af pembrolizumab i kombination med kemoterapi ske på samme grundlag for at muliggøre indplacering i behandlingsvejledningen, hvorfor denne ansøgning inkluderer data, der både rapporterer forskel i median OS og forskel i overlevelsesraten ved 12 og 18 måneder (tabel 5).

Resultat:


Database Cutoff Date: 09MAY2019

Kaplan-Meier kurve for overlevelse for subgruppen af patienter med PD-L1 $\geq 1\%$ og $< 50\%$ i KEYNOTE-407 for pembrolizumab + kemoterapi (rød kurve) vs. kemoterapi (sort kurve). Data cut-off 9. maj 2019 og median opfølgningstid 14.3 måneder (range 0.1-31.3) [6].

Tabel 5. Overlevelse i KEYNOTE-407 jf. Medicinrådets protokol for patienter med PD-L1 $\geq 1\%$ og $< 50\%$ [6].

	Median OS (95% CI)	Forskel i median OS	Mindste klinisk relevante forskel i Medicinrådets protokol	HR for OS (95% CI)
Pembrolizumab + kemoterapi (n=103)	18.0 mdr. (95% CI 13.6-NR)	4.9 mdr.	3 mdr.	0.59 (95% CI 0.42-0.84)
Kemoterapi (n=104)	13.1 mdr. (95% CI 9.1-15.2)			

	Forskel i OS-rate ved 12 mdr.	Forskel i OS-rate ved 18 mdr.	Mindste klinisk relevante forskel i Medicinrådets protokol
Pembrolizumab + kemoterapi (n=103) vs. Kemoterapi (n=104)	12.6% ARR (66.0% (95% CI 56.0-74.3) vs. 53.4% (95% CI 43.4-62.5))	17% ARR (50% vs. 33%)	5% ARR for OS ved 18 mdr.

KEYNOTE-407 studieprotokollen havde præspecificeret analyse af OS-raten ved 6, 9, 12 og 24 måneder [3]. OS-raten ved 18 måneder er aflæst på Kaplan-Meier kurven for hhv. pembrolizumab + kemoterapi vs. kemoterapi. De absolutte OS-rater for hhv. pembrolizumab + kemoterapi vs. kemoterapi er indsat i parentes [6].

Den mediane OS for pembrolizumab + kemoterapi gruppen er 18.0 måneder vs. 13.1 måneder i kemoterapi gruppen, svarende til en absolut forskel i den mediane overlevelse på 4.9 måneder til fordel for pembrolizumab + kemoterapi gruppen [6]. Andelen af patienter i live ved 18 måneder er 50% i pembrolizumab + kemoterapi gruppen sammenlignet med 33% i kemoterapi gruppen, svarende til en absolut forskel på 17% til fordel for pembrolizumab + kemoterapi gruppen [6]. På Kaplan-Meier kurven for OS adskiller de to behandlingsarme sig tidligt i behandlingsforløbet, hvilket understreger den hurtigt indsættende effekt af pembrolizumab + kemoterapi. De absolutte effektforskelle for pembrolizumab + kemoterapi vs. kemoterapi viser dermed en markant højere klinisk effekt sammenlignet med den mindste klinisk relevante forskel defineret i Medicinrådets protokol:

- Forskel i median OS på 4.9 måneder overstiger den mindste klinisk relevante forskel på 3 måneder
- 17% ARR i OS-raten ved 18 måneder er over det tredobbelte af den mindste klinisk relevante forskel på 5% ARR. Pembrolizumab i kombination med kemoterapi løfter dermed den langvarige overlevelseshastighed markant sammenlignet med kemoterapi

Jf. Medicinrådets metodehåndbog er beregninger af konfidensintervaller for forskelle i absolutte effektmål (f.eks. median overlevelse) ikke veldefinerede. Der kan derfor ikke foretages en foreløbig kategorisering af merværdi jf. væsentlighedskriterierne, men den klinisk betydningsfulde forskel i median OS og OS-raten ved 12 måneder indikerer en foreløbig klinisk merværdi af ukendt størrelse.

Det relative effektmål for overlevelse er statistisk signifikant for pembrolizumab + kemoterapi vs. kemoterapi med et HR for overlevelse på 0.59 (95% CI 0.42-0.84) [5,6]. Jf. Medicinrådets væsentlighedskriterier indikerer det øvre 95% konfidensinterval en stor merværdi for overlevelse.

Der ses dermed en betydningsfuld og klinisk relevant overlevelseshastighed hos patienter med PD-L1 ekspression $\geq 1\%$ og $< 50\%$ for pembrolizumab i kombination med kemoterapi dokumenteret både ved forbedret median overlevelse og forbedret overlevelse ved 12 og 18 måneder, som begge overstiger Medicinrådets mindste klinisk relevante forskel, og HR for overlevelse er statistisk signifikant. Samlet set indikerer de absolutte og relative effektmål for overlevelse en stor klinisk merværdi af pembrolizumab i kombination med kemoterapi hos patienter med PD-L1 ekspression $\geq 1\%$ og $< 50\%$ jf. Medicinrådets væsentlighedskriterier.

Det bør endvidere understreges, at overlevelseshastigheden af pembrolizumab + kemoterapi i KEYNOTE-407 opnås til trods for, at en stor andel af patienterne i kemoterapi gruppen krydsede over til efterfølgende immunterapi behandling. Overlevelse i kemoterapi gruppen i studiet afspejler derfor også effekt af 2L immunterapi [5].

5.1.5 Behandlingsophør grundet bivirkninger

Behandlingsophør grundet bivirkninger er kun rapporteret for ITT populationen i KEYNOTE-407. Nedenfor er beskrevet data for ITT populationen fra KEYNOTE-407 final analysis med en median opfølgningstid på 14.3 måneder (range 0.1-31.3 måneder) [5].

Resultat:

Table 6. Behandlingsophør grundet bivirkninger i KEYNOTE-407 jf. Medicinrådets protokol [5]:

	Median behandlings- længde	Behandlingsophør grundet bivirkninger af 1 eller flere behandlinger*	Forskel i behandlingsophør grundet bivirkninger (95% CI)	Mindste klinisk relevante forskel i Medicinrådets protokol	RR (95% CI)
Pembrolizumab + kemoterapi (n=278)	7.1 måneder (range 0.1-26.3)	27.3%	14.1% absolute risk (95% CI 7.6-20.7)	5% ARR	2.07 (95% CI 1.45-2.95)
Kemoterapi (n=280)	4.6 måneder (range 0.1-24.1)	13.2%			

*pembrolizumab/placebo og/eller carboplatin og/eller paclitaxel/nab-paclitaxel.

I pembrolizumab + kemoterapi gruppen ophørte 27.3% af patienterne en eller flere behandlinger som følge af bivirkning(er) sammenlignet med 13.2% i kemoterapi gruppen [5]. Dette giver en absolute risk på 14.1% (95% CI 7.6-20.7) til fordel for kemoterapi gruppen. Relativ risiko (RR) for behandlingsophør grundet bivirkninger imellem de to behandlingsgrupper er 2.07 (95% CI 1.45-2.95).

Der er uoverensstemmelse i forhold til PICO mellem protokollen og KEYNOTE-407 studiet, som påvirker estimatet for behandlingsophør grundet bivirkninger. Ovenstående data i KEYNOTE-407 er ikke en fuldstændig afspejling af behandlingsophør, da behandlingsophør grundet bivirkninger er rapporteret som ophør af en eller flere behandlinger (dvs. ophør af pembrolizumab/placebo og/eller carboplatin og/eller paclitaxel/nab-paclitaxel) [5]. Dermed kan patienter i pembrolizumab + kemoterapi gruppen fortsat være i behandling med pembrolizumab, men have ophørt behandling med carboplatin eller taxan behandling.

På grund af uoverensstemmelse i forhold til PICO mellem protokollen og KEYNOTE-407 studiet, bør data for behandlingsophør grundet bivirkninger vurderes ved narrativ beskrivelse frem for statistisk vurdering. Følgende tre årsager resulterer i usikkerhed i estimatet af merværdi for behandlingsophør grundet bivirkninger:

1. Effektmålet behandlingsophør grundet bivirkninger overestimerer andelen af patienter med behandlingsophør:

- a. Patienter kan fortsat være i behandling med pembrolizumab, men have behandlingsophør af carboplatin og/eller taxan behandling, da KEYNOTE-407 studiet rapporterer behandlingsophør grundet bivirkninger som ophør af en eller flere behandlinger [5]. Dette forhold er væsentligt at tage i betragtning ved vurdering af data for behandlingsophør grundet bivirkninger.
- b. En større andel af patienterne kan fastholdes i pembrolizumab + kemoterapi behandling sammenlignet med kemoterapi behandling i KEYNOTE-407. Ved data cut-off 9. maj 2019 var 14.4% af patienterne fortsat i behandling i pembrolizumab + kemoterapi gruppen vs. 1.8% i kemoterapi gruppen [5]. Dette er til fordel for patienterne, at de kan fastholdes længere i en effektiv 1L behandling. Samtidig er det klinisk relevant, at en større andel af patienterne er i live i pembrolizumab + kemoterapi gruppen sammenlignet med kemoterapi gruppen.

2. Højere andel af behandlingsophør grundet bivirkninger i pembrolizumab + kemoterapi gruppen kan tilskrives længere gennemsnitlig behandlingstid:

- a. Patienter i pembrolizumab + kemoterapi gruppen havde en længere median behandlingstid (7.1 måneder (range 0.1-26.3)) sammenlignet med kemoterapi gruppen (4.6 måneder (range 0.1-24.1)), hvorfor flere behandlingsophør kan rapporteres i pembrolizumab + kemoterapi gruppen [5].
- b. Efter de signifikante resultater fra interimanalyse 2 i KEYNOTE-407 [3], blev patienter i kemoterapi gruppen 'unblinded' og placebo-behandling stoppet. Dvs. der kan være bias i data for behandlingsophør, da patienterne grundet etiske hensyn ikke længere er blindede i studiet.

3. Effektmål for toksicitet afspejles bedre af 'grad 3-4 bivirkninger' end 'behandlingsophør grundet bivirkninger':

- a. Effektmålet behandlingsophør grundet bivirkninger overlapper med effektmålet grad 3-4 bivirkninger, da alvorlige bivirkninger (grad 3-4) i højere grad fører til behandlingsophør, hvorfor der er stort overlap i patienter, der rapporteres både for alvorlige bivirkninger og behandlingsophør.
- b. Grad 3-4 bivirkninger afspejler total incidens af alvorlige bivirkninger, som bør være et klinisk mere relevant effektmål til vurdering af den kliniske merværdi for toksicitet end behandlingsophør grundet bivirkninger.

Ovenstående kliniske og patientrelaterede faktorer bør tages i betragtning ved vurdering af data for behandlingsophør grundet bivirkninger i KEYNOTE-407. Behandlingsophør grundet bivirkninger bør ikke vurderes statistisk, men i stedet vurderes ved narrativ beskrivelse. Pga. overestimering af behandlingsophør grundet bivirkninger i pembrolizumab + kemoterapi gruppen, er der usikkerhed om estimatet, hvis data alene vurderes statistisk, hvorfor den kliniske merværdi for behandlingsophør grundet bivirkninger ikke kan kategoriseres.

Endvidere kan pembrolizumab behandling (eller anden anti-PD-1/PD-L1 behandling) inducere langvarige behandlingsresponser grundet den immunaktiverende virkningsmekanisme, som vedvarer selv efter behandlingsophør grundet bivirkninger, bla. understøttet af følgende publicerede studier:

- Et studie med 19 NSCLC patienter som stoppede anti-PD-1/PD-L1 behandling grundet bivirkninger, har dokumenteret en vedvarende effekt efter behandlingsophør grundet immun-relaterede bivirkninger. Efter behandlingsophør var den mediane PFS 5.6 måneder, og hos patienter som havde respons ved behandlingsophøret var den median PFS ikke nået endnu [16].
- Et studie med 19 patienter med renalcellecarcinom, som stoppede anti-PD-1/PD-L1 behandling grundet immun-relaterede bivirkninger, har rapporteret en vedvarende behandlingseffekt med en median tid til progression efter behandlingsophør på 18.4 måneder (95% CI 4.7-54.3) estimeret ved Kaplan-Meier [17].

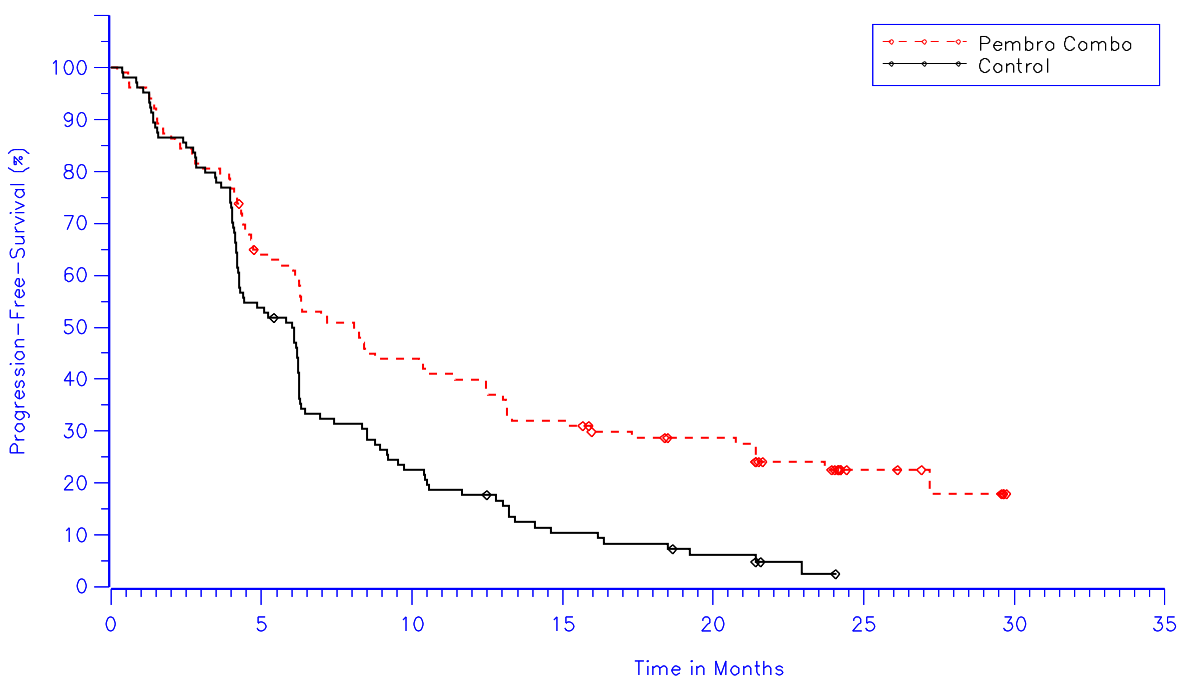
5.1.6 Progressionsfri overlevelse (PFS)

Til analysen af PFS for subgruppen af patienter med PD-L1 $\geq 1\%$ og $< 50\%$ anvendes data fra KEYNOTE-407 final analysis med en median opfølgningstid på 14.3 måneder (range 0.1-31.3 måneder). I alt 103 patienter

med PD-L1 $\geq 1\%$ og $< 50\%$ var randomiseret i pembrolizumab + kemoterapi gruppen og tilsvarende var 104 patienter randomiseret i kemoterapi gruppen [5].

I Medicinrådets protokol har fagudvalget valgt at tage udgangspunkt i de effektmål og mindste klinisk relevante forskelle, som indgik i Medicinrådets behandlingsvejledning for 1L behandling af uheldelig NSCLC for at muliggøre en evt. indplacering i behandlingsvejledningen. Det bør understreges, at i behandlingsvejledningen var mindste klinisk relevante forskel for PFS defineret ved forskel i median PFS på 3 måneder og forskel i andel af patienter i live efter 12 og 18 måneder på 5% ARR [12,13]. I Medicinrådets protokol er det beskrevet, at Fagudvalget i vurderingsrapporten skal foretage en foreløbig indplacering i behandlingsvejledningen. Derfor bør vurdering af pembrolizumab i kombination med kemoterapi ske på samme grundlag for at muliggøre indplacering i behandlingsvejledningen, hvorfor denne ansøgning inkluderer data, der både rapporterer forskel i median PFS og forskel i PFS-raten ved 12 og 18 måneder (tabel 7).

Resultat:



n at risk	0	5	10	15	20	25	30	35
Pembro Combo	103	64	44	32	24	7	0	0
Control	104	56	23	10	5	0	0	0

Database Cutoff Date: 09MAY2019
 Source: [MK3475-KN407: adam-ads1; adtte]

Kaplan-Meier kurve for PFS for subgruppen af patienter med PD-L1 $\geq 1\%$ og $< 50\%$ i KEYNOTE-407 for pembrolizumab + kemoterapi (rød kurve) vs. kemoterapi (sort kurve). Data cut-off 9. maj 2019 og median opfølgningstid 14.3 måneder (0.1-31.3) [18].

Tabel 7. PFS i KEYNOTE-407 jf. Medicinrådets protokol for patienter med PD-L1 $\geq 1\%$ og $< 50\%$ [6,18]:

	Median PFS (95% CI)	Forskel i median PFS	Mindste klinisk relevante forskel i Medicinrådets protokol	HR for PFS (95% CI)
Pembrolizumab + kemoterapi (n=103)	8.1 mdr. (95% CI 6.1-11.4)	2.1 mdr.	3 mdr.	0.52 (95% CI 0.38-0.71)
Kemoterapi (n=104)	6.0 mdr. (95% CI 4.2-6.2)			

	Forskel i PFS-rate ved 12 mdr.	Forskel i PFS-rate ved 18 mdr.	Mindste kliniske relevante forskel i Medicinrådets protokol*
Pembrolizumab + kemoterapi (n=103) vs. Kemoterapi (n=104)	22.4% ARR (40.0% (95% CI 30.4-49.3) vs. 17.6% (95% CI 11.0-25.6))	22% ARR (30% vs. 8%)	5% ARR ved 18 måneder

KEYNOTE-407 studieprotokollen havde præspecificeret analyse af PFS-raten ved 6, 9, 12 og 24 måneder [3]. PFS-raten ved 18 måneder er aflæst på Kaplan-Meier kurven for hhv. pembrolizumab + kemoterapi vs. kemoterapi. De absolutte PFS-rater for hhv. pembrolizumab + kemoterapi vs. kemoterapi er indsat i parentes [18]. *PFS-raten ved 12 og 18 måneder er inkluderet som effektmål i Medicinrådets behandlingsvejledning for 1L behandling af NSCLC [12,13].

Den mediane PFS for pembrolizumab + kemoterapi er 8.1 måneder vs. 6.0 måneder i kemoterapi gruppen svarende til en absolut forskel i den mediane PFS på 2.1 måneder til fordel for pembrolizumab + kemoterapi gruppen [18]. HR for PFS for pembrolizumab + kemoterapi vs. kemoterapi er 0.52 (95% CI 0.38-0.71), hvilket er statistisk signifikant [6].

For den langvarige behandlingseffekt er PFS-raten ved 18 måneder 30% i pembrolizumab + kemoterapi gruppen vs. 8% i kemoterapi gruppen svarende til en absolut forskel på 22% til fordel for pembrolizumab + kemoterapi gruppen [18]. PFS-raten ved både 12 og 18 måneder overstiger langt den mindste kliniske relevante forskel på 5% ARR jf. Medicinrådets behandlingsvejledning for 1L NSCLC [12]. Det er klinisk betydningsfuldt, at patienterne kan være progressionsfrie så længe i pembrolizumab + kemoterapi gruppen, hvilket understreger den vedvarende behandlingseffekt for PFS.

Den forbedrede PFS-rate ved både 12 og 18 måneder for pembrolizumab + kemoterapi sammenlignet med kemoterapi gruppen afspejler patienter med langvarig PFS repræsenteret ved halen/plateau af PFS kurven. PFS-raten frem for den mediane PFS afspejler således den langvarige og klinisk relevante behandlingseffekt, hvor pembrolizumab + kemoterapi løfter andelen af patienter som er progressions-fri og i live sammenlignet med kemoterapi. Derfor bør den absolutte effektforskel for PFS-raten ved 12 og 18 måneder vægtes ved vurdering af den kliniske merværdi for PFS. Vurderes alene forskel i medianværdi, vil den langsigtede merværdi af PFS for pembrolizumab kombinationsbehandling ikke blive taget i betragtning [19,20].

De absolutte og relative effektmål for PFS med en klinisk relevant forskel i PFS-raten ved 12 og 18 måneder samt statistisk signifikant HR på 0.52 (95% CI 0.38-0.71) indikerer en stor klinisk merværdi af pembrolizumab i kombination med kemoterapi hos patienter med PD-L1 ekspression $\geq 1\%$ og $< 50\%$ jf. Medicinrådets væsentlighedskriterier.

Det er relevant at understrege, at PFS kan være vanskeligt at anvende som effektmål for pembrolizumab behandling, da det kan underestimere den kliniske merværdi:

1. **Atypiske og sene responsmønstre:** Pembrolizumab (og anden anti-PD-1/PD-L1 behandling) kan inducere atypiske og sene responsmønstre der ikke nødvendigvis afspejles af PFS ved konventionel RECIST 1.1 kriterier, men som alligevel fører til langvarig overlevelse i en subgruppe af patienter illustreret ved et plateau i Kaplan-Meier kurven [19,20]. Dette er i modsætning til effekten af platinbaseret kemoterapi i NSCLC, som inducerer kortvarige forbedringer af PFS ved RECIST 1.1 grundet hurtigt tumorsvind, men det resulterer ikke i langvarig overlevelse [21].
2. **Langvarig overlevelse:** KEYNOTE-407 underbygger, at de absolutte effektdata for median PFS underestimerer merværdien af pembrolizumab + kemoterapi behandling, da en større andel af patienterne oplever langvarig overlevelse sammenlignet med kemoterapi behandling; hhv. 12.6% og 17% flere patienter var i live ved 12 og 18 måneder i pembrolizumab + kemoterapi gruppen sammenlignet med kemoterapi gruppen hos patienter med PD-L1 ekspresion $\geq 1\%$ og $< 50\%$ [6]. Grundet de forskelligartede responsmønstre under pembrolizumab behandling, bør der derfor lægges klinisk vægt på den markant forlængede levetid fremfor effekten målt ved PFS, da overlevelse er det klinisk mest relevante effektmål for onkologisk behandling af NSCLC [12].
3. **Symptomlindring afspejles af responsraten:** I planocellulær NSCLC hvor symptombyrden kan være høj, er hurtig symptomlindring klinisk relevant, men dette afspejles ikke nødvendigvis af PFS, da det både rapporterer sygdomsprogression og død. Symptomlindring afspejles i højere grad af responsraten, hvorfor der kan være uoverensstemmelse i protokollen, hvis PFS som effektmål betragtes som et mål for mindre symptombyrde. Det kan hertil tilføjes, at responsraten hos patienter med PD-L1 $\geq 1\%$ og $< 50\%$ var 55.3% (95% CI 45.2-65.1) i pembrolizumab + kemoterapi gruppen sammenlignet med 42.3% (95% CI 32.7-52.4) i kemoterapi gruppen, hvilket understreger den hurtige og symptomlindrende effekt af pembrolizumab kombinationsbehandling [18].

5.1.7 Progressionsfri overlevelse 2 (PFS2) - overkrydsning fra kemoterapi til efterfølgende immunterapi

Jf. Medicinrådets protokol har fagudvalget efterspurgt separat opgørelse for de patienter, der krydsede over fra kontrolarmen til immunterapi som 2L behandling.

I KEYNOTE-407 studieprotokollen var PFS2 et præspecificeret eksplorativt endepunkt. PFS2 er defineret som tid fra randomisering til objektivt vurderet tumor progression på næste linie af behandling (inklusive anti-PD-1/PD-L1 behandling) eller død uanset årsag [5]. PFS2 som endepunkt er anbefalet af EMA til at vurdere effekt af vedligeholdelsesbehandling og betydning for efterfølgende behandlingslinier [22].

På baggrund af PFS2 analysen i KEYNOTE-407 kan det konkluderes [5]:

- Behandlingseffekten af pembrolizumab + kemoterapi er signifikant bedre end behandling med kemoterapi efterfulgt af 2L anti-PD-1/PD-L1 behandling.
- Behandling med pembrolizumab + kemoterapi i 1L øger behandlingseffekten i 2L med kemoterapi eller andre behandlinger

I KEYNOTE-407 modtog 114 ud af 281 patienter i kemoterapi gruppen (ITT populationen) efterfølgende pembrolizumab monoterapi, og yderligere 24 patienter modtog anden anti-PD-1/PD-L1 behandling udenfor

studiet. Dvs. i alt modtog 138 ud af 281 patienterne (49.1%) i kemoterapi gruppen efterfølgende behandling med anti-PD-1/PD-L1 immunterapi [5]. 2L immunterapi behandling i kemoterapi gruppen var ensartet fordelt i PD-L1 subgrupperne (50.0% cross-over i PD-L1 \geq 1% og <50% og 49.5% cross-over i PD-L1 <1%) [18]. Til sammenligning modtog 32% af patienterne i ITT populationen i pembrolizumab + kemoterapi gruppen efterfølgende behandling i form af kemoterapi [5].

Behandlingseffekten af pembrolizumab i kombination med kemoterapi i 1L planocellulær NSCLC var signifikant bedre end behandling med kemoterapi efterfulgt af 2L behandling. Dette er underbygget af PFS2 analysen i KEYNOTE-407 i ITT populationen, som viser et statistisk signifikant HR for PFS2 på 0.59 (95% CI 0.49-0.72) svarende til en reduktion i risikoen for progression eller død efter 2L behandling på 41% for pembrolizumab + kemoterapi gruppen sammenlignet med kemoterapi efterfulgt af 2L behandling [5]. PFS2 var ligeledes statistisk signifikant for pembrolizumab + kemoterapi i PD-L1 subgrupperne (Tabel 8).

Tabel 8. HR for PFS2 i ITT populationen og PD-L1 subgrupper i KEYNOTE-407 [5,18].

HR PFS2* (95% CI)		
ITT population	PD-L1 \geq 1% og <50%	PD-L1 <1%
0.59 (95% CI 0.49-0.72)	0.51 (95% CI 0.37-0.72)	0.61 (95% CI 0.44-0.85)

*Tid fra randomisering til objektivt vurderet progression eller død efter 2L behandling.

I ITT populationen var den mediane PFS2 13.8 måneder (95% CI 12.2-15.9) i pembrolizumab + kemoterapi gruppen vs. 9.1 måneder (95% CI 8.2-10.2) i kemoterapi gruppen. Dvs. patienter behandlet med pembrolizumab + kemoterapi oplever en længere progressionsfri periode på median 4.7 måneder sammenlignet med kemoterapi gruppen [5]. Behandling med pembrolizumab + kemoterapi antyder således en positiv påvirkning af 2L behandling med en forlænget tid til progression efter 2L behandling underbygget af det observerede plateau i 'halen' af PFS2 kurven for pembrolizumab + kemoterapi gruppen. Dette er i modsætning til PFS2 kurven i kemoterapi gruppen, som har modtaget efterfølgende behandling, hvor der ses tidligere sygdomsprogression efter 2L behandling, og plateauet af PFS2 'halen' er væsentlig lavere end for pembrolizumab + kemoterapi gruppen [5]. Grundet Copyright er der ikke inkluderet en kopi af Kaplan-Meier kurven for PFS2 fra KEYNOTE-407, men denne er inkluderet i reference [5].

Hos de 114 patienter i kemoterapi gruppen, som krydsede over til pembrolizumab monoterapi i KEYNOTE-407 var den mediane overlevelse 8.3 måneder (95% CI 6.4-11.3) [18]. Dette er sammenligneligt med CheckMate-017 og OAK studierne, som har dokumenteret en median overlevelse på hhv. 9.2 måneder for nivolumab [23] og 8.9 måneder for atezolizumab [24] som 2L behandling i planocellulær NSCLC. Til sammenligning viser pembrolizumab behandling i kombination med kemoterapi en signifikant længere median overlevelse på 17.1 måneder (95% CI 14.4-19.9) i ITT populationen i KEYNOTE-407 [5]. Disse data indikerer, at 1L behandling med pembrolizumab i kombination med kemoterapi har en markant bedre effekt på overlevelsen end nuværende standardbehandling i Danmark, som er platinbaseret kemoterapi efterfulgt af 2L behandling med anti-PD-1/PD-L1 immunterapi uanset PD-L1 udtryk. Samlet set indikerer data fra KEYNOTE-407, at der kan opnås en ca. 2-fold længere median overlevelse med pembrolizumab kombinationsbehandling sammenlignet med nuværende standardbehandling i planocellulær NSCLC.

Tabel 9. Median OS i KEYNOTE-407 for ITT populationen behandlet med pembrolizumab + kemoterapi [5] samt median OS for patienter i kemoterapi gruppen i KEYNOTE-407 som krydsede over til pembrolizumab monoterapi [18]. Endvidere er median OS for 2L behandling i planocellulær NSCLC med nivolumab [23] og atezolizumab [24] anført.

Median OS KEYNOTE 407 ITT population	Median OS 2L behandling KEYNOTE-407	Median OS 2L planocellulær NSCLC	
Pembrolizumab + kemoterapi (n=278)	Patienter i kemoterapi gruppen som krydsede over til pembrolizumab monoterapi (n=114)	Nivolumab, CheckMate-017 (n=135)	Atezolizumab, OAK (n=112)
17.1 måneder (95% CI 14.4-19.9)	8.3 måneder (95% CI 6.4-11.3).	9.2 måneder (95% CI 7.3-13.3)	8.9 måneder (95% CI 7.4-12.8)

Det er endvidere væsentligt at understrege, at i klinisk praksis når en stor andel af patienterne med planocellulær NSCLC ikke frem til 2L behandling (>30% modtager kun 1L behandling) pga. udbredt sygdom og/eller forværring i almen tilstand (performance status) [9]. Det er også underbygget af data fra KEYNOTE-407, hvor 83 patienter i kemoterapigruppen ikke modtog yderligere behandling til trods for, at overkrydsning til pembrolizumab monoterapi var tilladt i studiedesignet [5]. Dette understreger planocellulær NSCLC som en hurtigt fremadskridende sygdom, og det store frafald af patienter fra 1L til 2L behandling er væsentligt at tage i betragtning for at tilbyde den mest effektive behandlingsmulighed i 1L. Pembrolizumab kombinationsbehandling i 1L planocellulær NSCLC giver dermed mulighed for, at en større andel af patienterne kan modtage den mest effektive 1L behandling med størst mulighed for forlænget levetid.

5.1.8 All-cause grad 3-4 bivirkninger

I KEYNOTE-407 blev bivirkninger rapporteret som all-cause grad 3-5 bivirkninger i ITT populationen [3]. All-cause bivirkninger afspejler samtlige rapporterede bivirkninger uafhængigt af om de har evt. sammenhæng eller relation til en af behandlingerne givet i studiet. Nedenfor er beskrevet data for ITT populationen fra KEYNOTE-407 final analysis med median opfølgningstid på 14.3 måneder (range 0.1-31.3 måneder) [5].

Resultat:

Tabel 10. All-cause grad 3-4 bivirkninger i KEYNOTE-407 jf. Medicinrådets protokol [5].

	Median behandlings- længde	All-cause grad 3-4 bivirkninger	Forskel i all-cause grad 3-4 bivirkninger (95% CI)	Mindste klinisk relevante forskel i Medicinrådets protokol	RR (95% CI)
Pembrolizumab + kemoterapi (n=278)	7.1 måneder (range 0.1–26.3)	62.95%	0.09% absolute risk (95% CI -7.9 til 8.1)	5% ARR	1.00 (95% CI 0.88-1.14)
Kemoterapi (n=280)	4.6 måneder (range 0.1–24.1)	62.86%			

62.95% af patienterne (175 ud af 278 patienter) i pembrolizumab + kemoterapi gruppen oplevede grad 3-4 bivirkning(er) sammenlignet med 62.86% i kemoterapi gruppen (176 ud af 280 patienter) [5]. Dette svarer til en absolute risk på 0.09% (95% CI -7.9 til 8.1). Punkttestimatet er mindre end den mindste klinisk relevante forskel på 5% ARR, og konfidensintervallet rummer både positive og negative værdier. Den foreløbige merværdi for absolutte effektmål kan ikke kategoriseres baseret på Medicinrådets væsentlighedskriterier. RR imellem de to behandlingsgrupper er 1.00 (95% CI 0.88-1.14). Samlet set indikerer de absolutte og relative effektforskel ingen statistisk signifikant forskel imellem pembrolizumab + kemoterapi vs. kemoterapi gruppen for effektmålet grad 3-4 bivirkninger. Både den foreløbige merværdi og den samlede kliniske merværdi kan ikke kategoriseres jf. Medicinrådets væsentlighedskriterier for alvorlige symptomer og bivirkninger.

Det sammenlignelige niveau af all-cause grad 3-4 bivirkninger i KEYNOTE-407 i de to behandlingsgrupper i både interimanalyse 2 (61.51% for pembrolizumab + kemoterapi vs. 61.79% for kemoterapi) [3] og final analysis (62.95% for pembrolizumab + kemoterapi vs. 62.86% for kemoterapi) [5] understreger, at pembrolizumab + kemoterapi ikke øger andelen af alvorlige bivirkninger sammenlignet med kemoterapi. Dette er betydningsfulde data set i betragtning af den øgede behandlingstid i pembrolizumab + kemoterapi gruppen (median 7.1 måneder (range (0.1-26.3)) sammenlignet med kemoterapi gruppen (median 4.6 måneder (range 0.1-24.1)) [5]. Bekymringen beskrevet i Medicinrådets protokol om flere og alvorlige bivirkninger ved tillæg af pembrolizumab til kemoterapi ses dermed ikke i data fra KEYNOTE-407.

5.1.9 Kvalitativ gennemgang af bivirkninger

I dette afsnit foretages en kvalitativ gennemgang af alvorlige bivirkninger i KEYNOTE-407 studiet baseret på final analysis med median opfølgningstid på 14.3 måneder (range 0.1-31.3 måneder) [5]. I KEYNOTE-407 blev alvorlige bivirkninger rapporteret som all-cause grad 3-5 bivirkninger. Det bør bemærkes, at behandlingstiden var længere i pembrolizumab + kemoterapi gruppen (median 7.1 måneder (range 0.1-26.3) sammenlignet med kemoterapi gruppen (median 4.6 måneder (range 0.1-24.1)), hvorfor bivirkninger blev rapporteret over en længere tidsperiode for pembrolizumab + kemoterapi gruppen sammenlignet med kemoterapi gruppen [5].

Bivirkningsprofilen af pembrolizumab i kombination med kemoterapi i final analysis af KEYNOTE-407 studiet var konsistent med interimanalyse 2 [3,5,6]:

- I final analysis med median opfølgningstid på 14.3 måneder oplevede 74.1% af patienterne i pembrolizumab + kemoterapi gruppen en grad 3-5 bivirkning sammenlignet med 69.8% af patienterne i interimanalyse 2 med en median opfølgningstid på 7.8 måneder.
- Bivirkningerne var håndterbare og konsistente med de allerede kendte bivirkninger af henholdsvis pembrolizumab, carboplatin og paclitaxel/nab-paclitaxel.
- Tillæg af pembrolizumab til kemoterapi øgede ikke incidensen af kemoterapi-inducerede toksiciteter (feks. hæmatologiske bivirkninger).
- Incidensen af immun-relaterede bivirkninger under pembrolizumab behandling var konsistent med data fra tidligere NSCLC studier, og incidensen var ikke øget, når pembrolizumab blev givet i kombination med kemoterapi.

Der var en sammenlignelig incidens af grad 3-5 bivirkninger i final analysis af KEYNOTE-407 i de to behandlingsgrupper på hhv. 74.1% i pembrolizumab + kemoterapi gruppen og 69.6% i kemoterapi gruppen, også set i betragtning af den længere behandlingstid i pembrolizumab + kemoterapi gruppen [5]. De

hyppigst rapporterede grad 3-5 bivirkninger i KEYNOTE-407 var neutropeni og anæmi, som typisk er forbundet med kemoterapi behandling i NSCLC. Neutropeni blev rapporteret hos 23.0% af patienterne i pembrolizumab + kemoterapi gruppen og 24.6% af patienterne i kemoterapi gruppen. Anæmi blev rapporteret hos 15.8% af patienterne i pembrolizumab + kemoterapi gruppen og 20.7% af patienterne i kemoterapi gruppen [5]. Tabel 11 opsummerer de hyppigste all-cause grad 3-5 bivirkninger rapporteret i de to behandlingsgrupper.

Tabel 11. All-cause grad 3-5 bivirkninger i KEYNOTE-407 ved median opfølgningstid på 14.3 måneder [5].

Event	Pembrolizumab + chemotherapy n=278	Placebo + chemotherapy n=280
	Grade 3-5, n (%)	Grade 3-5, n (%)
Experienced ≥1 grade 3-5 adverse event	206 (74.1%)	195 (69.6%)
Grade 3-5 adverse events occurring in ≥0.5% of patients in either group		
Neutropenia	64 (23.0%)	69 (24.6%)
Anaemia	44 (15.8%)	58 (20.7%)
Thrombocytopenia	23 (8.3%)	19 (6.8%)
Fatigue	13 (4.7%)	12 (4.3%)
Diarrhea	12 (4.3%)	7 (2.5%)
Decreased appetite	7 (2.5%)	4 (1.4%)
Asthenia	6 (2.2%)	12 (4.3%)
Arthralgia	6 (2.2%)	2 (0.7%)
Dyspnea	5 (1.8%)	3 (1.1%)
Peripheral neuropathy	3 (1.1%)	2 (0.7%)
Nausea	4 (1.4%)	3 (1.1%)
Constipation	2 (0.7%)	3 (1.1%)
Cough	2 (0.7%)	3 (1.1%)
Rash	2 (0.7%)	0

Bivirkninger som adskiller sig imellem de to behandlingsgrupper er immun-relaterede bivirkninger. Det er velkendt fra tidligere kliniske studier samt klinisk erfaring med pembrolizumab, at immun-relaterede bivirkninger kan forekomme grundet pembrolizumab's immunaktiverende virkningsmekanisme. Samlet set udviklede 13% af patienterne (37 ud af 278 patienter) i pembrolizumab + kemoterapi gruppen grad 3-5 immun-relaterede bivirkninger i KEYNOTE-407 sammenlignet med 3% af patienterne i kemoterapi gruppen [5]. Tabel 12 opsummerer grad 3-5 immun-relaterede bivirkninger rapporteret i KEYNOTE-407 final analysis. Disse data er sammenlignelige med andre studier med pembrolizumab behandling i NSCLC [25-28].

Forekomsten af grad 3-5 immun-relaterede bivirkninger under pembrolizumab + kemoterapi behandling i KEYNOTE-407 var ikke væsentligt øget i final analysis sammenlignet med interimanalyse 2 set i betragtning af den øgede behandlingstid og længere opfølgningstid i final analysis. I interimanalyse 2 oplevede 10.8% af patienterne grad 3-5 immun-relaterede bivirkninger i pembrolizumab + kemoterapi gruppen [3] sammenlignet med 13% af patienterne i pembrolizumab + kemoterapi gruppen i final analysis [5].

Tabel 12. Grad 3-5 immun-relaterede bivirkninger i KEYNOTE-407 ved median opfølgningstid på 14.3 måneder [5].

Event	Pembrolizumab + chemotherapy n=278	Placebo + chemotherapy n=280
	Grade 3-5, n (%)	Grade 3-5, n (%)
Immune-related adverse events⁵	37 (13.0%)	9 (3.0%)
Hypothyroidism	1 (0.4%)	0 (0)
Hyperthyroidism	1 (0.4%)	0 (0)
Pneumonitis	9 (3.2%)	3 (1.1%)
Colitis	7 (2.5%)	3 (1.1%)
Infusion reactions	5 (1.8%)	1 (0.4%)
Severe skin reactions	4 (1.4%)	1 (0.4%)
Nephritis	2 (0.7%)	2 (0.7%)
Hepatitis	6 (2.2%)	0 (0)
Hypophysitis	2 (0.7%)	0 (0)
Adrenal insufficiency	1 (0.4%)	0 (0)
Thyroiditis	1 (0.4%)	0 (0)

⁵Events were based on a list from the sponsor and considered regardless of attribution to treatment or immune relatedness by the investigator.

Der blev ikke observeret nogle nye typer af immun-relaterede bivirkninger i final analysis i KEYNOTE-407. Størstedelen af de immun-relaterede bivirkninger blev effektivt behandlet med systemisk kortikosteroid i KEYNOTE-407 med undtagelse af hyperthyroidisme og hypothyroidisme, hvor vedvarende substitutionsbehandling er indiceret. Tabel 13 opsummerer status for de immun-relaterede bivirkninger med data cut-off 9. maj 2019, hvorvidt de var færdigbehandlede/i klinisk bedring [18].

Tabel 13. Behandling af immun-relaterede bivirkninger (alle grader) i KEYNOTE-407 ved median opfølgningstid på 14.3 måneder [18].

Immune-related adverse event	Grade 3-5, n	All grades, n	All grades immune-related adverse event resolved/resolving n (%)	Treatment with systemic corticosteroid n (%)
Hypothyroidism	1	34	20 (59%)	0 (0)
Hyperthyroidism	1	19	18 (95%)	1 (5%)
Pneumonitis	9	23	15 (65%)	18 (78%)
Colitis	7	9	9 (100%)	7 (78%)
Infusion reactions	5	15	13 (87%)	10 (67%)
Severe skin reactions	4	6	4 (67%)	3 (50%)
Nephritis	2	2	2 (100%)	2 (100%)
Hepatitis	6	6	5 (83%)	5 (83%)
Hypophysitis	2	4	2 (50%)	4 (100%)
Adrenal insufficiency	1	2	0 (0)	2 (100%)
Thyroiditis	1	3	1 (33%)	1 (33%)

Størstedelen af de endokrinologiske bivirkninger var milde (der blev rapporteret én grad 3 hyperthyroidisme og én grad 3 hypothyroidisme), og nogle af disse bivirkninger var derfor ikke færdigbehandlede ved data cut-off grundet behovet for vedvarende substitutionsbehandling. Ses der på de resterende immun-relaterede bivirkninger i KEYNOTE-407, var >70% af disse færdigbehandlet eller i klinisk bedring ved data cut-off [18], hvilket understreger, at de immun-relaterede bivirkninger er håndterbare og reversible ved rettidig opsporing og relevant behandling med kortikosteroid.

De rapporterede immun-relaterede bivirkninger er allerede velkendte og håndterbare med den rette kliniske opmærksomhed til at iværksætte relevant og rettidig behandling, så risikoen for permanent behandlingsophør reduceres. Dette er understøttet af fagudvalget for lungekræft som i forbindelse med tidligere vurdering af pembrolizumab kombinationsbehandling har konkluderet [4]:

- De immunrelaterede alvorlige bivirkninger er få og svarer til forventningerne fra andre studier med pembrolizumab og klinisk erfaring.
- De alvorlige bivirkninger er generelt velkendte og håndterbare.

De immun-relaterede bivirkninger kan endvidere være associeret med øget behandlingseffekt af pembrolizumab, da de immun-relaterede bivirkninger kan afspejle effektiv aktivering af immunsystemet. Dette er bla. rapporteret i flere publicerede studier:

- I KEYNOTE-001 viste en opgørelse af 97 pembrolizumab-behandlede NSCLC patienter en statistisk signifikant sammenhæng mellem immun-relaterede bivirkninger (hos 39 ud af 97 patienter) og forbedret OS (HR for OS 0.75, 95% CI 0.56-0.99, $p=0.043$ i en justeret Cox Proportional hazards regression model) [15].
- I et fransk studie med 270 NSCLC patienter i anti-PD-1/L1 behandling var OS og PFS forbedret for subgruppen af patienter som havde en immun-relateret bivirkning (alle grader, 44% af patienterne) vs. patienter uden en immun-relateret bivirkning (HR for OS 0.29 (95% CI, 0.18-0.46, $p<0.001$); HR for PFS 0.42 (95% CI, 0.32-0.57; $p<0.001$)) [29].
- I et italiensk studie med 559 NSCLC patienter i anti-PD-1 behandling var OS forbedret hos patienter som oplevede en immun-relateret bivirkning (alle grader, 41.3% af patienterne) med HR for OS på 0.33 (95% CI 0.23-0.47, $p<0.0001$) [30].

5.1.10 Bivirkninger grad 5

Grundet den dårlige prognose i planocellulær NSCLC relateret til stigende alder og komorbiditeter, er det relevant at understrege, at en del patienter i KEYNOTE-407 studiet dør af ikke-behandlingsrelaterede årsager.

I KEYNOTE-407 final analysis blev der i alt rapporteret 31 grad 5 bivirkninger i pembrolizumab + kemoterapi gruppen, hvoraf 12 af disse bivirkninger blev vurderet at have en sammenhæng med behandlingen baseret på investigators vurdering (se tabel 12) [5]. Sammenlignet med interimanalyse 2, svarer dette til 2 yderligere behandlingsrelaterede dødsfald i KEYNOTE-407 final analysis:

- En patient fik hjertesvigt som investigator vurderede var relateret til kemoterapi behandling.
- En patient fik hjertestop i sammenhæng med andre hæmatologiske bivirkninger, nyrepåvirkning og bakteriel infektion, og investigator vurderede det var relateret til pembrolizumab behandling.

I kemoterapi gruppen blev der i alt rapporteret 19 patienter med grad 5 bivirkning i KEYNOTE-407 final analysis, hvoraf 5 af disse bivirkninger blev vurderet at have en sammenhæng med behandlingen baseret på investigators vurdering [5].

Tabel 14. Behandlings-relaterede grad 5 bivirkninger i KEYNOTE-407 final analysis med en median opfølgningstid på 14.3 måneder [5]:

Cause of death according to investigator	Pembrolizumab + chemotherapy, n (n=278)	Placebo + chemotherapy, n (n=280)
Treatment-related grade 5 adverse events	12	5
Death*	2	-
Sepsis	3	-
Cardiac arrest	1	-
Cardiac failure	1	-
Hepatic failure	1	-
Necrotising fasciitis	1	-
Pneumonitis	1	-
Pulmonary haemorrhage	1	1
Respiratory failure	1	-
Septic shock	-	2
Pneumonia	-	1
Acute kidney injury	-	1

*The AE term "death" was reported where limited information on the cause of death was available or the investigator could not assign a specific AE term in subjects with comorbidities and confounding factors that lead to death.

5.1.11 Livskvalitet EORTC-QLQ-C30

I KEYNOTE-407 blev livskvalitet målt ved EORTC-QLQ-C30 i ITT populationen ved baseline og ved præspecificerede post-baseline tidspunkter jf. studieprotokollen. Data er opgjort som den gennemsnitlige ændring fra baseline til uge 18 i KEYNOTE-407 i EORTC QLQ-C30 global health status/quality of life scoren i de to behandlingsgrupper [14]. Data er angivet som leastsquares (LS) means, hvilket er forskel i gruppens middelværdi efter justering for kovariater. Der er inkluderet en mere detaljeret beskrivelse af den statistiske analysemetode for livskvalitet målt ved EORTC-QLQ-C30 i tabel A4a.

Resultat:

Tabel 15. Livskvalitet i KEYNOTE-407 jf. Medicinrådets protokol [14]:

	EORTC-QLQ-C30 LS mean, uge 18	Forskel i EORTC-QLQ-C30 LS mean, uge 18	Mindste klinisk relevante forskel i Medicinrådets protokol
Pembrolizumab + kemoterapi (n=278)	4.3 (95% CI 1.7 til 6.9)	4.9 point (95% CI 1.4-8.3), p=0.0060	≥10 point
Kemoterapi (n=280)	-0.6 (95% CI -3.3 til 2.2)		

Ved uge 18 i KEYNOTE-407 havde 69.2% af patienterne i pembrolizumab + kemoterapi gruppen udfyldt spørgeskemaet sammenlignet med 58.3% i kemoterapi gruppen. I pembrolizumab + kemoterapi gruppen var EORTC-QLQ-C30 LS mean 4.3 (95% CI 1.7 til 6.9) vs. -0.6 (95% CI -3.3 til 2.2) i kemoterapi gruppen. Dette svarer til en absolut forskel på 4.9 (95% CI 1.4-8.3), som var statistisk signifikant (p=0.0060 til fordel for pembrolizumab + kemoterapi gruppen) [14].

Der foreligger også livskvalitetsdata fra KEYNOTE-407 for tid til forværring målt ved hoste, brystsmerte og dyspnø baseret på QLQ-C30 spørgeskema (Time to true deterioration in composite of cough (LC13-Q1), chest pain (LC13-Q10), or dyspnea (C30-Q8) based on the stratified log-rank test and the stratified Cox model with treatment as covariate). Median tid til forværring var endnu ikke nået i begge behandlingsgrupper. De relative data viser en numerisk forbedring i livskvaliteten for tid til sygdomsforværring til fordel for pembrolizumab + kemoterapi gruppen med et HR på 0.79 (95% CI 0.58-1.06) [14].

I Medicinrådets protokol for vurdering af den kliniske merværdi af pembrolizumab + kemoterapi er den mindste klinisk relevante forskel for livskvalitet defineret som en gennemsnitlig ændring over tid i EORTC-QLQ-C30 på ≥ 10 point svarende til en moderat ændring. Denne tærskelværdi er baseret på et valideringsstudie fra 1998, som rapporterede ændringer i livskvalitet under kemoterapi behandling hos 246 patienter med brystcancer og 80 patienter med småcellet lungekræft [31]. Det er uvist om denne tærskelværdi kan ekstrapoleres til andre kræftformer eller andre systemiske behandlinger. Der er siden publiceret data for ændringer i livskvalitet hos patienter med uhelbredelig NSCLC i kemoterapi behandling baseret på to randomiserede kliniske studier [32]. For subgruppen af patienter som oplevede en forbedring i performance score eller vægtøgning, blev der rapporteret en forbedring i global health status (målt ved EORTC-QCQ-C30) på 9.1 point (95% CI, 3.4-14.7). Dvs. selv for en højtselekeret patientgruppe med uhelbredelig NSCLC som har en bedre prognose i form af forbedret performance status og vægtøgning, ses der en ændring i livskvaliteten på < 10 point.

Dette indikerer, at en mindste klinisk relevant forskel på ≥ 10 point, som anført i Medicinrådets protokol, er en forholdsmæssig høj tærskelværdi for forbedring i livskvaliteten ved systemisk behandling af uhelbredelig NSCLC. Forbedringen i livskvalitet i KEYNOTE-407 var statistisk signifikant i uge 18 for pembrolizumab + kemoterapi vs. kemoterapi gruppen, og dette bør også være klinisk relevant og tages i betragtning ved vurdering af data [14].

5.1.12 Konklusion af de komparative analyser for klinisk spørgsmål 1: PD-L1 $\geq 1\%$ og $< 50\%$

Data i tabel 16 understreger den kliniske merværdi af pembrolizumab i kombination med kemoterapi til 1L behandling af planocellulær NSCLC med PD-L1 ekspression $\geq 1\%$ og $< 50\%$. Det er klinisk relevant, at der kan opnås øget overlevelse uden der sker en øgning i alvorlig toksicitet.

Tabel 16. Opsummering af data i KEYNOTE-407 for klinisk spørgsmål 1 jf. effektmål defineret i Medicinrådets protokol.

Effektmål	Mindste klinisk relevante forskel defineret i Medicinrådets protokol	Mindste klinisk relevante forskel dokumenteret i KEYNOTE-407	Relativ forskel HR/RR (95% CI)
Overlevelse, PD-L1 $\geq 1\%$ og $< 50\%$	Forskel i median OS 3 mdr.	4.9 mdr.	HR 0.59 (95% CI 0.42-0.84)
	5% ARR ved 18 måneder	17% ARR ved 18 mdr.	
Behandlingsophør af en eller flere behandlinger grundet bivirkninger, ITT*, §	5% ARR	14.1% absolute risk (95% CI 10.4-24.1)	RR 2.07 (95% CI 1.45-2.95)
Progressionsfri overlevelse, PD-L1 $\geq 1\%$ og $< 50\%$	Forskel i median PFS 3 mdr.	2.1 mdr.	HR 0.52 (95% CI 0.38-0.71)
	5% ARR ved 18 måneder [†]	22% ARR ved 18 mdr.	
Grad 3-4 bivirkninger, ITT [§]	5% ARR	0.09% absolute risk (95% CI -7.9 til 8.1)	RR 1.00 (95% CI 0.88-1.14)
Livskvalitet EORTC-QLQ-C30, ITT	Forskel på ≥ 10 point	4.9 point (95% CI 1.4-8.3)	-

* Behandlingsophør af en eller flere behandlinger (pembrolizumab/placebo og/eller carboplatin og/eller paclitaxel/nab-paclitaxel).

§ Behandlingsophør grundet bivirkninger og grad 3-4 bivirkninger er indsamlet over længere tid i pembrolizumab + kemoterapi gruppen grundet længere behandlingslængde: Median 7.1 måneder (range 0.1-26.3) i pembrolizumab + kemoterapi gruppen vs. 4.6 måneder (range 0.1-24.1 måneder) i kemoterapi gruppen [5].

[†] 5% ARR for PFS-raten ved 12 og 18 mdr. er defineret som mindste klinisk relevante forskel i Medicinrådets behandlingsvejledning for 1L NSCLC [12,13].

Med afsæt i Medicinrådets metodehåndbog er det MSD's vurdering, at pembrolizumab i kombination med kemoterapi til 1L behandling af planocellulær NSCLC med PD-L1 ekspression $\geq 1\%$ og $< 50\%$ giver en stor klinisk merværdi sammenlignet med platinbaseret kemoterapi. Kategoriseringen er opsummeret i tabel 17.

Tabel 17. Opsummering af kategorisering af klinisk merværdi for pembrolizumab i kombination med kemoterapi i 1L planocellulær NSCLC med PD-L1 $\geq 1\%$ og $< 50\%$.

Effektmål	Vigtighed	Klinisk merværdi
Overlevelse	Kritisk	Stor klinisk merværdi
Behandlingsophør grundet bivirkninger	Kritisk	Kan ikke kategoriseres
Progressionsfri overlevelse	Vigtig	Stor klinisk merværdi
Grad 3-4 bivirkninger	Vigtig	Kan ikke kategoriseres
Livskvalitet EORTC-QLQ-C30	Vigtig	Ingen dokumenteret merværdi
Samlet		Stor klinisk merværdi

De absolutte og relative effektmål for overlevelse indikerer en stor klinisk merværdi af pembrolizumab + kemoterapi. Der bør lægges vægt på en forlængelse af den mediane overlevelse på 4.9 måneder, 17% flere patienter er i live ved 18 måneder, samt et statistisk signifikant HR for overlevelse på 0.59 (95% CI 0.42-84) for pembrolizumab + kemoterapi vs. kemoterapi.

Ligeledes ses der en vedvarende effektforskel for PFS med en 22% forskel i PFS raten ved 18 måneder. PFS raten frem for den mediane PFS afspejler den klinisk relevante og langvarige behandlingseffekt, hvor en større andel af patienterne er progressionsfrie i længere tid i pembrolizumab + kemoterapi gruppen. Dette er i overensstemmelse med Medicinrådets behandlingsvejledning for lægemidler til 1L NSCLC, som inkluderer PFS-raten ved 18 måneder som effektmål for at muliggøre indplacering i behandlingsvejledningen [12,13]. HR for PFS er statistisk signifikant på 0.52 (95% CI 0.38-0.71) for pembrolizumab + kemoterapi vs. kemoterapi. Baseret på disse data indikerer de absolutte og relative effektmål for PFS i KEYNOTE-407 derfor en stor klinisk merværdi.

Effektmålet behandlingsophør grundet bivirkninger viser uoverensstemmelse i forhold til PICO mellem protokollen og KEYNOTE-407. Det giver usikkerhed om estimatet, da behandlingsophøret overestimeres i pembrolizumab + kemoterapi gruppen med baggrund i, at patienter fortsat kan være i pembrolizumab behandling (men have stoppet kemoterapi behandling med platin eller taxan). Samtidig er der en længere median behandlingstid i pembrolizumab + kemoterapi gruppen, hvor bivirkninger og behandlingsophør kan rapporteres.

På denne baggrund bør data for behandlingsophør vurderes ved narrativ beskrivelse frem for statistisk vurdering, og den kliniske merværdi af behandlingsophør grundet bivirkninger kan derfor ikke kategoriseres.

Jf. væsentlighedskriterierne i Medicinrådets metodehåndbog for negative effektmål kan det relative effektmål for grad 3-4 bivirkninger ikke kategoriseres ift. klinisk merværdi. Både de absolutte og relative effektforskelle viser ingen statistisk signifikant forskel i grad 3-4 bivirkninger for pembrolizumab + kemoterapi vs. kemoterapi. Det er klinisk betydningsfuldt, at pembrolizumab + kemoterapi ikke øger andelen af patienter med alvorlige bivirkninger sammenlignet med kemoterapi, og det er til trods for, at behandlingstiden af pembrolizumab + kemoterapi er længere end kemoterapi. De immun-relaterede bivirkninger rapporteret for pembrolizumab + kemoterapi i KEYNOTE-407 er velkendte og håndterbare i klinisk praksis.

Samlet set er der en stor klinisk merværdi af pembrolizumab i kombination med kemoterapi som 1L behandling af planocellulær NSCLC med PD-L1 ekspresion $\geq 1\%$ og $< 50\%$ sammenlignet med kemoterapi. Dette er med særlig vægt på den statistisk signifikant forlængede effekt for både OS og PFS for pembrolizumab + kemoterapi vs. kemoterapi, som adresserer Medicinrådets ønske fra den tidligere vurdering om mere modne data med længere opfølgningstid. De opdaterede data fra KEYNOTE-407 final analysis bør derfor danne grundlag for, at Medicinrådet anbefaler pembrolizumab i kombination med kemoterapi som standardbehandling af 1L planocellulær NSCLC med PD-L1 ekspresion $\geq 1\%$ og $< 50\%$.

PFS2 data i KEYNOTE-407 viser endvidere, at pembrolizumab i kombination med kemoterapi har en signifikant bedre behandlingseffekt end kemoterapi efterfulgt af 2L behandling med anti-PD-1/PD-L1 immunterapi, som er nuværende standardbehandling af planocellulær NSCLC i Danmark. Pembrolizumab kombinationsbehandling resulterer i en median overlevelse som er over det dobbelte af den mediane overlevelse, der observeres for patienter i kemoterapi gruppen, som efterfølgende modtager 2L immunterapi behandling.

KEYNOTE-407 data afspejler således den mest effektive 1L behandlingsstrategi af metastatisk planocellulær NSCLC, hvorfor der er klinisk rationale for, at pembrolizumab kombinationsbehandling med kemoterapi bør være standardbehandling til denne patientgruppe. Det er endvidere relevant at tilføje, at grundet det store frafald af patienter fra 1L til 2L behandling ($> 30\%$), er det afgørende at kunne tilbyde den mest effektive 1L

behandling til flest mulige patienter med planocellulær NSCLC for at øge overlevelsen for denne patientgruppe.

5.2 Klinisk spørgsmål 2: Hvad er den kliniske merværdi af pembrolizumab i kombination med kemoterapi til patienter med uhelbredelig NSCLC med planocellulær histologi og PD-L1 <1% sammenlignet med platinbaseret kemoterapi?

5.2.1 Præsentation af relevante studier

Til besvarelse af klinisk spørgsmål 2 anmodes i protokollen om en sammenligning af pembrolizumab i kombination med kemoterapi overfor platinbaseret kemoterapi. MSD vurderer det relevant at anvende KEYNOTE-407 studiet til denne analyse fokuseret på subgruppen af patienter med PD-L1 ekspression <1% for hhv. pembrolizumab + kemoterapi vs. kemoterapi [5]. Baseline karakteristika af ITT populationen er inkluderet i tabel A2 i appendix.

Patientpopulationen i KEYNOTE-407 er ensartet fordelt på tværs af de to behandlingsgrupper med hensyn til baseline karakteristika med undtagelse af, at andelen af patienter med ECOG performance score 1 er lidt højere i pembrolizumab + kemoterapi armen (73.7%) sammenlignet med kontrolarmen (68.0%) [3]. Dette skønnes dog ikke at have betydning for den rapporterede behandlingseffekt eller være til fordel for pembrolizumab + kemoterapi gruppen. I KEYNOTE-407 indgik patienter uafhængigt af PD-L1 ekspression, og der foreligger PD-L1 status på i alt 97.5% af patienterne i pembrolizumab + kemoterapi gruppen sammenlignet med 98.2% af patienterne i kemoterapi gruppen [3]. Det mindre antal patienter som har ukendt PD-L1 status skyldtes et utilstrækkeligt antal tumorceller i vævsprøven til at kunne foretage PD-L1 analysen, og disse patienter blev ekskluderet fra OS og PFS analyser i PD-L1 subgrupper. Patienterne var ensartet fordelt på tværs af PD-L1 subgrupper i KEYNOTE-407 (tabel 18).

Tabel 18. Baseline PD-L1 ekspression på tumorcellerne målt med PD-L1 IHC 22C3 assay [3].

	PD-L1 ≥50%	PD-L1 ≥1% og <50%	PD-L1 <1%
Pembrolizumab + kemoterapi (n=278)	26.3%	37.1%	34.2%
Kemoterapi (n=281)	26.0%	37.0%	35.2%

I KEYNOTE-407 var patienterne i kemoterapi gruppen tilladt at krydse over til pembrolizumab monoterapi ved radiologisk verificeret progression. I alt 49.1% af patienterne i kemoterapi gruppen i ITT populationen havde modtaget efterfølgende immunterapi behandling (pembrolizumab monoterapi eller anden anti-PD-1/PD-L1 behandling) [5]. Denne overkrydsning er væsentlig at tage i betragtning for overlevelseskurven i kemoterapi gruppen, som også afspejler effekt af 2L immunterapi.

5.2.2 Resultater per studie

Resultater per studie præsenteres i tabel A3 for KEYNOTE-407 for ITT populationen samt de to PD-L1 subgrupper (PD-L1 ≥1% og <50% samt PD-L1 <1%) jf. de to kliniske spørgsmål i Medicinrådets protokol. Kaplan-Meier kurven for OS for ITT populationen er indsat efter tabel A3, og Kaplan-Meier kurven for OS for

de to PD-L1 subgrupper er inkluderet i de komparative analyser. Data i ITT populationen danner baggrund for EMA's vurdering og godkendelse af pembrolizumab i kombination med platinbaseret kemoterapi til 1L behandling af planocellulær metastatisk NSCLC hos voksne patienter uafhængigt af PD-L1 status [1,2].

Jf. Medicinrådets protokol ønskes data for effektmålene overlevelse, behandlingsophør grundet bivirkninger, PFS, grad 3-4 bivirkninger samt livskvalitet. Data for OS og PFS er rapporteret i PD-L1 subgrupper i KEYNOTE-407, hvorfor disse data indgår i de komparative analyser i denne ansøgning. For effektmålene behandlingsophør grundet bivirkninger, grad 3-4 bivirkninger samt livskvalitet er data alene rapporteret for ITT populationen. Livskvalitet og bivirkninger forventes ikke at være påvirket af PD-L1 ekspressionen. Dette er understøttet af en post-hoc opgørelse af 97 patienter fra KEYNOTE-001 studiet (pembrolizumab monoterapi til 1L eller 2L behandling af NSCLC), hvor bivirkninger var ensartet fordelt for patienter med PD-L1 ekspression <1% vs. ≥1% [15]. Tilsvarende har Fagudvalget også tidligere accepteret, at data for bivirkninger, behandlingsophør og livskvalitet kan vurderes i ITT populationen [4].

5.2.3 Komparative analyser

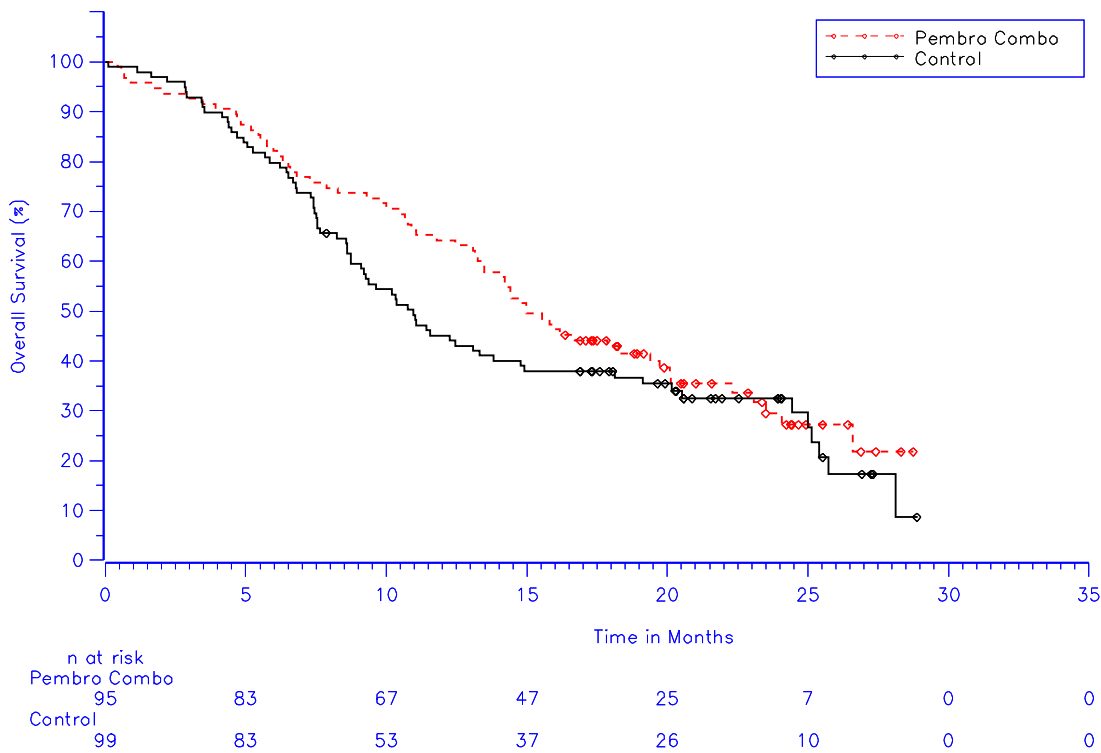
Resultater samt metodebeskrivelse per PICO fremgår af tabel A4b. De komparative analyser i klinisk spørgsmål 2 er en direkte statistisk komparativ analyse af pembrolizumab + kemoterapi vs. kemoterapi baseret på data fra final analysis i KEYNOTE-407 for subgruppen af patienter med PD-L1 <1% [5].

5.2.4 Overlevelse

Til analysen af overlevelse for subgruppen af patienter med PD-L1 <1% anvendes data fra KEYNOTE-407 med en median opfølgningstid på 14.3 måneder (range 0.1-31.3 måneder). I alt 95 patienter med PD-L1 <1% var randomiseret i pembrolizumab + kemoterapi gruppen og tilsvarende var 99 patienter randomiseret i kemoterapi gruppen [5].

I Medicinrådets protokol har fagudvalget valgt at tage udgangspunkt i de effektmål og mindste klinisk relevante forskelle, som indgik i Medicinrådets behandlingsvejledning for 1L behandling af uhelbredelig NSCLC for at muliggøre en evt. indplacering i behandlingsvejledningen. Det bør understreges, at i behandlingsvejledningen var mindste klinisk relevante forskel for overlevelse defineret ved forskel i median OS på 3 måneder og forskel i andel af patienter i live efter 12 og 18 måneder på 5% ARR [12,13]. I Medicinrådets protokol er det beskrevet, at Fagudvalget i vurderingsrapporten skal foretage en foreløbig indplacering i behandlingsvejledningen. Derfor bør vurdering af pembrolizumab i kombination med kemoterapi ske på samme grundlag for at muliggøre indplacering i behandlingsvejledningen, hvorfor denne ansøgning inkluderer data, der både rapporterer forskel i median OS og forskel i overlevelsesraten ved 12 og 18 måneder (tabel 19).

Resultat:



Database Cutoff Date: 09MAY2019

Kaplan-Meier kurve for overlevelse for subgruppen af patienter med PD-L1 <1% i KEYNOTE-407 for pembrolizumab + kemoterapi (rød kurve) vs. kemoterapi (sort kurve). Data cut-off 9. maj 2019 og median opfølgningstid 14.3 måneder (0.1-31.3) [5].

Tabel 19. Overlevelse i KEYNOTE-407 jf. Medicinrådets protokol for patienter med PD-L1 <1% [5]:

	Median OS (95% CI)	Forskel i median OS	Mindste klinisk relevante forskel i Medicinrådets protokol	HR for OS (95% CI)
Pembrolizumab + kemoterapi (n=95)	15.0 mdr. (95% CI 13.2-19.4)	4.0 mdr.	3 mdr.	0.79 (95% CI 0.56-1.11)
Kemoterapi (n=99)	11.0 mdr. (95% CI 8.7-13.8)			

	Forskel i OS-rate ved 12 mdr.	Forskel i OS-rate ved 18 mdr.	Mindste klinisk relevante forskel i Medicinrådets protokol
Pembrolizumab + kemoterapi (n=95) vs. Kemoterapi (n=99)	19.1% ARR (64.2% (95% CI 53.7-72.9) vs. 45.1% (95% CI 35.1-54.6))	8% ARR (45% vs. 37%)	5% ARR for OS ved 18 mdr.

KEYNOTE-407 studieprotokollen havde præspecificeret analyse af OS-rate ved 6, 12 og 24 mdr. OS-rate ved 18 måneder er aflæst på Kaplan-Meier kurven for hhv. pembrolizumab + kemoterapi vs. kemoterapi. De absolutte OS-rater for hhv. pembrolizumab + kemoterapi vs. kemoterapi er indsat i parentes [5].

Den mediane OS for pembrolizumab + kemoterapi gruppen er 15.0 måneder vs. 11.0 måneder i kemoterapi gruppen svarende til en absolut forskel i den mediane OS på 4.0 måneder til fordel for pembrolizumab + kemoterapi [5]. Andelen af patienter i live ved 18 måneder er 45% i pembrolizumab + kemoterapi gruppen sammenlignet med 37% i kemoterapi gruppen, svarende til en absolut forskel på 8% til fordel for pembrolizumab + kemoterapi [5]. De absolutte effektforskelle for pembrolizumab + kemoterapi vs. kemoterapi viser dermed en markant højere klinisk effekt sammenlignet med den mindste klinisk relevante forskel defineret i Medicinrådets protokol:

- Forskel i median OS på 4.0 måneder overstiger den mindste klinisk relevante forskel på 3 måneder.
- 8% ARR for OS-raten ved 18 måneder overstiger den mindste klinisk relevante forskel på 5% ARR. Pembrolizumab i kombination med kemoterapi løfter dermed den langvarige overlevelseshastighed sammenlignet med kemoterapi

Jf. Medicinrådets metodehåndbog er beregninger af konfidensintervaller for forskelle i absolutte effektmål (f.eks. median overlevelse) ikke veldefinerede, hvorfor der ikke kan foretages en foreløbig kategorisering af merværdi. Den klinisk betydningsfulde forskel i median OS og OS-raten ved 18 måneder indikerer dog en foreløbig klinisk merværdi af ukendt størrelse.

Det bør understreges, at overlevelseshastigheden af pembrolizumab + kemoterapi i KEYNOTE-407 opnås til trods for, at en stor andel af patienterne i kemoterapi gruppen krydsede over til efterfølgende immunterapi behandling, hvorfor overlevelseshastigheden i kemoterapi gruppen også afspejler effekt af 2L immunterapi behandling [5].

Det relative effektmål for overlevelse for pembrolizumab + kemoterapi vs. kemoterapi viser et HR på 0.79 (95% CI 0.56-1.11) med en klinisk relevant reduktion i dødeligheden på 21% for pembrolizumab + kemoterapi sammenlignet med kemoterapi samt et nedre 95% konfidensinterval på 0.56 [5].

Punktestimatet for det relative effektmål antyder, at pembrolizumab i kombination med kemoterapi samlet set har en bedre effekt på overlevelsen end kemoterapi til patienter med PD-L1 <1%. Jf. Medicinrådets væsentligheds kriterier for overlevelse kan den kliniske merværdi for det relative effektmål ikke kategoriseres grundet det øvre 95% konfidensinterval.

Der ses dermed en betydningsfuld overlevelseshastighed hos patienter med PD-L1 <1% for pembrolizumab i kombination med kemoterapi med klinisk relevante forbedringer i den mediane overlevelse og langvarig overlevelse ved 18 måneder. EMA konkluderer, at for patienter med PD-L1 <1% er der et stærkt estimat af effekten for overlevelse frem til 18 måneder, men EMA advarer imod at overfortolke Kaplan-Meier kurverne efter 18 måneder grundet usikkerhed baseret på censurerede patienter i 'halen' af kurven, som afspejler patienter der fortsat er i live [6].

Ved fortolkning af relative effektmål kan der være risiko for usikkerhed eller overestimering af behandlingseffekten, hvorfor absolutte effektmål kan være en klinisk mere relevant afspejling af behandlingseffekten [33,34]. Dette understreges af data fra KEYNOTE-407, hvor de absolutte effektforskelle for median OS er sammenlignelige for subgrupperne med PD-L1 $\geq 1\%$ og <50% samt PD-L1 <1% på trods af forskellige relative effektmål for overlevelse. Endvidere vil absolutte effektmål ofte tillægges en større vægt i klinisk praksis, hvor andelen af patienter med langvarig overlevelse er et klinisk relevant effektmål for onkologisk behandling. For patienter med PD-L1 <1% viser data fra KEYNOTE-407, at de absolutte effektforskelle for median OS og overlevelse ved 12 og 18 måneder overskrider de mindste klinisk relevante forskelle i Medicinrådets protokol. Sammenholdt med de kliniske og patientrelaterede overvejelser i planocellulær NSCLC, hvor effektiv 1L behandling er afgørende grundet den dårlige prognose og hurtige sygdomsprogression, indikerer data fra KEYNOTE-407 samlet set, at effekten på overlevelse af

pembrolizumab i kombination med kemoterapi er bedre end effekten af kemoterapi hos patienter med PD-L1 <1%.

Nuværende standardbehandling af planocellulær NSCLC i Danmark efterlader >30% af patienterne med en behandlingsstrategi, hvor de kun tilbydes 1L behandling med platinbaseret kemoterapi [9] med en forventet median overlevelse under halvdelen af, hvad der kan opnås med pembrolizumab i kombination med kemoterapi i KEYNOTE-407 [5]. Patienter med planocellulær NSCLC bør derfor tilbydes den mest effektive 1L behandling med pembrolizumab i kombination med kemoterapi for at forbedre prognosen og forlænge overlevelsen for flest mulige patienter. Samtidig kan pembrolizumab + kemoterapi behandling også påvirke effekt af 2L behandling, hvorved symptombyrden mindskes og pembrolizumab + kemoterapi forlænger således tiden til sygdomsprogression af efterfølgende behandling, som er klinisk relevant for patienten (se yderligere afsnit 5.2.7).

5.2.5 Behandlingsophør grundet bivirkninger

Behandlingsophør grundet bivirkninger er kun rapporteret for ITT populationen i KEYNOTE-407 [3]. Nedenfor er beskrevet data for ITT populationen fra KEYNOTE-407 final analysis med en median opfølgningstid på 14.3 måneder (range 0.1-31.3 måneder) [5].

Resultat:

Tabel 20. Behandlingsophør grundet bivirkninger i KEYNOTE-407 jf. Medicinrådets protokol [5]:

	Median behandlings- længde	Behandlingsophør grundet bivirkninger af 1 eller flere behandlinger*	Forskel i behandlingsophør grundet bivirkninger (95% CI)	Mindste klinisk relevante forskel i Medicinrådets protokol	RR (95% CI)
Pembrolizumab + kemoterapi (n=278)	7.1 måneder (range 0.1–26.3 måneder)	27.3%	14.1% absolute risk (95% CI 7.6-20.7)	5% ARR	2.07 (95% CI 1.45-2.95)
Kemoterapi (n=280)	4.6 måneder (range 0.1–24.1 måneder)	13.2%			

*pembrolizumab/placebo og/eller carboplatin og/eller paclitaxel/nab-paclitaxel.

I pembrolizumab + kemoterapi gruppen ophørte 27.3% af patienterne en eller flere behandlinger som følge af bivirkning(er) sammenlignet med 13.2% i kemoterapi gruppen [5]. Dette giver en absolute risk på 14.1% (95% CI 7.6-20.7) til fordel for kemoterapi gruppen. Relativ risiko (RR) for behandlingsophør grundet bivirkninger imellem de to behandlingsgrupper er 2.07 (95% CI 1.45-2.95).

Der er uoverensstemmelse i forhold til PICO mellem protokollen og KEYNOTE-407 studiet, som påvirker estimatet for behandlingsophør grundet bivirkninger. Ovenstående data i KEYNOTE-407 er ikke nødvendigvis en fuldstændig afspejling af behandlingsophør, da behandlingsophør grundet bivirkninger er rapporteret som ophør af en eller flere behandlinger (dvs. ophør af pembrolizumab/placebo og/eller carboplatin og/eller paclitaxel/nab-paclitaxel) [5]. Dermed kan patienter i pembrolizumab + kemoterapi gruppen fortsat være i behandling med pembrolizumab, men have ophørt behandling med carboplatin eller taxan behandling.

På grund af uoverensstemmelse i forhold til PICO mellem protokollen og KEYNOTE-407 studiet, bør data for behandlingsophør grundet bivirkninger vurderes ved narrativ beskrivelse frem for statistisk vurdering. Følgende tre årsager resulterer i usikkerhed i estimatet af merværdi for behandlingsophør grundet bivirkninger:

1. Effektmålet behandlingsophør grundet bivirkninger overestimerer andelen af patienter med behandlingsophør:

- a. Patienter kan fortsat være i behandling med pembrolizumab, men have behandlingsophør af carboplatin og/eller taxan behandling, da KEYNOTE-407 studiet rapporterer behandlingsophør grundet bivirkninger som ophør af en eller flere behandlinger [5]. Dette forhold er væsentligt at tage i betragtning ved vurdering af data for behandlingsophør grundet bivirkninger.
- b. En større andel af patienterne kan fastholdes i pembrolizumab + kemoterapi behandling sammenlignet med kemoterapi behandling i KEYNOTE-407. Ved data cut-off 9. maj 2019 var 14.4% af patienterne fortsat i behandling i pembrolizumab + kemoterapi gruppen vs. 1.8% i kemoterapi gruppen [5]. Dette er til fordel for patienterne, at de kan fastholdes længere i en effektiv 1L behandling. Samtidig er det klinisk relevant, at en større andel af patienterne er i live i pembrolizumab + kemoterapi gruppen sammenlignet med kemoterapi gruppen.

2. Højere andel af behandlingsophør grundet bivirkninger i pembrolizumab + kemoterapi gruppen kan tilskrives længere gennemsnitlig behandlingstid:

- a. Patienter i pembrolizumab + kemoterapi gruppen havde en længere median behandlingstid (7.1 måneder (range 0.1-26.3)) sammenlignet med kemoterapi gruppen (4.6 måneder (range 0.1-24.1)), hvorfor flere behandlingsophør kan rapporteres i pembrolizumab + kemoterapi gruppen [5].
- b. Efter de signifikante resultater fra interimanalyse 2 i KEYNOTE-407 [3], blev patienter i kemoterapi gruppen 'unblinded' og placebobehandling stoppet. Dvs. der kan være bias i data for behandlingsophør, da patienterne grundet etiske hensyn ikke længere er blindede i studiet.

3. Effektmål for toksicitet afspejles bedre af 'grad 3-4 bivirkninger' end 'behandlingsophør grundet bivirkninger':

- a. Effektmålet behandlingsophør grundet bivirkninger overlapper med effektmålet grad 3-4 bivirkninger, da alvorlige bivirkninger (grad 3-4) i højere grad fører til behandlingsophør, hvorfor der er stort overlap i patienter, der rapporteres både for alvorlige bivirkninger og behandlingsophør.
- b. Grad 3-4 bivirkninger afspejler total incidens af alvorlige bivirkninger, som derfor er et klinisk mere relevant effektmål til vurdering af den kliniske merværdi for toksicitet end behandlingsophør grundet bivirkninger.

Ovenstående kliniske og patientrelaterede faktorer bør tages i betragtning ved vurdering af data for behandlingsophør grundet bivirkninger i KEYNOTE-407. Behandlingsophør grundet bivirkninger bør ikke vurderes statistisk, men i stedet vurderes ved narrativ beskrivelse. Pga. overestimering af behandlingsophør grundet bivirkninger i pembrolizumab + kemoterapi gruppen, er der usikkerhed om estimatet, hvis data alene vurderes statistisk, hvorfor den kliniske merværdi for behandlingsophør grundet bivirkninger ikke kan kategoriseres.

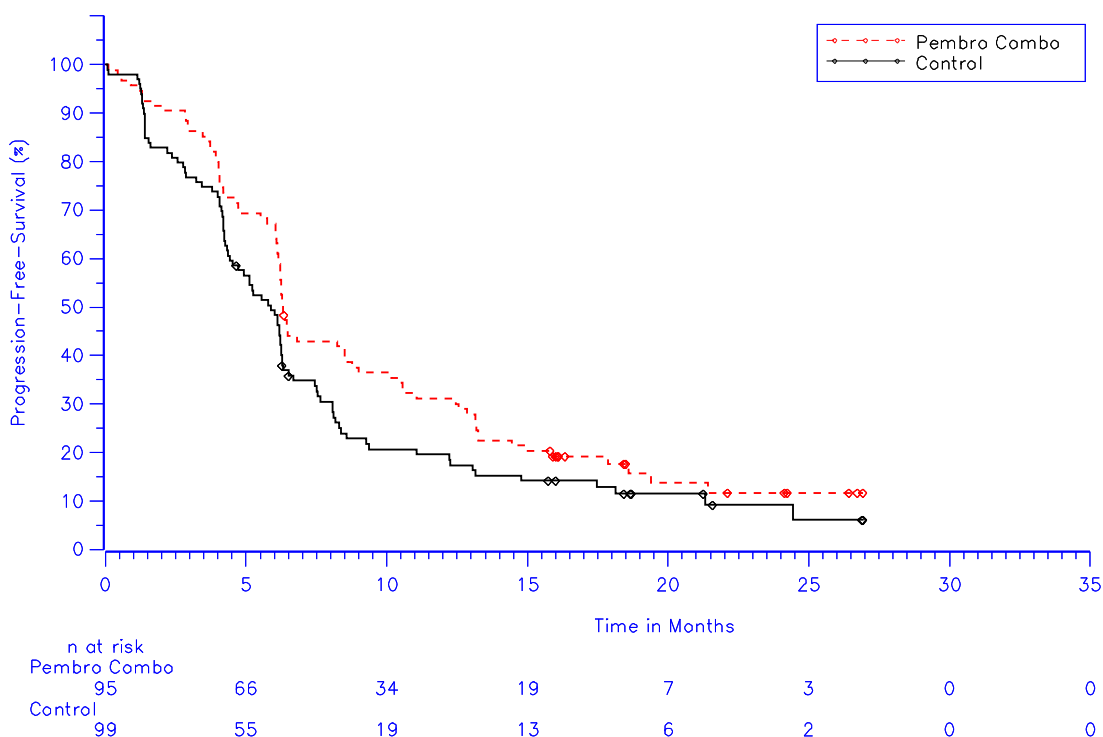
Endvidere kan pembrolizumab behandling (eller anden anti-PD-1/PD-L1 behandling) inducere langvarige behandlingsresponser grundet den immunaktiverende virkningsmekanisme, som vedvarer selv efter behandlingsophør grundet bivirkninger, bla. understøttet af følgende publicerede studier:

- Et studie med 19 NSCLC patienter som stoppede anti-PD-1/PD-L1 behandling grundet bivirkninger, har dokumenteret en vedvarende effekt efter behandlingsophør grundet immun-relaterede bivirkninger. Efter behandlingsophør var den mediane PFS 5.6 måneder, og hos patienter som havde respons ved behandlingsophøret var den median PFS ikke nået endnu [16].
- Et studie med 19 patienter med renalcellecarcinom, som stoppede anti-PD-1/PD-L1 behandling grundet immun-relaterede bivirkninger, har rapporteret en vedvarende behandlingseffekt med en median tid til progression efter behandlingsophør på 18.4 måneder (95% CI 4.7-54.3) estimeret ved Kaplan-Meier [17].

5.2.6 Progressionsfri overlevelse (PFS)

Til analysen af PFS for subgruppen af patienter med PD-L1 <1% anvendes data fra KEYNOTE-407 final analysis med en median opfølgningstid på 14.3 måneder (range 0.1-31.3 måneder). I alt 95 patienter med PD-L1 <1% var randomiseret i pembrolizumab + kemoterapi gruppen og tilsvarende var 99 patienter randomiseret i kemoterapi gruppen [5].

Resultat:



Database Cutoff Date: 09MAY2019
Source: [MK3475-KN407: adam-adsl; adtte]

Kaplan-Meier kurve for PFS for subgruppen af patienter med PD-L1 <1% i KEYNOTE-407 for pembrolizumab + kemoterapi (rød kurve) vs. kemoterapi (sort kurve). Data cut-off 9. maj 2019 og median opfølgningstid 14.3 måneder (0.1-31.3) [5].

Tabel 21. Progressionsfri overlevelse i KEYNOTE-407 jf. Medicinerådets protokol for patienter med PD-L1 <1% [5]:

	Median PFS (95% CI)	Forskel i median PFS	Mindste klinisk relevante forskel i Medicinerådets protokol	HR (95% CI)
Pembrolizumab + kemoterapi (n=95)	6.3 mdr. (95% CI 6.1-8.5 mdr.)	0.4 mdr.	3 mdr.	0.67 (95% CI 0.49-0.91)
Kemoterapi (n=99)	5.9 mdr. (95% CI 4.4-6.2 mdr.)			

	Forskel i PFS-rate ved 12 mdr.	Forskel i PFS-rate ved 18 mdr.	Mindste kliniske relevante forskel i Medicinerådets protokol*
Pembrolizumab + kemoterapi (n=95) vs. Kemoterapi (n=99)	11.6% ARR (31.2% (95% CI 22.2-40.7) vs. 19.6% (95% CI 12.3-28.1))	6% ARR (20% vs. 14%)	5% ARR ved 18 måneder

KEYNOTE-407 studieprotokollen havde præspecificeret analyse af PFS-raten ved 6, 12 og 24 mdr. [3]. PFS-raten ved 18 måneder er aflæst på Kaplan-Meier kurven for hhv. pembrolizumab + kemoterapi vs. kemoterapi. De absolutte PFS-rater for hhv. pembrolizumab + kemoterapi vs. kemoterapi gruppen er indsat i parentes [5]. *PFS-raten ved 12 og 18 måneder er inkluderet som effektmål i Medicinerådets behandlingsvejledning for 1L behandling af NSCLC [12,13].

I Medicinerådets protokol har fagudvalget valgt at tage udgangspunkt i de effektmål og mindste klinisk relevante forskelle, som indgik i Medicinerådets behandlingsvejledning for 1L behandling af uhelbredelig NSCLC for at muliggøre en evt. indplacering i behandlingsvejledningen. Det bør understreges, at i behandlingsvejledningen var mindste klinisk relevante forskel for PFS defineret ved forskel i median PFS på 3 måneder og forskel i andel af patienter i live efter 12 og 18 måneder på 5% ARR [12,13]. I Medicinerådets protokol er det beskrevet, at Fagudvalget i vurderingsrapporten skal foretage en foreløbig indplacering i behandlingsvejledningen. Derfor bør vurdering af pembrolizumab i kombination med kemoterapi ske på samme grundlag for at muliggøre indplacering i behandlingsvejledningen, hvorfor denne ansøgning inkluderer data, der både rapporterer forskel i median PFS og forskel i PFS-raten ved 12 og 18 måneder (tabel 21).

Den mediane PFS for pembrolizumab + kemoterapi er 6.3 måneder vs. 5.9 måneder i kemoterapi gruppen svarende til en absolut forskel i den mediane PFS på 0.4 måneder. HR for PFS for pembrolizumab + kemoterapi vs. kemoterapi er 0.67 (95% CI 0.49-0.91), hvilket er statistisk signifikant [5].

For den langvarige effekt er PFS-raten ved 18 måneder 20% i pembrolizumab + kemoterapi gruppen vs. 14% i kemoterapi gruppen svarende til en absolut forskel på 6% til fordel for pembrolizumab + kemoterapi gruppen [5]. PFS-raten ved både 12 og 18 måneder overstiger den mindste kliniske relevante forskel på 5% ARR jf. Medicinerådets behandlingsvejledning for 1L NSCLC [12,13]. Det er klinisk betydningsfuldt, at patienterne kan være progressionsfrie så længe i pembrolizumab + kemoterapi gruppen, hvilket understreger den vedvarende behandlingseffekt for PFS.

Den forbedrede PFS-rate ved både 12 og 18 måneder for pembrolizumab + kemoterapi sammenlignet med kemoterapi gruppen afspejler patienter med langvarig PFS repræsenteret ved halen/plateau af PFS kurven. PFS-raten frem for den mediane PFS afspejler således den langvarige og klinisk relevante behandlingseffekt, hvor pembrolizumab + kemoterapi løfter andelen af patienter som er progressions-fri og i live sammenlignet med kemoterapi. Derfor bør den absolutte effektforskel for PFS-raten ved 12 og 18 måneder vægtes ved vurdering af den kliniske merværdi for PFS. Vurderes alene forskel i medianværdi vil den langsigtede merværdi af PFS for pembrolizumab kombinationsbehandling ikke blive taget i betragtning [19,20].

De absolutte og relative effektmål for PFS med en klinisk relevant forskel i PFS-raten ved 12 og 18 måneder samt statistisk signifikant HR på 0.67 (95% CI 0.49-0.91), indikerer en moderat klinisk merværdi af pembrolizumab i kombination med kemoterapi hos patienter med PD-L1 <1% jf. Medicinrådets væsentlighedskriterier.

Det er relevant at understrege, at PFS kan være vanskeligt at anvende som effektmål for pembrolizumab behandling, da det kan underestimere den kliniske merværdi:

1. **Atypiske og sene responsmønstre:** Pembrolizumab (og anden anti-PD-1/PD-L1 behandling) kan inducere atypiske og sene responsmønstre der ikke nødvendigvis afspejles af PFS ved konventionel RECIST 1.1 kriterier, men som alligevel fører til langvarig overlevelse i en subgruppe af patienter illustreret ved et plateau i Kaplan-Meier kurven [19,20]. Dette er i modsætning til effekten af platinbaseret kemoterapi i NSCLC, som inducerer kortvarige forbedringer af PFS ved RECIST 1.1 grundet hurtigt tumorsvind, men det resulterer ikke i langvarig overlevelse [21].
2. **Langvarig overlevelse:** KEYNOTE-407 underbygger, at de absolutte effektdata for median PFS underestimerer merværdien af pembrolizumab + kemoterapi behandling, da en større andel af patienterne oplever langvarig overlevelse sammenlignet med kemoterapi behandling; hhv. 19.1% og 8% flere patienter var i live ved 12 og 18 måneder i pembrolizumab + kemoterapi gruppen sammenlignet med kemoterapi gruppen hos patienter med PD-L1 ekspresion <1% [5]. Grundet de forskelligartede responsmønstre under pembrolizumab behandling, bør der derfor lægges klinisk vægt på den markant forlængede levetid fremfor effekten målt ved PFS, da overlevelse er det klinisk mest relevante effektmål for onkologisk behandling af NSCLC [12].
3. **Symptomlindring afspejles af responsraten:** I planocellulær NSCLC hvor symptombyrden kan være høj, er hurtig symptomlindring klinisk relevant, men dette afspejles ikke nødvendigvis af PFS, da det både rapporterer sygdomsprogression og død. Symptomlindring afspejles i højere grad af responsraten, hvorfor der kan være uoverensstemmelse i protokollen, hvis PFS som effektmål betragtes som et mål for mindre symptombyrde. Det kan hertil tilføjes, at responsraten hos patienter med PD-L1 <1% var 67.4% (95% CI 57.0-76.6) i pembrolizumab + kemoterapi gruppen sammenlignet med 41.4% (95% CI 31.6-51.8) i kemoterapi gruppen, hvilket understreger den hurtige symptomlindring induceret af pembrolizumab kombinationsbehandling [5].

5.2.7 Progressionsfri overlevelse 2 (PFS2) - overkrydsning fra kemoterapi til efterfølgende immunterapi

Jf. Medicinrådets protokol har fagudvalget efterspurgt separat opgørelse for de patienter, der krydsede over fra kontrolarmen til immunterapi som 2L behandling.

I KEYNOTE-407 studieprotokollen var PFS2 et præspecificeret eksplorativt endepunkt. PFS2 er defineret som tid fra randomisering til objektivi vurderet tumor progression på næste linie af behandling (inklusive anti-PD-1/PD-L1 behandling) eller død uanset årsag [5]. PFS2 som endepunkt er anbefalet af EMA til at vurdere effekt af vedligeholdelsesbehandling og betydning for efterfølgende behandlingslinier [22].

På baggrund af PFS2 analysen i KEYNOTE-407 kan det konkluderes [5]:

- Behandlingseffekten af pembrolizumab + kemoterapi er signifikant bedre end behandling med kemoterapi efterfulgt af 2L anti-PD-1/PD-L1 behandling.
- Behandling med pembrolizumab + kemoterapi i 1L øger behandlingseffekten i 2L med kemoterapi eller andre behandlinger

I KEYNOTE-407 modtog 114 ud af 281 patienter i kemoterapi gruppen (ITT populationen) efterfølgende pembrolizumab monoterapi, og yderligere 24 patienter modtog anden anti-PD-1/PD-L1 behandling udenfor studiet. Dvs. i alt modtog 138 ud af 281 patienterne (49.1%) i kemoterapi gruppen efterfølgende behandling med anti-PD-1/PD-L1 immunterapi [5]. 2L immunterapi behandling i kemoterapi gruppen var ensartet fordelt i PD-L1 subgrupperne (50.0% cross-over i PD-L1 $\geq 1\%$ og $< 50\%$ og 49.5% cross-over i PD-L1 $< 1\%$) [18]. Til sammenligning modtog 32% af patienterne i ITT populationen i pembrolizumab + kemoterapi gruppen efterfølgende behandling i form af kemoterapi [5].

Behandlingseffekten af pembrolizumab i kombination med kemoterapi i 1L planocellulær NSCLC var signifikant bedre end behandling med kemoterapi efterfulgt af 2L behandling. Dette er underbygget af PFS2 analysen i KEYNOTE-407 i ITT populationen, som viser et statistisk signifikant HR for PFS2 på 0.59 (95% CI 0.49-0.72) svarende til en reduktion i risikoen for progression eller død efter 2L behandling på 41% for pembrolizumab + kemoterapi gruppen vs. kemoterapi efterfulgt af 2L behandling [5]. PFS2 var ligeledes statistisk signifikant for pembrolizumab + kemoterapi i PD-L1 subgrupperne (Tabel 22).

Tabel 22. HR for PFS2 i ITT populationen og PD-L1 subgrupper i KEYNOTE-407 [5,18].

HR PFS2* (95% CI)		
ITT population	PD-L1 $\geq 1\%$ og $< 50\%$	PD-L1 $< 1\%$
0.59 (95% CI 0.49-0.72)	0.51 (95% CI 0.37-0.72)	0.61 (95% CI 0.44-0.85)

*Tid fra randomisering til objektivi vurderet progression eller død efter 2L behandling.

I ITT populationen var den mediane PFS2 13.8 måneder (95% CI 12.2-15.9) i pembrolizumab + kemoterapi gruppen vs. 9.1 måneder (95% CI 8.2-10.2) i kemoterapi gruppen. Dvs. patienter som er blevet behandlet med pembrolizumab + kemoterapi oplever en længere progressionsfri periode på median 4.7 måneder sammenlignet med kemoterapi gruppen [5]. Behandling med pembrolizumab + kemoterapi antyder således en positiv påvirkning af 2L behandling med en forlænget tid til progression efter 2L behandling underbygget af det observerede plateau i 'halen' af PFS2 kurven for pembrolizumab + kemoterapi gruppen. Dette er i modsætning til PFS2 kurven i kemoterapi gruppen, som har modtaget efterfølgende behandling, hvor der ses tidligere sygdomsprogression efter 2L behandling, og plateauet af PFS2 'halen' er væsentlig lavere end for pembrolizumab + kemoterapi gruppen [5]. Grundet Copyright er der ikke inkluderet en kopi af Kaplan-Meier kurven for PFS2 fra KEYNOTE-407, men denne er inkluderet i reference [5].

Hos de 114 patienter i kemoterapi gruppen, som krydsede over til pembrolizumab monoterapi i KEYNOTE-407 var den mediane overlevelse 8.3 måneder (95% CI 6.4-11.3) [18]. Dette er sammenligneligt med CheckMate-017 og OAK studierne, som har dokumenteret en median overlevelse på hhv. 9.2 måneder for nivolumab [23] og 8.9 måneder for atezolizumab [24] som 2L behandling i planocellulær NSCLC. Til sammenligning viser pembrolizumab behandling i kombination med kemoterapi en signifikant længere

median overlevelse på 17.1 måneder (95% CI 14.4-19.9) i ITT populationen i KEYNOTE-407 [5]. Disse data indikerer, at 1L behandling med pembrolizumab i kombination med kemoterapi har en markant bedre effekt på overlevelsen end nuværende standardbehandling i Danmark, som er platinbaseret kemoterapi efterfulgt af 2L behandling med anti-PD-1/PD-L1 immunterapi uanset PD-L1 udtryk (tabel 23).

Tabel 23. Median OS i KEYNOTE-407 for ITT populationen behandlet med pembrolizumab + kemoterapi [5] samt median OS for patienter i kemoterapi gruppen i KEYNOTE-407 som krydsede over til pembrolizumab monoterapi [18]. Endvidere er median OS for 2L behandling i planocellulær NSCLC med nivolumab [23] og atezolizumab [24] anført.

Median OS KEYNOTE 407 ITT population	Median OS 2L behandling KEYNOTE-407	Median OS 2L planocellulær NSCLC	
Pembrolizumab + kemoterapi (n=278)	Patienter i kemoterapi gruppen som krydsede over til pembrolizumab monoterapi (n=114)	Nivolumab, CheckMate-017 (n=135)	Atezolizumab, OAK (n=112)
17.1 måneder (95% CI 14.4-19.9)	8.3 måneder (95% CI 6.4-11.3).	9.2 måneder (95% CI 7.3-13.3)	8.9 måneder (95% CI 7.4-12.8)

Det er endvidere væsentligt at understrege, at i klinisk praksis når en stor andel af patienterne med planocellulær NSCLC ikke frem til 2L behandling (>30% modtager kun 1L behandling) pga. udbredt sygdom og/eller forværring i almen tilstand (performance status) [9]. Det er også underbygget af data fra KEYNOTE-407, hvor 83 patienter i kemoterapigruppen ikke modtog yderligere behandling på trods af, at overkrydsning til pembrolizumab monoterapi var tilladt i studiedesignet [5]. Dette understreger planocellulær NSCLC som en hurtigt fremadskridende sygdom, og det store frafald af patienter fra 1L til 2L behandling er væsentligt at tage i betragtning for at tilbyde den mest effektive behandlingsmulighed i 1L. Pembrolizumab kombinationsbehandling i 1L planocellulær NSCLC giver dermed mulighed for, at en større andel af patienterne kan modtage den mest effektive 1L behandling med størst mulighed for forlænget levetid.

5.2.8 All-cause grad 3-4 bivirkninger

I KEYNOTE-407 blev bivirkninger rapporteret som all-cause grad 3-5 bivirkninger i ITT populationen [5]. All-cause bivirkninger afspejler samtlige rapporterede bivirkninger uafhængigt om de har evt. sammenhæng eller relation til en af de specifikke behandlinger givet i studiet. Nedenfor er beskrevet data for ITT populationen fra KEYNOTE-407 final analysis med median opfølgningstid på 14.3 måneder (range 0.1-31.3 måneder) [5].

Resultat:

Tabel 24. All-cause grad 3-4 bivirkninger i KEYNOTE-407 jf. Medicinerådets protokol [5].

	Median behandlings- længde	All-cause grad 3-4 bivirkninger	Forskel i all-cause grad 3-4 bivirkninger (95% CI)	Mindste klinisk relevante forskel i Medicinerådets protokol	RR (95% CI)
Pembrolizumab + kemoterapi (n=278)	7.1 måneder (range 0.1–26.3)	62.95%	0.09% absolute risk (95% CI -7.9 til 8.1)	5% ARR	1.00 (95% CI 0.88-1.14)
Kemoterapi (n=280)	4.6 måneder (range 0.1–24.1)	62.86%			

62.95% af patienterne (175 ud af 278 patienter) i pembrolizumab + kemoterapi gruppen oplevede grad 3-4 bivirkning(er) sammenlignet med 62.86% i kemoterapi gruppen (176 ud af 280 patienter) [5]. Dette svarer til en absolute risk på 0.09% (95% CI -7.9 til 8.1). Punktestimatet er mindre end den mindste klinisk relevante forskel på 5% ARR, og konfidensintervallet rummer både positive og negative værdier. Den foreløbige merværdi for absolutte effektmål kan ikke kategoriseres baseret på Medicinerådets væsentlighedskriterier. RR imellem de to behandlingsgrupper er 1.00 (95% CI 0.88-1.14). Samlet set indikerer de absolutte og relative effektforskel ingen statistisk signifikant forskel imellem pembrolizumab + kemoterapi vs. kemoterapi gruppen for effektmålet grad 3-4 bivirkninger [5]. Både den foreløbige merværdi og den samlede kliniske merværdi kan ikke kategoriseres jf. Medicinerådets væsentlighedskriterier for alvorlige symptomer og bivirkninger.

Det sammenlignelige niveau af all-cause grad 3-4 bivirkninger i KEYNOTE-407 i de to behandlingsgrupper i både interimanalyse 2 (61.51% for pembrolizumab + kemoterapi vs. 61.79% for kemoterapi) [3] og final analysis (62.95% for pembrolizumab + kemoterapi vs. 62.86% for kemoterapi) [5] understreger, at pembrolizumab + kemoterapi ikke øger andelen af alvorlige bivirkninger sammenlignet med kemoterapi. Dette er betydningsfulde data set i betragtning af den øgede behandlingstid i pembrolizumab + kemoterapi gruppen (median 7.1 måneder (range (0.1-26.3)) sammenlignet med kemoterapi gruppen (median 4.6 måneder (range 0.1-24.1)) [5]. Bekymringen beskrevet i Medicinerådets protokol om flere og alvorlige bivirkninger ved tillæg af pembrolizumab til kemoterapi ses dermed ikke i data fra KEYNOTE-407.

5.2.9 Kvalitativ gennemgang af bivirkninger

I dette afsnit foretages en kvalitativ gennemgang af alvorlige bivirkninger i KEYNOTE-407 studiet baseret på final analysis med median opfølgningstid på 14.3 måneder (range 0.1-31.3 måneder) [5]. I KEYNOTE-407 blev alvorlige bivirkninger rapporteret som all-cause grad 3-5 bivirkninger. Det bør bemærkes, at behandlingstiden var længere i pembrolizumab + kemoterapi gruppen (median 7.1 måneder (range 0.1-26.3)) sammenlignet med kemoterapi gruppen (median 4.6 måneder (range 0.1-24.1)), hvorfor bivirkninger blev rapporteret over en længere tidsperiode for pembrolizumab + kemoterapi gruppen sammenlignet med kemoterapi gruppen [5].

Bivirkningsprofilen af pembrolizumab i kombination med kemoterapi i final analysis af KEYNOTE-407 studiet var konsistent med interimanalyse 2 [3,5,6]:

- I final analysis med median opfølgningstid på 14.3 måneder oplevede 74.1% af patienterne i pembrolizumab + kemoterapi gruppen en grad 3-5 bivirkning sammenlignet med 69.8% af patienterne i interimanalyse 2 med en median opfølgningstid på 7.8 måneder.
- Bivirkningerne var håndterbare og konsistente med de allerede kendte bivirkninger af henholdsvis pembrolizumab, carboplatin og paclitaxel/nab-paclitaxel.
- Tillæg af pembrolizumab til kemoterapi øgede ikke incidensen af kemoterapi-inducerede toksiciteter (feks. hæmatologiske bivirkninger).
- Incidensen af immun-relaterede bivirkninger under pembrolizumab behandling var konsistent med data fra tidligere NSCLC studier, og incidensen var ikke øget, når pembrolizumab blev givet i kombination med kemoterapi.

I final analysis af KEYNOTE-407 var der en sammenlignelig incidens af grad 3-5 bivirkninger i de to behandlingsgrupper på hhv. 74.1% i pembrolizumab + kemoterapi gruppen og 69.6% i kemoterapi gruppen, også set i betragtning af den længere behandlingstid i pembrolizumab + kemoterapi gruppen [5]. De hyppigst rapporterede grad 3-5 bivirkninger i KEYNOTE-407 var neutropeni og anæmi, som typisk er forbundet med kemoterapi behandling af NSCLC. Neutropeni blev rapporteret hos 23.0% af patienterne i pembrolizumab + kemoterapi gruppen og hos 24.6% af patienterne i kemoterapi gruppen. Anæmi blev rapporteret hos 15.8% af patienterne i pembrolizumab + kemoterapi gruppen og hos 20.7% af patienterne i kemoterapi gruppen [5]. Tabel 25 opsummerer de hyppigste all-cause grad 3-5 bivirkninger rapporteret i de to behandlingsgrupper.

Tabel 25. All-cause grad 3-5 bivirkninger i KEYNOTE-407 ved median opfølgningstid på 14.3 måneder [5].

Event	Pembrolizumab + chemotherapy n=278	Placebo + chemotherapy n=280
	Grade 3-5, n (%)	Grade 3-5, n (%)
Experienced ≥ 1 grade 3-5 adverse event	206 (74.1%)	195 (69.6%)
Grade 3-5 adverse events occurring in $\geq 0.5\%$ of patients in either group		
Neutropenia	64 (23.0%)	69 (24.6%)
Anaemia	44 (15.8%)	58 (20.7%)
Thrombocytopenia	23 (8.3%)	19 (6.8%)
Fatigue	13 (4.7%)	12 (4.3%)
Diarrhea	12 (4.3%)	7 (2.5%)
Decreased appetite	7 (2.5%)	4 (1.4%)
Asthenia	6 (2.2%)	12 (4.3%)
Arthralgia	6 (2.2%)	2 (0.7%)
Dyspnea	5 (1.8%)	3 (1.1%)
Peripheral neuropathy	3 (1.1%)	2 (0.7%)
Nausea	4 (1.4%)	3 (1.1%)
Constipation	2 (0.7%)	3 (1.1%)
Cough	2 (0.7%)	3 (1.1%)
Rash	2 (0.7%)	0

Bivirkninger som adskiller sig imellem de to behandlingsgrupper er immun-relaterede bivirkninger. Det er velkendt fra tidligere kliniske studier samt klinisk erfaring med pembrolizumab, at immun-relaterede bivirkninger kan forekomme grundet pembrolizumab's immunaktiverende virkningsmekanisme. Samlet set udviklede 13% af patienterne (37 ud af 278 patienter) i pembrolizumab + kemoterapi gruppen grad 3-5 immun-relaterede bivirkninger i KEYNOTE-407 sammenlignet med 3% af patienterne i kemoterapi gruppen

[5]. Tabel 26 opsummerer grad 3-5 immun-relaterede bivirkninger rapporteret i KEYNOTE-407 final analysis [5]. Disse data er sammenlignelige med andre studier med pembrolizumab behandling i NSCLC [25-28].

Forekomsten af grad 3-5 immun-relaterede bivirkninger ved pembrolizumab + kemoterapi behandling i KEYNOTE-407 var ikke væsentligt øget i final analysis sammenlignet med interimanalyse 2 set i betragtning af den øgede behandlingstid og længere opfølgningstid i final analysis. I interimanalyse 2 oplevede 10.8% af patienterne grad 3-5 immun-relaterede bivirkninger i pembrolizumab + kemoterapi gruppen [3] sammenlignet med 13% af patienterne i pembrolizumab + kemoterapi gruppen i final analysis [5].

Tabel 26. Grad 3-5 immun-relaterede bivirkninger i KEYNOTE-407 ved median opfølgningstid på 14.3 måneder [5].

Event	Pembrolizumab + chemotherapy n=278	Placebo + chemotherapy n=280
	Grade 3-5, n (%)	Grade 3-5, n (%)
Immune-related adverse events[§]	37 (13.0%)	9 (3.0%)
Hypothyroidism	1 (0.4%)	0 (0)
Hyperthyroidism	1 (0.4%)	0 (0)
Pneumonitis	9 (3.2%)	3 (1.1%)
Colitis	7 (2.5%)	3 (1.1%)
Infusion reactions	5 (1.8%)	1 (0.4%)
Severe skin reactions	4 (1.4%)	1 (0.4%)
Nephritis	2 (0.7%)	2 (0.7%)
Hepatitis	6 (2.2%)	0 (0)
Hypophysitis	2 (0.7%)	0 (0)
Adrenal insufficiency	1 (0.4%)	0 (0)
Thyroiditis	1 (0.4%)	0 (0)

[§]Events were based on a list from the sponsor and considered regardless of attribution to treatment or immune relatedness by the investigator.

Der blev ikke observeret nogle nye typer af immun-relaterede bivirkninger i final analysis i KEYNOTE-407. Størstedelen af de immun-relaterede bivirkninger blev effektivt behandlet med systemisk kortikosteroid i KEYNOTE-407 med undtagelse af hyperthyroidisme og hypothyroidisme, hvor vedvarende substitutionsbehandling er indiceret. Tabel 27 opsummerer status for de immun-relaterede bivirkninger med data cut-off 9. maj 2019, hvorvidt de var færdigbehandlede/i klinisk bedring [18].

Tabel 27. Behandling af samtlige immun-relaterede bivirkninger (alle grader) i KEYNOTE-407 ved median opfølgningstid på 14.3 måneder [18].

Immune-related adverse event	Grade 3-5, n	All grades, n	All grades immune-related adverse event resolved/resolving n (%)	Treatment with systemic corticosteroid n (%)
Hypothyroidism	1	34	20 (59%)	0 (0)
Hyperthyroidism	1	19	18 (95%)	1 (5%)
Pneumonitis	9	23	15 (65%)	18 (78%)
Colitis	7	9	9 (100%)	7 (78%)
Infusion reactions	5	15	13 (87%)	10 (67%)
Severe skin reactions	4	6	4 (67%)	3 (50%)
Nephritis	2	2	2 (100%)	2 (100%)
Hepatitis	6	6	5 (83%)	5 (83%)
Hypophysitis	2	4	2 (50%)	4 (100%)
Adrenal insufficiency	1	2	0 (0)	2 (100%)
Thyroiditis	1	3	1 (33%)	1 (33%)

Størstedelen af de endokrinologiske bivirkninger var milde (der blev rapporteret én grad 3 hyperthyroidisme og én grad 3 hypothyroidisme), og nogle af disse bivirkninger var derfor ikke færdigbehandlede ved data cut-off grundet behovet for vedvarende substitutionsbehandling. Ses der på de resterende immun-relaterede bivirkninger i KEYNOTE-407, var >70% af disse færdigbehandlet eller i klinisk bedring ved data cut-off, hvilket understreger, at de immun-relaterede bivirkninger er håndterbare og reversible ved rettidig opsporing og relevant behandling med kortikosteroid [18].

De rapporterede immun-relaterede bivirkninger er allerede velkendte og håndterbare med den rette kliniske opmærksomhed til at iværksætte relevant og rettidig behandling, så risikoen for permanent behandlingsophør reduceres. Dette er understøttet af fagudvalget for lungekræft som i forbindelse med tidligere vurdering af pembrolizumab kombinationsbehandling har konkluderet [4]:

- De immunrelaterede alvorlige bivirkninger er få og svarer til forventningerne fra andre studier med pembrolizumab og klinisk erfaring.
- De alvorlige bivirkninger er generelt velkendte og håndterbare.

De immun-relaterede bivirkninger kan endvidere være associeret med øget behandlingseffekt af pembrolizumab, da de immun-relaterede bivirkninger kan afspejle effektiv aktivering af immunsystemet. Dette er bla. rapporteret i flere publicerede studier:

- I KEYNOTE-001 viste en opgørelse af 97 pembrolizumab-behandlede NSCLC patienter en statistisk signifikant sammenhæng mellem immun-relaterede bivirkninger (hos 39 ud af 97 patienter) og forbedret OS (HR for OS 0.75, 95% CI 0.56-0.99, $p=0.043$ i en justeret Cox Proportional hazards regression model) [15].
- I et fransk studie med 270 NSCLC patienter i anti-PD-1/L1 behandling var OS og PFS forbedret for subgruppen af patienter som havde en immun-relateret bivirkning (alle grader, 44% af patienterne) vs. patienter uden en immun-relateret bivirkning (HR for OS 0.29 (95% CI, 0.18-0.46, $p<0.001$); HR for PFS 0.42 (95% CI, 0.32-0.57; $p<0.001$)) [29].
- I et italiensk studie med 559 NSCLC patienter i anti-PD-1 behandling var OS forbedret hos patienter som oplevede en immun-relateret bivirkning (alle grader, 41.3% af patienterne) med HR for OS på 0.33 (95% CI 0.23-0.47, $p<0.0001$) [30].

5.2.10 Bivirkninger grad 5

Grundet den dårlige prognose i planocellulær NSCLC relateret til stigende alder og komobiditer, er det relevant at understøtte, at en del patienter dør i KEYNOTE-407 studiet af ikke-behandlingsrelaterede årsager.

I KEYNOTE-407 final analysis blev der i alt rapporteret 31 grad 5 bivirkninger i pembrolizumab + kemoterapi gruppen, hvoraf 12 af disse bivirkninger blev vurderet at have en sammenhæng med behandlingen baseret på investigators vurdering (tabel 28) [5]. Sammenlignet med interimanalyse 2, svarer dette til 2 yderligere behandlingsrelaterede dødsfald i KEYNOTE-407 final analysis:

- En patient fik hjertesvigt som investigator vurderede var relateret til kemoterapi behandling.
- En patient fik hjertestop i sammenhæng med andre hæmatologiske bivirkninger, nyrepåvirkning og bakteriel infektion, og investigator vurderede det var relateret til pembrolizumab behandling.

I kemoterapi gruppen blev der i alt rapporteret 19 patienter med grad 5 bivirkning i KEYNOTE-407 final analysis, hvoraf 5 af disse bivirkninger blev vurderet at have en sammenhæng med behandlingen baseret på investigators vurdering [5].

Tabel 28. Behandlings-relaterede grad 5 bivirkninger i KEYNOTE-407 final analysis med en median opfølgningstid på 14.3 måneder [5].

Cause of death according to investigator, n	Pembrolizumab + chemotherapy (n=278)	Placebo + chemotherapy (n=280)
Treatment-related grade 5 adverse events	12	5
Death*	2	-
Sepsis	3	-
Cardiac arrest	1	-
Cardiac failure	1	-
Hepatic failure	1	-
Necrotising fasciitis	1	-
Pneumonitis	1	-
Pulmonary haemorrhage	1	1
Respiratory failure	1	-
Septic shock	-	2
Pneumonia	-	1
Acute kidney injury	-	1

*The AE term "death" was reported where limited information on the cause of death was available or the investigator could not assign a specific AE term in subjects with comorbidities and confounding factors that lead to death.

5.2.11 Livskvalitet EORTC-QLQ-C30

I KEYNOTE-407 blev livskvalitet målt ved EORTC-QLQ-C30 i ITT populationen ved baseline og ved præspecificerede post-baseline tidspunkter jf. studieprotokollen. Data er opgjort som den gennemsnitlige ændring fra baseline til uge 18 i KEYNOTE-407 i EORTC QLQ-C30 global health status/quality of life scoren i de to behandlingsgrupper [14]. Data er angivet som leastsquares (LS) means, hvilket er forskel i gruppens middelværdi efter justering for kovariater. Der er inkluderet en mere detaljeret beskrivelse af den statistiske analyse metode for livskvalitet målt ved EORTC-QLQ-C30 i tabel A4b.

Resultat:

Tabel 29. Livskvalitet i KEYNOTE-407 jf. Medicinrådets protokol [14].

	EORTC-QLQ-C30 LS mean, uge 18	Forskel i EORTC-QLQ-C30 LS mean, uge 18	Mindste klinisk relevante forskel i Medicinrådets protokol
Pembrolizumab + kemoterapi (n=278)	4.3 (95% CI 1.7 til 6.9)	4.9 point (95% CI 1.4-8.3), p=0.0060	≥10 point
Kemoterapi (n=280)	-0.6 (95% CI -3.3 til 2.2)		

Ved uge 18 i KEYNOTE-407 havde 69.2% af patienterne i pembrolizumab + kemoterapi gruppen udfyldt spørgeskemaet sammenlignet med 58.3% i kemoterapi gruppen. I pembrolizumab + kemoterapi gruppen var EORTC-QLQ-C30 LS mean 4.3 (95% CI 1.7 til 6.9) vs. -0.6 (95% CI -3.3 til 2.2) i kemoterapi gruppen.

Dette svarer til en absolut forskel på 4.9 (95% CI 1.4-8.3), som er statistisk signifikant ($p=0.0060$) til fordel for pembrolizumab + kemoterapi gruppen) [14].

Der foreligger også livskvalitetsdata fra KEYNOTE-407 for tid til forværring målt ved hoste, brystsmerte og dyspnø baseret på QLQ-C30 spørgeskema (Time to true deterioration in composite of cough (LC13-Q1), chest pain (LC13-Q10), or dyspnea (C30-Q8) based on the stratified log-rank test and the stratified Cox model with treatment as covariate). Median tid til forværring var endnu ikke nået i begge behandlingsgrupper. De relative data viser en numerisk forbedring i livskvaliteten for tid til sygdomsforværring til fordel for pembrolizumab + kemoterapi gruppen med et HR på 0.79 (95% CI 0.58-1.06) [14].

I Medicinrådets protokol for vurdering af den kliniske merværdi af pembrolizumab + kemoterapi er den mindste klinisk relevante forskel for livskvalitet defineret som en gennemsnitlig ændring over tid i EORTC-QLQ-C30 på ≥ 10 point svarende til en moderat ændring. Denne tærskelværdi er baseret på et valideringsstudie fra 1998, som rapporterede ændringer i livskvalitet under kemoterapi behandling hos 246 patienter med brystcancer og 80 patienter med småcellet lungekræft [31]. Det er uvist om denne tærskelværdi kan ekstrapoleres til andre kræftformer eller andre systemiske behandlinger. Der er siden publiceret data for ændringer i livskvalitet hos patienter med uhelbredelig NSCLC i kemoterapi behandling baseret på to randomiserede kliniske studier [32]. For subgruppen af patienter som oplevede en forbedring i performance score eller vægtøgning, blev der rapporteret en forbedring i global health status (målt ved EORTC-QCQ-C30) på 9.1 point (95% CI, 3.4-14.7). Dvs. selv for en højtselekeret patientgruppe med uhelbredelig NSCLC med bedre prognose i form af forbedret performance status og vægtøgning, ses der en ændring i livskvaliteten på < 10 point.

Dette indikerer, at en mindste klinisk relevant forskel på ≥ 10 point (som anført i Medicinrådets protokol) er en forholdsmæssig høj tærskelværdi for forbedring i livskvaliteten ved systemisk behandling af uhelbredelig NSCLC. Forbedringen i livskvalitet i KEYNOTE-407 var statistisk signifikant i uge 18 for pembrolizumab + kemoterapi vs. kemoterapi gruppen, og dette bør også være klinisk relevant og tages i betragtning ved vurdering af data [14].

5.2.12 Konklusion af de komparative analyser for klinisk spørgsmål 2: PD-L1 <1%

Data i tabel 30 understreger den kliniske merværdi af pembrolizumab i kombination med kemoterapi til 1L behandling i planocellulær NSCLC med PD-L1 ekspression <1% dokumenteret i final analysis af KEYNOTE-407 [5]. Det er klinisk relevant, at der kan opnås øget overlevelse uden der sker en øgning i alvorlig toksicitet.

Tabel 30. Opsummering af data i KEYNOTE-407 for klinisk spørgsmål 2 jf. effektmål defineret i Medicinrådets protokol.

Effektmål	Mindste klinisk relevante forskel defineret i Medicinrådets protokol	Mindste klinisk relevante forskel dokumenteret i KEYNOTE-407	Relativ forskel HR/RR (95% CI)
Overlevelse, PD-L1 <1%	Forskel i median OS 3 mdr.	4.0 mdr.	HR 0.79 (95% CI 0.56–1.11)
	5% ARR ved 18 måneder	8% ARR ved 18 mdr.	
Behandlingsophør af en eller flere behandlinger grundet bivirkninger, ITT* [§]	5% ARR	14.1% absolute risk (95% CI 10.4-24.1)	RR 2.07 (95% CI 1.45-2.95)
Progressionsfri overlevelse, PD-L1 <1%	Forskel i median PFS 3 mdr.	0.4 mdr.	HR 0.67 (95% CI 0.49-0.91)
	5% ARR ved 18 måneder [†]	6% ARR ved 18 mdr.	
Grad 3-4 bivirkninger, ITT [§]	5% ARR	0.09% absolute risk (95% CI -7.9 til 8.1)	RR 1.00 (95% CI 0.88-1.14)
Livskvalitet EORTC-QLQ-C30, ITT	Forskel på ≥10 point	4.9 point (95% CI 1.4-8.3)	-

* Behandlingsophør af 1 eller flere behandlinger (pembrolizumab/placebo og/eller carboplatin og/eller paclitaxel/nab-paclitaxel).

§ Behandlingsophør grundet bivirkninger og bivirkninger er indsamlet over længere tid i pembrolizumab + kemoterapi gruppen grundet længere behandlingstid: Median 7.1 måneder (range 0.1-26.3) i pembrolizumab + kemoterapi gruppen vs. 4.6 måneder (range 0.1-24.1 måneder) i kemoterapi gruppen [5].

† 5% ARR for PFS-raten ved 12 og 18 mdr. er defineret som mindste klinisk relevante forskel i Medicinrådets behandlingsvejledning for 1L NSCLC [12,13].

Med afsæt i Medicinrådets metodehåndbog er det MSD's vurdering, at pembrolizumab i kombination med kemoterapi til 1L behandling af planocellulær NSCLC med PD-L1 ekspression <1% giver en moderat klinisk merværdi sammenlignet med platinbaseret kemoterapi. Kategorisering af merværdien er opsummeret i tabel 31.

Tabel 31. Opsummering af kategorisering af klinisk merværdi for pembrolizumab i kombination med kemoterapi i 1L planocellulær NSCLC med PD-L1 <1%.

Effektmål	Vigtighed	Klinisk merværdi
Overlevelse	Kritisk	Kan ikke kategoriseres/bedre
Behandlingsophør grundet bivirkninger	Kritisk	Kan ikke kategoriseres
Progressionsfri overlevelse	Vigtig	Moderat klinisk merværdi
Grad 3-4 bivirkninger	Vigtig	Kan ikke kategoriseres
Livskvalitet EORTC-QLQ-C30	Vigtig	Ingen dokumenteret merværdi
Samlet		Moderat klinisk merværdi

Ved fortolkning af relative effektmål kan der være risiko for usikkerhed eller overestimering af behandlingseffekten, hvorfor absolutte effektmål kan være en klinisk mere relevant afspejling af

behandlingseffekten [33,34]. Dette understreges af data fra KEYNOTE-407, hvor de absolutte effektforskelle for median OS er sammenlignelige for subgrupperne med PD-L1 $\geq 1\%$ og $< 50\%$ samt PD-L1 $< 1\%$ på trods af forskellige relative effektmål for overlevelse. Endvidere vil absolutte effektmål ofte tillægges en større vægt i klinisk praksis, hvor andelen af patienter med langvarig overlevelse er et klinisk relevant effektmål for onkologisk behandling. For patienter med PD-L1 $< 1\%$ viser data fra KEYNOTE-407, at de absolutte effektforskelle for median OS og overlevelse ved 12 og 18 måneder overskrider de mindste klinisk relevante forskelle i Medicinrådets protokol. Sammenholdt med de kliniske og patientrelaterede overvejelser i planocellulær NSCLC, hvor effektiv 1L behandling er afgørende grundet den dårlige prognose og hurtig sygdomsprogression, indikerer data fra KEYNOTE-407 samlet set, at effekten på overlevelse af pembrolizumab kombinationsbehandling er bedre end effekten af kemoterapi til patienter med PD-L1 $< 1\%$.

Der ses en vedvarende effektforskel for PFS med en 6% forskel i PFS raten ved 18 måneder. PFS raten frem for den mediane PFS afspejler den klinisk relevante og langvarige behandlingseffekt, hvor en større andel af patienterne er progressionsfrie i længere tid i pembrolizumab + kemoterapi gruppen. Dette er i overensstemmelse med Medicinrådets behandlingsvejledning for lægemidler til 1L NSCLC, som inkluderer PFS-raten ved 12 og 18 måneder som effektmål. HR for PFS er statistisk signifikant på HR 0.67 (95% CI 0.49-0.91) for pembrolizumab + kemoterapi vs. kemoterapi. Baseret på disse data indikerer de absolutte og relative effektmål for PFS i KEYNOTE-407 derfor en moderat klinisk merværdi.

Behandlingsophør grundet bivirkninger viser uoverensstemmelse i forhold til PICO mellem protokollen og KEYNOTE-407. Det giver usikkerhed om estimatet, da behandlingsophøret overestimeres i pembrolizumab + kemoterapi gruppen med baggrund i, at patienter fortsat kan være i pembrolizumab behandling (men have stoppet kemoterapi behandling med platin eller taxan). Samtidig er der en længere median behandlingsslængde i pembrolizumab + kemoterapi gruppen.

På denne baggrund bør data vurderes ved narrativ beskrivelse frem for statistisk vurdering, og den kliniske merværdi af behandlingsophør grundet bivirkninger kan derfor ikke kategoriseres.

Jf. væsentlighedskriterierne i Medicinrådets metodehåndbog for negative effektmål kan det relative effektmål for grad 3-4 bivirkninger ikke kategoriseres ift. klinisk merværdi. Der er ingen statistisk signifikant forskel i grad 3-4 bivirkninger for pembrolizumab + kemoterapi vs. kemoterapi. Det er klinisk betydningsfuldt, at pembrolizumab + kemoterapi ikke øger andelen af patienter med alvorlige bivirkninger sammenlignet med kemoterapi, og det er til trods for, at behandlingsslængden af pembrolizumab + kemoterapi er længere end kemoterapi. De immun-relaterede bivirkninger rapporteret for pembrolizumab + kemoterapi i KEYNOTE-407 er velkendte og håndterbare i klinisk praksis.

De absolutte effektforskelle for median OS og langvarig overlevelse og PFS, som overskrider de mindste klinisk relevante forskelle i Medicinrådets protokol uden en øgning i alvorlig toksicitet, indikerer samlet set, at pembrolizumab i kombination med kemoterapi har en bedre og klinisk relevant behandlingseffekt sammenlignet med platinbaseret kemoterapi. De opdaterede data fra KEYNOTE-407 final analysis bør derfor danne grundlag for, at Medicinrådet anbefaler pembrolizumab i kombination med kemoterapi som standardbehandling af 1L planocellulær NSCLC med PD-L1 ekspression $< 1\%$.

KEYNOTE-407 data afspejler således den mest effektive 1L behandlingsstrategi i metastatisk planocellulær NSCLC, hvorfor der er klinisk rationale for, at pembrolizumab kombinationsbehandling med kemoterapi bør være standardbehandling til denne patientgruppe. Det er endvidere relevant at tilføje, at grundet det store frafald af patienter fra 1L til 2L behandling ($> 30\%$) bla. grundet sygdomsprogression, er det afgørende at kunne tilbyde den mest effektive 1L behandling til flest mulige patienter med planocellulær NSCLC for at øge overlevelsen for denne patientgruppe. Pembrolizumab kombinationsbehandling dokumenterer en

median overlevelse som er mere end dobbelt så høj i KEYNOTE-407j, som der tilsvarende er dokumenteret for kemoterapi behandling efterfulgt af 2L immunterapi, som er nuværende standardbehandling i plancellulær NSCLC i Danmark. Samtidig kan pembrolizumab kombinationsbehandling også have en positiv effekt på 2L behandling, hvorved symptombyrden mindskes og tiden til sygdomsprogression af efterfølgende behandling forlænges, hvilket er klinisk relevant for patienten.

6 Referencer

References should be formatted using the *Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals: Sample References* by the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) (www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html). Further details of the requirements can be found in *Citing Medicine* (www.nlm.nih.gov/citingmedicine). In-text citations should follow the Vancouver style and use square brackets ([x]).

- [1] Keytruda (pembrolizumab) European Public Assessment Report (EPAR) EMEA/H/C/003820/II/0060, 31. januar 2019 (KEYNOTE-407)
- [2] Keytruda (pembrolizumab) Summary of Product Characteristics (SPC) 24. marts 2020
- [3] 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*. 2018; 379(21):2040-51
- [4] Baggrund for Medicinrådets anbefaling vedrørende pembrolizumab i kombination med kemoterapi som mulig standardbehandling af planocellulær ikke-småcellet lungekræft, 28. august 2019
- [5] 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.
- [6] 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, 2. July 2020.
- [7] Hanna NH, Schneider BJ, Temin S, Baker S Jr, Brahmer J, Ellis PM et al. Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer Without Driver Alterations: ASCO and OH (CCO) Joint Guideline Update. *J Clin Oncol* 2020;38:1608-32
- [8] Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018;29 (Suppl 4): iv192–237
- [9] Mini-MTV skema til Koordineringsrådet for ibrugtagning af sygehusmedicin (KRIS) for pembrolizumab monoterapi i 1L NSCLC, 4. januar 2017
- [10] Socinski MA, Obasaju C, Gandara D, Hirsch FR, Bonomi P, Bunn P et al. Clinicopathologic Features of Advanced Squamous NSCLC. *J Thorac Oncol*. 2016;11(9):1411-22
- [11] Socinski MA, Obasaju C, Gandara D, Hirsch FR, Bonomi P, Bunn PA Jr et al. Current and Emergent Therapy Options for Advanced Squamous Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2018;13(2):165-183
- [12] Medicinrådets behandlingsvejledning for lægemidler vedrørende førsteliniebehandling af uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft, version 1.2, 10. februar 2020.
- [13] Medicinrådets protokol for en fælles regional behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til førsteliniebehandling af uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft v2.2, 10. februar 2020

- [14] 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
- [15] 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* 2018; 6(3); 288–94
- [16] 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* 2018 18 (1):946 doi: 10.1186/s12885-018-4819-2
- [17] 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* 2018; 6(4): 402-8
- [18] Clinical Study Report, A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of Carboplatin-Paclitaxel/Nab-Paclitaxel Chemotherapy with or without Pembrolizumab (MK-3475) in First Line Metastatic Squamous Non-small Cell Lung Cancer Subjects (KEYNOTE-407), P407V02MK3475, 19. februar 2020
- [19] Pilotto S et al. Moving towards a customized approach for drug development: lessons from clinical trials with immune checkpoint inhibitors in lung cancer. *Transl Lung Cancer Res* 2015;4(6):704-712
- [20] Ascierto PA, Long GV. Progression-free survival landmark analysis: a critical endpoint in melanoma clinical trials. *Lancet Oncol* 2016;17:1037-9.
- [21] 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*. 2002;346(2):92-8
- [22] European Medicines Agency: Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. EMA/CHMP/205/95 Rev.5. 22 September 2017. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf
- [23] Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WEE, Poddubska E et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(2):123-35
- [24] Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, von Pawel J et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2017;389(10066):255-65
- [25] Garon EB, Rizvi NA, Hui R, Leighl N, Balmanoukian AS, Eder JP et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2015;372(21):2018-28
- [26] Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han JY et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387(10027):1540-50.
- [27] Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2016; 10(2):93-105
- [28] Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018;378(22):2078-2092

- [29] 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. *Clinical Lung Cancer Clin Lung Cancer*. 2019;20(3):201-207
- [30] 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*. 2019;20(4):237-47
- [31] Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, and Pater J. Interpreting the Significance of Changes in Health-Related Quality-of-Life Scores. *J Clin Oncol* 1998;16:139-144
- [32] Maringwa JT, Quinten C, King M, Ringash J, Osoba D, Coens C et al. Minimal important differences for interpreting health-related quality of life scores from the EORTC QLQ-C30 in lung cancer patients participating in randomized controlled trials. *Support Care Cancer* 2011; 19:1753-1760
- [33] Noordzij M, van Diepen M, Caskey FC and Jager KJ. Relative risk versus absolute risk: one cannot be interpreted without the other. *Nephrol Dial Transplant* 2017;32:ii13–ii18
- [34] Ranganathan P, Pramesh CS and Aggarwal R. Common pitfalls in statistical analysis: Absolute risk reduction, relative risk reduction, and number needed to treat. *Perspect Clin Res*. 2016;7(1):51-3

7 Appendix

Litteratursøgning

N/A – litteratursøgning ikke påkrævet jf. Medicinrådets protokol.

Table A1 Inclusion and exclusion criteria

Inclusion criteria	
Exclusion criteria	

Hovedkarakteristika af inkluderede studier

Studie karakteristika

Tabel A2 Hoved karakteristika af studier

Tabel A2 KEYNOTE-407 [3,5]

Trial name	A Study of Carboplatin-Paclitaxel/Nab-Paclitaxel Chemotherapy With or Without Pembrolizumab (MK-3475) in Adults With First Line Metastatic Squamous Non-small Cell Lung Cancer (MK-3475-407/KEYNOTE-407)
NCT number	02775435
Objective	To study efficacy and safety of pembrolizumab combined with carboplatin plus either paclitaxel or nab-paclitaxel versus carboplatin and either paclitaxel or nab-paclitaxel in participants with advanced or metastatic squamous non-small cell lung cancer (NSCLC) who have not previously received systemic therapy for advanced disease and with any level of PD-L1 expression
Publications – title, author, journal, year	<ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. Paz-Ares L et al. N Engl J Med. 2018;379(21):2040-51 [3] • 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 • 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. • Keytruda (pembrolizumab) European Public Assessment Report (EPAR) EMEA/H/C/003820/II/0060, 31. januar 2019 (KEYNOTE-407) • 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, 2. July 2020.
Study type and design	Double-blind, phase 3 trial where patients were randomly assigned in a 1:1 ratio to receive carboplatin and either paclitaxel or nab-paclitaxel plus either 200 mg of pembrolizumab or placebo every 3 weeks for 4 cycles followed by pembrolizumab or placebo for up to a total of 35 cycles. Randomization was performed by means of an integrated interactive voice-response and Web-response system. Randomization was stratified according to PD-L1 expression (tumor proportion score $\geq 1\%$ vs. $< 1\%$), choice of taxane (paclitaxel vs. nab-paclitaxel), and geographic region of enrollment (East Asia vs. rest of the world). Crossover to pembrolizumab monotherapy was permitted among the patients in the placebo-combination group who had verified disease progression by imaging.
Follow-up time	Interimanalyse 2: Median follow-up 7.8 months (range 0.1-19.1 months) Final analysis: Median follow-up 14.3 months (range 0.1-31.3 months)
Population (inclusion and exclusion criteria)	Inclusion Criteria: <ul style="list-style-type: none"> • Has a histologically or cytologically confirmed diagnosis of stage IV (M1a or M1b-American Joint Committee on Cancer [AJCC] 7th edition) squamous NSCLC. • Has measurable disease based on RECIST 1.1 as determined by the local site investigator/radiology assessment. • Has not received prior systemic treatment for metastatic NSCLC.

	<ul style="list-style-type: none"> • Has provided tumor tissue from locations not radiated prior to biopsy. • Has a life expectancy of at least 3 months. • Has a performance status of 0 or 1 on the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status. • Has adequate organ function. • If female of childbearing potential, is willing to use an adequate method of contraception for the course of the study through 120 days after the last dose of study drug. • If male with a female partner(s) of child-bearing potential, must agree to use an adequate method of contraception starting with the first dose of study drug through 120 days after the last dose of study drug. Males with pregnant partners must agree to use a condom; no additional method of contraception is required for the pregnant partner. <p>Exclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Has non-squamous histology NSCLC. • Is currently participating and receiving study therapy or has participated in a study of an investigational agent and received study therapy or used an investigational device within 4 weeks prior to administration of pembrolizumab. • Before the first dose of study drug: a) Has received prior systemic cytotoxic chemotherapy for metastatic disease; b) Has received other targeted or biological antineoplastic therapy (e.g., erlotinib, crizotinib, cetuximab) for metastatic disease; c) Has had major surgery (<3 weeks prior to first dose). • Received radiation therapy to the lung that is > 30 Gy within 6 months of the first dose of study drug. • Completed palliative radiotherapy within 7 days of the first dose of study drug. • Is expected to require any other form of antineoplastic therapy while on study. • Has received a live-virus vaccination within 30 days of planned treatment start. • Has a known history of prior malignancy except if the participant has undergone potentially curative therapy with no evidence of that disease recurrence for 5 years since initiation of that therapy. • Has known active central nervous system (CNS) metastases and/or carcinomatous meningitis. • Has pre-existing peripheral neuropathy that is \geq Grade 2 by Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4 criteria. • Previously had a severe hypersensitivity reaction to treatment with another monoclonal antibody. • Has a known sensitivity to any component of carboplatin or paclitaxel or nab-paclitaxel. • Has active autoimmune disease that has required systemic treatment in past 2 years. • Is on chronic systemic steroids. • Had prior treatment with any other anti-programmed cell death 1 (anti-PD-1), or programmed cell death ligand 1 (PD-L1) or PD-L2 agent or an antibody or a small molecule targeting other immuno-regulatory receptors or mechanisms. • Has participated in any other pembrolizumab trial and has been treated with pembrolizumab. • Has an active infection requiring therapy. • Has known history of Human Immunodeficiency Virus (HIV). • Has known active Hepatitis B or C. Active Hepatitis B.
--	---

	<ul style="list-style-type: none"> • Is, at the time of signing informed consent, a regular user (including "recreational use") of any illicit drugs or has a recent history (within the last year) of substance abuse (including alcohol). • Has interstitial lung disease or a history of pneumonitis that required oral or intravenous glucocorticoids to assist with management. • Is pregnant or breastfeeding, or expecting to conceive or father children while on study drug and for the required duration of contraception after the last dose of study drug. 																																																																		
Intervention	All patients received four cycles of intravenously (i.v.) administered carboplatin (area under the concentration-time curve (AUC), 6 mg per milliliter per minute) plus 4 cycles of paclitaxel (200 mg/m ²) or 12 cycles of nab-paclitaxel (100 mg/m ²). In the intervention arm patients received the above treatments in combination with pembrolizumab 200 mg every third week administered i.v. for up to 35 cycles. 278 patients were randomized to the pembrolizumab-chemotherapy intervention group compared to 281 patients randomized in the chemotherapy control group.																																																																		
Baseline characteristics	<p>The baseline demographic and disease characteristics were generally well balanced between the two arms except the percentage of patients with ECOG PS 1 was slightly higher in the pembrolizumab + chemotherapy arm compared to the chemotherapy arm. Baseline characteristics are listed in the table below.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Pembrolizumab + chemotherapy (n=278)</th> <th>Chemotherapy (n=281)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Age, median (range)</td> <td>65 (29-87)</td> <td>65 (36-88)</td> </tr> <tr> <td>Men/women (%)</td> <td>79.1%/20.9%</td> <td>83.6%/16.4%</td> </tr> <tr> <td>ECOG PS 0/1 (%)</td> <td>26.3%/73.7%</td> <td>32.0%/68.0%</td> </tr> <tr> <td>Region of enrollment (%)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> East Asia</td> <td>19.4%</td> <td>18.5%</td> </tr> <tr> <td> Rest of the world</td> <td>80.6%</td> <td>81.5%</td> </tr> <tr> <td>Smoking (%)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> Current/former</td> <td>92.1%</td> <td>93.2%</td> </tr> <tr> <td> Never</td> <td>7.9%</td> <td>6.8%</td> </tr> <tr> <td>Histologic features (%)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> Squamous</td> <td>97.8%</td> <td>93.2%</td> </tr> <tr> <td> Adenosquamous</td> <td>2.2%</td> <td>6.8%</td> </tr> <tr> <td>Brain metastases (%)</td> <td>7.2%</td> <td>8.5%</td> </tr> <tr> <td>PD-L1 (%)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> <1%</td> <td>34.2%</td> <td>35.2%</td> </tr> <tr> <td> ≥ 1% og < 50%</td> <td>37.1%</td> <td>37.0%</td> </tr> <tr> <td> ≥50%</td> <td>26.3%</td> <td>26.0%</td> </tr> <tr> <td> Could not be evaluated</td> <td>2.5%</td> <td>1.8%</td> </tr> <tr> <td>Previous therapies for non-metastatic disease (%)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> Radiotherapy</td> <td>6.1%</td> <td>7.8%</td> </tr> <tr> <td> Neoadjuvant or adjuvant therapy</td> <td>1.8%</td> <td>2.8%</td> </tr> </tbody> </table>		Pembrolizumab + chemotherapy (n=278)	Chemotherapy (n=281)	Age, median (range)	65 (29-87)	65 (36-88)	Men/women (%)	79.1%/20.9%	83.6%/16.4%	ECOG PS 0/1 (%)	26.3%/73.7%	32.0%/68.0%	Region of enrollment (%)			East Asia	19.4%	18.5%	Rest of the world	80.6%	81.5%	Smoking (%)			Current/former	92.1%	93.2%	Never	7.9%	6.8%	Histologic features (%)			Squamous	97.8%	93.2%	Adenosquamous	2.2%	6.8%	Brain metastases (%)	7.2%	8.5%	PD-L1 (%)			<1%	34.2%	35.2%	≥ 1% og < 50%	37.1%	37.0%	≥50%	26.3%	26.0%	Could not be evaluated	2.5%	1.8%	Previous therapies for non-metastatic disease (%)			Radiotherapy	6.1%	7.8%	Neoadjuvant or adjuvant therapy	1.8%	2.8%
	Pembrolizumab + chemotherapy (n=278)	Chemotherapy (n=281)																																																																	
Age, median (range)	65 (29-87)	65 (36-88)																																																																	
Men/women (%)	79.1%/20.9%	83.6%/16.4%																																																																	
ECOG PS 0/1 (%)	26.3%/73.7%	32.0%/68.0%																																																																	
Region of enrollment (%)																																																																			
East Asia	19.4%	18.5%																																																																	
Rest of the world	80.6%	81.5%																																																																	
Smoking (%)																																																																			
Current/former	92.1%	93.2%																																																																	
Never	7.9%	6.8%																																																																	
Histologic features (%)																																																																			
Squamous	97.8%	93.2%																																																																	
Adenosquamous	2.2%	6.8%																																																																	
Brain metastases (%)	7.2%	8.5%																																																																	
PD-L1 (%)																																																																			
<1%	34.2%	35.2%																																																																	
≥ 1% og < 50%	37.1%	37.0%																																																																	
≥50%	26.3%	26.0%																																																																	
Could not be evaluated	2.5%	1.8%																																																																	
Previous therapies for non-metastatic disease (%)																																																																			
Radiotherapy	6.1%	7.8%																																																																	
Neoadjuvant or adjuvant therapy	1.8%	2.8%																																																																	
Primary and secondary endpoints	<p>Primary endpoints:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Overall survival (time from randomization to death from any cause) and progression-free survival (time from randomization to disease progression as assessed by blinded, independent central radiologic review according to RECIST version 1.1, or death from any cause, whichever occurred first) <p>Secondary endpoints:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Response rate (the percentage of patients with a confirmed complete or partial response by blinded, independent central radiologic review according to RECIST version 1.1) 																																																																		

	<ul style="list-style-type: none"> • Duration of response (time from first documented complete or partial response to disease progression or death)
Method of analysis	<ul style="list-style-type: none"> • Efficacy was assessed in the intention-to-treat population which included all patients who had undergone randomization. • Safety was assessed in the as-treated population which included all patients who had undergone randomization and received at least one dose of the assigned combination therapy. • The Kaplan–Meier method was used to estimate overall survival, progression-free survival, and duration of response. • The stratified log-rank test was used to assess between-group differences in overall and progression-free survival. • A stratified Cox proportional-hazards model and Efron’s method of tie handling were used to assess the magnitude of the difference between the trial groups. There was no violation of the proportional hazards model in the intention-to-treat population. In some subgroups, there was a delayed separation of the survival curves, suggesting a possible deviation from the proportional-hazards assumption. • The stratified method of Miettinen and Nurminen was used to assess differences in response rate. • The randomization stratification factors were applied to all stratified analyses.
Subgroup analyses	<p>As prespecified in the protocol, subgroup analyses were planned to determine whether the treatment effect is consistent across various subgroups for OS, PFS and ORR (with a nominal 95% CI) with the following classification variables:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Age category (≤ 65, > 65 years) • Sex (female, male) • ECOG Performance Scale (0, 1) • Region of enrollment (East Asia, rest of the world) • PD-L1 expression (unknown, TPS $< 1\%$, TPS $\geq 1\%$ and $< 50\%$, TPS $\geq 50\%$) • Taxane-based drug (paclitaxel, nab-paclitaxel)

Resultater per studie

Tabel A3 Resultater KEYNOTE-407 final analysis [5]

Trial name: KEYNOTE-407				NCT number: 02775435								
Outcome	Study arm	N	Result (CI)	Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			Description of methods used for estimation	References	
				Difference	95% CI	P value	Hazard/Odds/Risk ratio	95% CI	P value			
Median OS, ITT	Pembrolizumab + chemotherapy	278	17.1 (14.4-19.9) months	5.5 months	-	-	HR: 0.71	0.58-0.88	-	Median OS was estimated by Kaplan–Meier method. HR was estimated based on Cox regression model with treatment as a covariate stratified by PD-L1 status (TPS ≥ 1% vs. < 1%), taxane chemotherapy (paclitaxel vs. nab-paclitaxel) and geographic region (East Asia vs. non-East Asia). Median follow-up 14.3 months. No p-value is available.	[5]	
	Chemotherapy	281	11.6 (10.1-13.7) months									
Median OS, PD-L1 ≥1% and <50%	Pembrolizumab + chemotherapy	103	18.0 (13.6-NR) months	4.9 months	-	-	HR: 0.59	0.42-0.84	-	Prespecified subgroup analysis in the study protocol with a nominal 95% CI. No p-value is available.	[6]	
	Chemotherapy	104	13.1 (9.1-15.2) months									
Median OS, PD-L1 <1%	Pembrolizumab + chemotherapy	95	15.0 (13.2-19.4) months	4.0 months	-	-	HR: 0.79	0.56-1.11	-	Prespecified subgroup analysis in the study protocol with a nominal 95% CI. No p-value is available.	[5]	
	Chemotherapy	99	11.0 (8.7-13.8) months									

12 months OS, ITT	Pembrolizumab + chemotherapy	278	64.7% (58.8-70.0)	15.1%	-	-	-	-	-	-	Descriptive outcome from KEYNOTE-407.	[5]
	Chemotherapy	281	49.6% (43.6-55.3)									
18 months OS, ITT	Pembrolizumab + chemotherapy	278	48%	11.5%	-	-	-	-	-	-	Descriptive outcome from KEYNOTE-407. Estimated from Kaplan-Meier curve.	[5]
	Chemotherapy	281	36.5%									
12 months OS, PD-L1 ≥1% and <50%	Pembrolizumab + chemotherapy	103	66.0% (56.0-74.3)	12.6%	-	-	-	-	-	-	Descriptive outcome from KEYNOTE-407. Estimated from Kaplan-Meier curve.	[6]
	Chemotherapy	104	53.4% (43.4-62.5)									
18 months OS, PD-L1 ≥1% and <50%	Pembrolizumab + chemotherapy	103	50%	17%	-	-	-	-	-	-	Descriptive outcome from KEYNOTE-407. Estimated from Kaplan-Meier curve.	[6]
	Chemotherapy	104	33%									
12 months OS, PD-L1 < 1%	Pembrolizumab + chemotherapy	95	64.2% (53.7-72.9)	19.1%	-	-	-	-	-	-	Descriptive outcome from KEYNOTE-407. Estimated from Kaplan-Meier curve.	[5]
	Chemotherapy	99	45.1% (35.1-54.6)									
18 months OS, PD-L1 < 1%	Pembrolizumab + chemotherapy	95	45%	8%	-	-	-	-	-	-	Descriptive outcome from KEYNOTE-407. Estimated from Kaplan-Meier curve.	[5]
	Chemotherapy	99	37%									

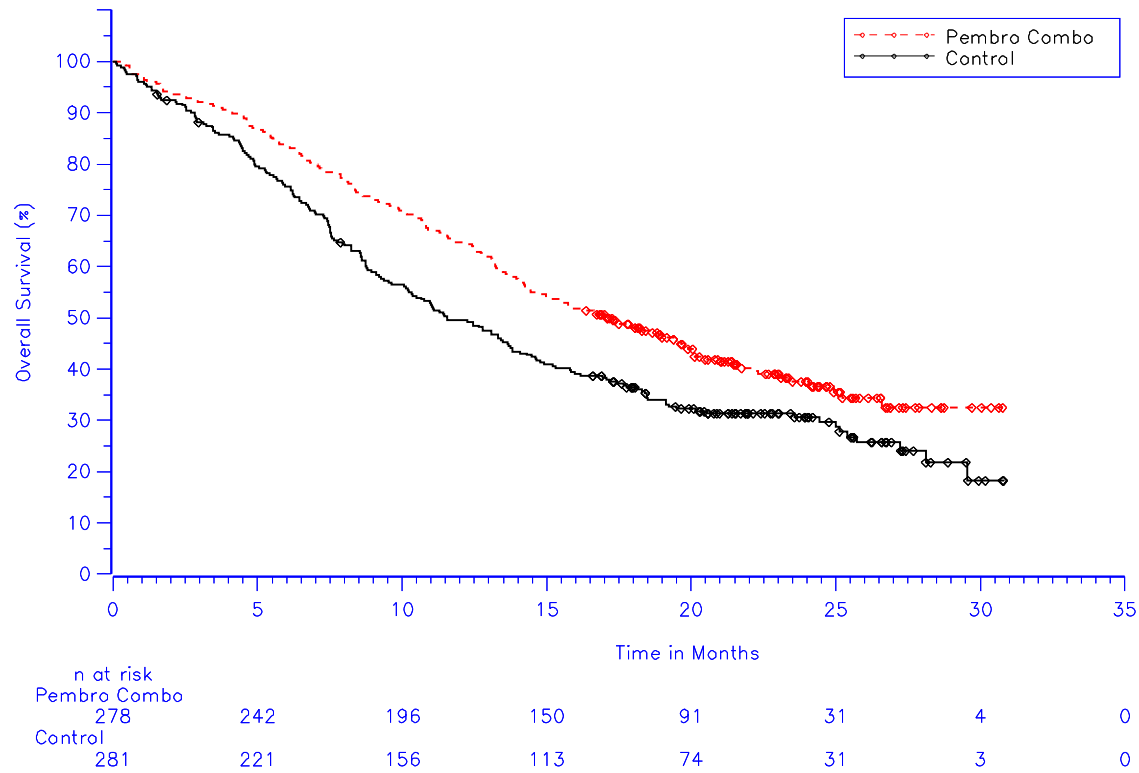
Median PFS, ITT	Pembrolizumab + Chemotherapy	278	8.0 (6.3-8.4) months	2.9 months	-	-	HR: 0.59	0.47- 0.69	-	Median PFS was estimated by Kaplan–Meier method. HR was estimated based on Cox regression model with treatment as a covariate stratified by PD-L1 status (TPS ≥ 1% vs. < 1%), taxane chemotherapy (paclitaxel vs. nab-paclitaxel) and geographic region (East Asia vs. non-East Asia). Median follow-up 14.3 months. No p-value is available.	[5]
	Chemotherapy	281	5.1 (4.3-6.0) months								
Median PFS, PD-L1 ≥1% and <50%	Pembrolizumab + chemotherapy	103	8.1 (6.1-11.4) months	2.1 months	-	-	HR: 0.52	0.38- 0.71	-	Prespecified subgroup analysis in the study protocol with a nominal 95% CI. No p-value is available.	[6,18]
	Chemotherapy	104	6.0 (4.2-6.2) months								
Median PFS, PD-L1 <1%	Pembrolizumab + chemotherapy	95	6.3 (6.1-8.5) months	0.4 month	-	-	HR: 0.67	0.49- 0.91	-	Prespecified subgroup analysis in the study protocol with a nominal 95% CI. No p-value is available.	[5]
	Chemotherapy	99	5.9 (4.4-6.2) months								
12 months PFS, ITT	Pembrolizumab + chemotherapy	73	35.8% (30.1- 41.5)	18.1%	-	-	-	-	-	Descriptive outcome. Estimated from Kaplan–Meier curve.	[5]
	Chemotherapy	73	17.7% (13.4- 22.4)								

18 months PFS, ITT	Pembrolizumab + chemotherapy	73	37%	24%	-	-	-	-	-	Descriptive outcome. Estimated from Kaplan-Meier curve.	[5]
	Chemotherapy	73	13%								
12 months PFS, PD-L1 ≥1% and <50%	Pembrolizumab + chemotherapy	103	40.0% (30.4-49.3)	22.4%	-	-	-	-	-	Descriptive outcome. Estimated from Kaplan-Meier curve.	[18]
	Chemotherapy	104	17.6% (11.0-25.6)								
18 months PFS, PD-L1 ≥1% and <50%	Pembrolizumab + chemotherapy	103	30%	22%	-	-	-	-	-	Descriptive outcome. Estimated from Kaplan-Meier curve.	[18]
	Chemotherapy	104	8%								
12 months PFS, PD-L1 <1%	Pembrolizumab + chemotherapy	95	31.2% (22.2-40.7)	11.6%	-	-	-	-	-	Descriptive outcome. Estimated from Kaplan-Meier curve	[5]
	Chemotherapy	99	19.6% (12.3-28.1)								
18 months PFS, PD-L1 <1%	Pembrolizumab + chemotherapy	95	20%	6%	-	-	-	-	-	Descriptive outcome. Estimated from Kaplan-Meier curve	[5]
	Chemotherapy	99	14%								
All-cause grade 3-4 adverse events (AEs), ITT	Pembrolizumab + chemotherapy	278	62.95%	0.09%	-7.9 to 8.1	-	RR: 1.00	0.88-1.14	-	The safety population consisted of all randomised subjects who received at least one dose of study treatment. RR and 95% CI are provided for patients who had grade 3-4 adverse events for	[5]
	Chemotherapy										

<p style="text-align: right;">280 62.86%</p>			<p>pembrolizumab + chemotherapy vs. chemotherapy in KEYNOTE-407 computed using Miettinen & Nurminen's method. As exposure in the pembrolizumab + chemotherapy group was higher than exposure in the chemotherapy group, adverse events were collected over a longer period of time for the pembrolizumab + chemotherapy group. No p-value is available.</p>													
<p>Discontinuation of any treatments (pembrolizumab/ placebo, carboplatin and/or paclitaxel/nab-paclitaxel) due to AEs, ITT</p> <table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 15%;">Pembrolizumab + chemotherapy</td> <td style="width: 15%;">278</td> <td style="width: 15%;">27.3%</td> <td style="width: 15%;"></td> <td style="width: 15%;"></td> <td style="width: 15%;"></td> </tr> <tr> <td>Chemotherapy</td> <td>280</td> <td>13.2%</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table>	Pembrolizumab + chemotherapy	278	27.3%				Chemotherapy	280	13.2%				<p>14.1% 7.6-20.7 -</p>	<p>RR: 2.07 1.45-2.95 -</p>	<p>The safety population consisted of all randomised subjects who received at least one dose of study treatment. RR and 95% CI are provided for patients who discontinued any treatments due to AEs for pembrolizumab + chemotherapy vs. chemotherapy in KEYNOTE-407 computed using Miettinen & Nurminen's method. As exposure in the pembrolizumab + chemotherapy group was higher than exposure in the</p>	<p>[5]</p>
Pembrolizumab + chemotherapy	278	27.3%														
Chemotherapy	280	13.2%														

								chemotherapy group, adverse events were collected over a longer period of time for the pembrolizumab + chemotherapy group. No p-value is available.	
Quality of life EORTC-QLQ-C30, ITT (Difference in LS mean between treatment groups from baseline to week 18)	<p>Pembrolizumab + chemotherapy 276 4.3 (1.7 to 6.9)</p> <p>Chemotherapy 278 -0.6 (-3.3 to 2.2)</p>	4.9	1.4-8.3	0.0060	-	-	-	Change from baseline in EORTC QLQ-C30 global health status/quality of life score at week 18 in KEYNOTE-407 in ITT population. The score is estimated with a 95% CI based on a constrained longitudinal data analysis (cLDA) with the score as the response variable, and treatment by study visit interaction and stratification factors for randomization as covariates. This model assumes a common mean across treatment groups at baseline (due to randomisation) and a different mean for each treatment at each post-baseline timepoints. Data is presented as leastsquares (LS) means, which is the difference in group means after adjusting for covariates. P-value is 2-sided and nominal.	[14]

Overall survival in ITT population in KEYNOTE-407. Data cut-off May 9, 2019. Median follow-up 14.3 months. [5]



Database Cutoff Date: 09MAY2019

Resultater per PICO (klinisk spørsmål)

Tabel A4a Resultater relateret til klinisk spørgsmål 1

”Hvad er den kliniske merværdi af pembrolizumab i kombination med kemoterapi til patienter med uhelbredelig NSCLC med planocellulær histologi og PD-L1 $\geq 1\%$ og $< 50\%$ sammenlignet med platinbaseret kemoterapi?”

Results per outcome	<i>Attach forest plots and statistical results as a separate file. Results from the comparative analysis should be given in the table below, if possible.</i>							
	Studies included in the analysis	Absolute difference in effect			Relative difference in effect			Methods used for quantitative synthesis
		Difference	CI	P value	Hazard/Odds/Risk ratio	CI	P value	
Median OS, PD-L1 $\geq 1\%$ and $< 50\%$	KEYNOTE-407	4.9 months	-	-	HR: 0.59	0.42-0.84	-	Median OS was estimated by Kaplan–Meier method. HR is based on a Cox proportional hazards model with adjustment for stratification factors used for randomisation: PD-L1 TPS ($\geq 1\%$ vs. $< 1\%$), choice of taxane (paclitaxel vs. nab-paclitaxel) and geographic region of enrolment (East Asia vs. rest of the world). Subgroup analysis in patients with PD-L1 $\geq 1\%$ and $< 50\%$ was conducted to estimate the between-group treatment effect for OS with a nominal 95% CI. Median follow-up 14.3 months [6].
12 months OS, PD-L1 $\geq 1\%$ and $< 50\%$	KEYNOTE-407	12.6%	-	-	-	-	-	Descriptive outcome. Absolute difference in 12 months OS-rate in KEYNOTE-407 for subgroup with PD-L1 $\geq 1\%$ and $< 50\%$ [6]. Estimated from Kaplan-Meier curve.
18 months OS, PD-L1 $\geq 1\%$ and $< 50\%$	KEYNOTE-407	17%	-	-	-	-	-	Descriptive outcome. Absolute difference in 18 months OS-rate in KEYNOTE-407 for subgroup with PD-L1 $\geq 1\%$ and $< 50\%$ [6]. Estimated from Kaplan-Meier curve.
Discontinuation of all treatments (pembrolizumab/placebo, carboplatin and paclitaxel/nab-paclitaxel) due to AEs, ITT	KEYNOTE-407	14.1%	7.6-20.7	-	RR: 2.07	1.45-2.95	-	The safety population consisted of all randomised subjects who received at least one dose of study treatment in KEYNOTE-407. Risk ratio and 95% CI are provided for patients who discontinued all treatments due to adverse events for pembrolizumab + chemotherapy vs. chemotherapy in KEYNOTE-407 computed using Miettinen &

								Nurminen's method. As exposure in the pembrolizumab + chemotherapy group was higher than exposure in the chemotherapy group, adverse events were collected over a longer period of time for the pembrolizumab + chemotherapy group. No p-value is available. [5]
Median PFS, PD-L1 \geq 1% and <50%	KEYNOTE-407	2.1 months	-	-	HR: 0.52	0.38-0.71	-	Median PFS was estimated by Kaplan-Meier method. HR is based on a Cox proportional hazards model with adjustment for stratification factors used for randomisation (same as for OS). Subgroup analysis in patients with PD-L1 \geq 1% and < 50% was conducted to estimate the between-group treatment effect for OS with a nominal 95% CI. Median follow-up 14.3 months [6,18].
12 months PFS, PD-L1 \geq 1% and <50%	KEYNOTE-407	22.4%	-	-	-	-	-	Descriptive outcome. Absolute difference in 12 months OS-rate in KEYNOTE-407 for subgroup with PD-L1 \geq 1% and <50% [18]. Estimated from Kaplan-Meier curve.
18 months PFS, PD-L1 \geq 1% and <50%	KEYNOTE-407	22%	-	-	-	-	-	Descriptive outcome. Absolute difference in 18 months OS-rate in KEYNOTE-407 for subgroup with PD-L1 \geq 1% and <50% [18]. Estimated from Kaplan-Meier curve.
All-cause grade 3-4 adverse events, ITT	KEYNOTE-407	0.09%	-7.9 to 8.1	-	RR: 1.00	0.88-1.14	-	The safety population consisted of all randomised subjects who received at least one dose of study treatment in KEYNOTE-407. RR and 95% CI are provided for patients who had grade 3-4 adverse events for pembrolizumab + chemotherapy vs. chemotherapy in KEYNOTE-407 computed using Miettinen & Nurminen's method. As exposure in the pembrolizumab + chemotherapy group was higher than exposure in the chemotherapy group, adverse events were collected over a longer period of time for the pembrolizumab + chemotherapy group. No p-value is available. [5]
Quality of life EORTC-QLQ-C30, ITT	KEYNOTE-407	4.9	1.4-8.3	0.0060	-	-	-	Change from baseline in EORTC QLQ-C30 global health status/quality of life score at week 18 in KEYNOTE-407. The score is

(Difference in LS mean between treatment groups from baseline to week 18)							estimated with a 95% CI based on a constrained longitudinal data analysis (cLDA) with the score as the response variable, and treatment by study visit interaction and stratification factors for randomization as covariates. This model assumes a common mean across treatment groups at baseline (due to randomisation) and a different mean for each treatment at each of the post-baseline timepoints. Data is presented as leastsquares means, which is the difference in group means after adjusting for covariates. P-value is 2-sided and nominal [14].
---	--	--	--	--	--	--	--

Tabel A4b Resultater relateret til klinisk spørgsmål 2

”Hvad er den kliniske merværdi af pembrolizumab i kombination med kemoterapi til patienter med uhelbredelig NSCLC med planocellulær histologi og PD-L1 <1% sammenlignet med platinbaseret kemoterapi?”

Results per outcome	Attach forest plots and statistical results as a separate file. Results from the comparative analysis should be given in the table below, if possible.							Methods used for quantitative synthesis
	Studies included in the analysis	Absolute difference in effect			Relative difference in effect			
		Difference	CI	P value	Hazard/Odds/Risk ratio	CI	P value	
Median OS, PD-L1 <1%	KEYNOTE-407	4.0	-	-	HR: 0.79	0.56-1.11	-	Median OS was estimated by Kaplan–Meier method. HR is based on a Cox proportional hazards model with adjustment for stratification factors used for randomisation: PD-L1 TPS (≥1% vs. <1), choice of taxane (paclitaxel vs. nab-paclitaxel) and geographic region of enrolment (East Asia vs. rest of the world). Subgroup analysis in patients with PD-L1 < 1% was conducted to estimate the between-group treatment effect for OS with a nominal 95% CI. Median follow-up 14.3 months [5].
12 months OS, PD-L1 <1%	KEYNOTE-407	19.1%	-	-	-	-	-	Descriptive outcome. Absolute difference in 12 months OS-rate in KEYNOTE-407 for subgroup with PD-L1 <1% [5]. Estimated from Kaplan-Meier curve.
18 months OS, PD-L1 <1%	KEYNOTE-407	8%	-	-	-	-	-	Descriptive outcome. Absolute difference in 18 months OS-rate in KEYNOTE-407 for subgroup with PD-L1 <1% [5]. Estimated from Kaplan-Meier curve.
Discontinuation of any treatments (pembrolizumab/placebo, carboplatin and/or paclitaxel/nab-paclitaxel) due to AEs, ITT	KEYNOTE-407	14.1%	7.6-20.7	-	RR: 2.07	1.45-2.95	-	The safety population consisted of all randomised subjects who received at least one dose of study treatment in KEYNOTE-407. Risk ratio and 95% CI are provided for patients who discontinued any treatments due to adverse events for pembrolizumab + chemotherapy vs. chemotherapy in KEYNOTE-407 computed using Miettinen & Nurminen’s method. As exposure in the pembrolizumab + chemotherapy group was

								higher than exposure in the chemotherapy group, adverse events were collected over a longer period of time for the pembrolizumab + chemotherapy group. No p-value is available. [5]
Median PFS, PD-L1 <1%	KEYNOTE-407	0.4	-	-	HR: 0.67	0.49-0.91	-	Median PFS was estimated by Kaplan–Meier method. HR is based on a Cox proportional hazards model with adjustment for stratification factors used for randomisation (same as for OS). Subgroup analysis in patients with PD-L1 < 1% was conducted to estimate the between-group treatment effect for PFS with a nominal 95% CI. Median follow-up 14.3 months. [5]
12 months PFS, PD-L1 <1%	KEYNOTE-407	11.6%	-	-	-	-	-	Descriptive outcome. Absolute difference in 12 months OS-rate in KEYNOTE-407 for subgroup with PD-L1 <1% [5]. Estimated from Kaplan-Meier curve.
18 months PFS, PD-L1 <1%	KEYNOTE-407	6%	-	-	-	-	-	Descriptive outcome. Absolute difference in 18 months OS-rate in KEYNOTE-407 for subgroup with PD-L1 <1% [5]. Estimated from Kaplan-Meier curve.
All-cause grade 3-4 adverse events, ITT	KEYNOTE-407	0.09%	-7.9 to 8.1	-	RR: 1.00	0.88-1.14	-	The safety population consisted of all randomised subjects who received at least one dose of study treatment in KEYNOTE-407. Risk ratio and 95% CI are provided for patients who had grade 3-4 adverse events for pembrolizumab + chemotherapy vs. chemotherapy in KEYNOTE-407 computed using Miettinen & Nurminen’s method. As exposure in the pembrolizumab + chemotherapy group was higher than exposure in the chemotherapy group, adverse events were collected over a longer period of time for the pembrolizumab + chemotherapy group. No p-value is available. [5]
Quality of life EORTC-QLQ-C30, ITT (Difference in LS mean between	KEYNOTE-407	4.9	1.4-8.3	0.0060	-	-	-	Change from baseline in EORTC QLQ-C30 global health status/quality of life score at week 18 in KEYNOTE-407. The score is estimated with a 95% CI based on a constrained longitudinal data analysis

treatment groups from baseline to week 18)							(cLDA) with the score as the response variable, and treatment by study visit interaction and stratification factors for randomization as covariates. This model assumes a common mean across treatment groups at baseline (due to randomisation) and a different mean for each treatment at each of the post-baseline timepoints. Data is presented as leastsquares means, which is the difference in group means after adjusting for covariates. P-value is 2-sided and nominal [14]
--	--	--	--	--	--	--	---

Omkostningsanalyse og budgetkonsekvensanalyse for pembrolizumab(Keytruda) i kombination med kemoterapi til førstelinie behandling af planocellulær ikke-småcellet lungecancer

MSD, 19. august 2020

Contents

1.	Indledning.....	4
2.	Nuværende behandling.....	6
3.	Pembrolizumab, patientpopulationer og komparatorer.....	6
3.1	Indikation.....	6
3.2	Virkningsmekanisme.....	7
3.3	Dosering.....	7
3.4	Patientpopulation.....	7
3.5	Forventet antal patienter.....	8
3.6	Kliniske spørgsmål i protokollen.....	8
3.7	Komparativ analyse til besvarelse af de kliniske spørgsmål.....	8
3.8	Tidshorisont.....	9
3.9	Forklaring af excel-modellen.....	9
4	Omkostning for en gennemsnitspatient.....	32
4.2	Lægemedielomkostninger.....	34
4.3	Hospitalsomkostninger.....	36
4.3.1	Omkostninger til behandlingskrævende bivirkninger.....	37
4.3.2	Omkostninger forbundet med intravenøs infusion.....	38
4.3.3	Omkostninger til monitorering/opfølgning.....	40
4.4	Patientomkostninger.....	41
4.5	Samlede omkostninger for en gennemsnitspatient baseret på hovedanalysen.....	42
4.6	Følsomhedsanalyser.....	44
4.6.1	Følsomhedsanalyse - omkostning til 2L lægemiddel ekskluderes fra analysen.....	44
4.6.2	Følsomhedsanalyse – ændret behandlingstid i 2L.....	46
4.6.2	Følsomhedsanalyse – vægtbaseret dosis af pembrolizumab.....	47
4.6.4	Følsomhedsanalyse – Spild.....	48
4.6.5	Følsomhedsanalyse – Omkostninger til IV behandling; sammenligning af mikrobaseret tilgang til estimering af omkostning og omkostninger baseret på DRG takst.....	49
4.6.6	Opsummering på følsomhedsanalyser.....	50
5.	Budgetkonsekvens.....	51
5.1	Budgetkonsekvens -følsomhedsanalyse.....	52
5.1.1	Følsomhedsanalyse – vægtbaseret pembrolizumab.....	53

5.1.2 Følsomhedsanalyse – markedsøptag på 80%..... 53

1. Indledning

I dette notat præsenteres en omkostningsanalyse og budgetkonsekvensanalyse for pembrolizumab i kombination med kemoterapi til behandling af planocellulær ikke-småcellet lungekræft(NSCLC).

Pembrolizumab blev i marts 2019 godkendt af Europakommissionen til førstelinie behandling(1L) af planocellulær metastatisk NSCLC hos voksne i kombination med carboplatin og enten paclitaxel eller nab-paclitaxel. Data på overlevelse, bivirkninger og livskvalitet fra det randomiserede fase III studie KEYNOTE(KN)-407 har dannet baggrund for godkendelsen.

Medicinerådet besluttede på mødet den 28. august 2019 ikke at anbefale pembrolizumab i kombination med kemoterapi til behandling af planocellulær ikke-småcellet lungekræft, da data blev vurderet umodne grundet kort opfølgningstid (median 7.8 måneder)

Der er nu data med længere opfølgningstid fra KN407, som viser en klar og vedvarende overlevelsesgevinst. Medicinerådet har, på baggrund af henvendelse fra MSD, besluttet at igangsætte en 12-ugers proces for ny vurdering af pembrolizumab i kombination med kemoterapi. MSD har derfor fremsendt en ny endelig ansøgning med det nye datasæt med tilhørende omkostningsanalyse og budgetkonsekvensanalyse.

Dette notat præsenterer omkostningsanalyse og budgetkonsekvensanalyse for pembrolizumab i kombination med kemoterapi til behandling af planocellulær ikke-småcellet lungekræft. Denne analyse består af to delelementer for henholdsvis klinisk spørgsmål 1 og 2 i protokollen:

1. En omkostningsanalyse, der estimerer den gennemsnitlige omkostning per patient for pembrolizumab i kombination med carboplatin og paclitaxel sammenlignet med komparator.
2. En budgetkonsekvensanalyse, der estimerer budgetkonsekvenserne ved anbefaling af pembrolizumab i kombination med carboplatin og paclitaxel som standardbehandling.

Analyserne er baseret på protokollen fra Medicinerådet til brug for revurdering, som MSD modtog den 4. august 2020.

Innovation angives i notat/model som "Pembro kombination" og komparator beskrevet i protokol angives i notat/model som "Kemoterapi".

Omkostningsanalysen og budgetkonsekvensanalysen er baseret på en excel-model (Filnavn: MSD.KN407.Omkostningsanalyse.19aug2020.xlsb). som udleveres sammen med notatet.

Nedenfor i tabel 1 gengives kort vores basis antagelser, som hovedanalysen baseres på.

Tabel 1.

Basis antagelser	Base-case til hovedanalyse
Modeltype til ekstrapolering af	

Forløbsestimater	Partitioned survival model med tre health states(PF,PD og død)
Tidshorisont	20 år
Diskonteringsrate	4%
Inkluderede omkostninger	Lægemedelomkostninger Hospitalsomkostninger Patientomkostninger
Dosering	Fast dosis
Behandlingslinje	1. linje
Gennemsnitlige behandlingslængder	Klinisk spørgsmål 1 Intervention: 11,4 mdr. Komparator: 2,28 mdr. Klinisk spørgsmål 2 Intervention: 9,48 mdr. Komparator: 2,32 mdr.
Efterfølgende behandlingslinjer	Intervention: ja, 2L Docetaxel Komparator: ja: 2L Atezolizumab
Parametriske overlevelsesfunktioner for PFS	Intervention: Weibull Komparator: Weibull
Parametriske overlevelsesfunktioner for OS	Intervention: Log-logistics Komparator: Log-logistics
Inkludering af spild	Nej

2. Nuværende behandling

Onkologisk behandling af uhelbredelig planocellulær NSCLC baseres på viden om patientens vævsprøve (biomarkører, bla. tumorekspression af Programmed Death Ligand 1 (PD-L1)), performance status og komorbiditeter. I Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til 1L behandling af uhelbredelig NSCLC (version 1.2, 10. februar 2020) er der defineret tre subgrupper baseret på PD-L1 ekspression (PD-L1 <1%, PD-L1 \geq 1% og <50%, PD-L1 \geq 50%), som vurderes med henblik på 1L behandling af planocellulær NSCLC. Nuværende standardbehandling af planocellulær NSCLC jf. Medicinrådets behandlingsvejledning omfatter:

- 1) PD-L1 ekspression \geq 50%: Patienter med tumorer, der udtrykker PD-L1 på \geq 50% af tumorcellerne behandles med pembrolizumab monoterapi
- 2) PD-L1 ekspression <50%: Patienter med tumorer, der udtrykker PD-L1 på <50% af tumorcellerne behandles med platin-baseret kemoterapi. Dvs. patienter med PD-L1 <1% eller PD-L1 \geq 1% og <50% tilbydes samme 1L behandling.

Valg og dosering af kemoterapi er ikke omfattet af Medicinrådets behandlingsvejledning, men er beskrevet i klinisk retningslinie for pallierende behandling af ikke-småcellet lungekræft udarbejdet af Dansk Onkologisk Lungekræft Gruppe (Klinisk Retningslinie for pallierende behandling af ikke-småcellet lungekræft, DOLG, 4. december 2018). For planocellulær NSCLC med PD-L1 ekspression på <50% omfatter standardbehandling 4 serier platin-baseret kemoterapi i form af carboplatin i kombination med enten vinorelbine, gemcitabin eller et taxan (paclitaxel). Vinorelbine, gemcitabin og paclitaxel betragtes som klinisk ligeværdige.

3. Pembrolizumab, patientpopulationer og komparatorer

3.1 Indikation

Den EMA godkendte indikationstekst er som følger:

Keytruda, i kombination med carboplatin og enten paclitaxel eller nab-paclitaxel, er indiceret til førstelinjebehandling af metastatisk planocellulær NSCLC hos voksne.

KN407 er det primære studie, som er relevant for denne vurdering i Medicinrådet. KN407 udgør det kliniske datagrundlag for, at pembrolizumab i kombination med kemoterapi blev EMA godkendt til 1L behandling af metastatisk planocellulær NSCLC i marts 2019. KN407 er et randomiseret, dobbelt-blindet fase 3 studie, der har undersøgt effekt og sikkerhed af pembrolizumab (200 mg i.v. hver 3. uge) i kombination med carboplatin (4 serier) og enten paclitaxel (4serier) eller nab-paclitaxel (12 serier) over for placebo i kombination med carboplatin og paclitaxel/nabpaclitaxel til 1L behandling af NSCLC med planocellulær histologi. 278 patienter blev randomiseret til pembrolizumab + kemoterapi gruppen og 281 patienter blev randomiseret til kemoterapi gruppen. Dosis af carboplatin var area under curve (AUC) 6 mg/ml/min på dag 1, dosis af paclitaxel var 200 mg/m² på dag 1, og dosis af nab-paclitaxel var 100 mg/m² på dag 1, 8, og 15. Alle behandlinger blev administreret intravenøst i 3-ugers serier. I KN407 var det co-primære endepunkt OS og PFS i ITT populationen, som blev vurderet ved centralt, uafhængigt radiologisk review ifølge 'Response Evaluation Criteria In Solid Tumors' (RECIST) version 1.1. Den kliniske studieprotokol for KN407 inkluderede præspecificerede

subgruppeanalyser af OS og PFS i tre PD-L1 TPS subgrupper (>50%, >1% og <50%, samt <1%) bestemt med nominale 95% konfidensintervaller (CI).

De to kliniske spørgsmål i Medicinrådets protokol omfatter udelukkende subpopulationer af patienter, som har PD-L1-ekspression >1% og <50% og PD-L1-ekspression < 1 %.

3.2 Virkningsmekanisme

Pembrolizumab er et monoklonalt, humaniseret antistof rettet mod Programmed-Death-1 (PD-1), der primært er udtrykt på T-celler. Dette molekyle er en receptor for PD-L1, som ofte findes udtrykt på tumorceller. Ved interaktion mellem PD-1 og PD-L1 hæmmes T-cellens aktivitet. Pembrolizumab blokerer denne interaktion og T-cellerne kan derfor forblive aktive og angribe og dræbe tumorcellerne.

Der findes mange forskellige kemoterapier, men de virker generelt ved at hæmme cellecyklus i den aktivt voksende celle. Det er vist i flere studier, at kemoterapi kan gøre tumorer mere immunogene. Det er derfor forventeligt, at behandlingseffekten af en kombination af kemoterapi og immunterapi vil virke synergistisk. Dette er bla. rapporteret for kombinationen af pembrolizumab + kemoterapi som 1L behandling af metastatisk, ikke-planocellulær NSCLC i KEYNOTE-189, samt KEYNOTE-021G, hvor der sås en signifikant forbedret overlevelse for pembrolizumab i kombination med kemoterapi sammenlignet med kemoterapi alene.

3.3 Dosering

I nedenstående tabel 2 har vi angivet doseringen for alle de lægemidler og kombinationer af lægemidler, som indgår i analysen. Komparator er i protokollen beskrevet som carboplatin i kombination med enten vinorelbine, gemcitabin eller et taxan (paclitaxel). Fagudvalget betragter vinorelbine, gemcitabin og paclitaxel som klinisk ligeværdige og derfor anvender vi KN407s kontrol arm som komparator i den endelige ansøgning og i omkostningsanalysen.

I KN407 var der i begge studiets arme mulighed for at behandle med enten paclitaxel eller nab-paclitaxel. Med baggrund i dansk klinisk praksis, så har vi valgt kun at inkludere paclitaxel i analysen, da dette lægemiddel er beskrevet i Dansk Onkologisk Lungecancer Gruppens (DOLG) referenceprogram og der er ingen reference for anvendelse af nab-paclitaxel. Da kemoterapien anvendes i begge arme og i samme dosis i studiet, har valg af paclitaxel eller nab-paclitaxel ingen betydning ved beregning af meromkostning.

Tabel 2.

Lægemiddel	Dosering	Administrationsform
Pembrolizumab(Keytruda)	200 mg	intravenøs infusion af 200 mg hver 3. uge (max 35 doser)
Carboplatin	AUC 6 mg/ml/min Dosis i analysen: 645 mg	intravenøs infusion hver 3. uge over 4 serier
Paclitaxel	200 mg/m ² Dosis i analysen: 364 mg	intravenøs infusion hver 3. uge over 4 serier

3.4 Patientpopulation

Medicinrådet har til brug for vurdering af klinisk merværdi, specificeret følgende patientpopulation i protokollen:

- Klinisk spørgsmål 1: Voksne patienter med uhelbredelig planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression ≥ 1 % og < 50 % og som ikke tidligere har modtaget systemisk behandling
- Klinisk spørgsmål 2: Voksne patienter med uhelbredelig planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression < 1 % og som ikke tidligere har modtaget systemisk behandling.

3.5 Forventet antal patienter

Fagudvalget vurderer, at omkring 120 patienter med PD-L1-ekspression ≥ 1 % og < 50 % og omkring 120 patienter med PD-L1-ekspression < 1 % vil være kandidater til behandling med pembrolizumab i kombination med platinbaseret kemoterapi, hvis kombinationsbehandlingen bliver anbefalet.

3.6 Kliniske spørgsmål i protokollen

Klinisk spørgsmål 1 fra Medicinrådets protokol:

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

Klinisk spørgsmål 2 fra Medicinrådets protokol:

Hvilken værdi har pembrolizumab i kombination med kemoterapi sammenlignet med platinbaseret kemoterapi til førstelinjebehandling af patienter med uhelbredelig planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression < 1 %?

3.7 Komparativ analyse til besvarelse af de kliniske spørgsmål

MSD har i den endelige ansøgningen til brug for ny vurdering af klinisk merværdi udarbejdet komparativ analyser til besvarelse af klinisk spørgsmål 1 og spørgsmål 2 fra protokollen. Komparator er i protokollen beskrevet som carboplatin i kombination med enten vinorelbine, gemcitabin eller et taxan (paclitaxel). Fagudvalget betragter vinorelbine, gemcitabin og paclitaxel som klinisk ligeværdige og derfor anvender vi KN407s kontrol arm som komparator i den endelige ansøgning og i omkostningsanalysen. Komparator angives i notat/model som "Kemoterapi".

I KN407 var der i begge studiets arme mulighed for at behandle med enten paclitaxel eller nab-paclitaxel. Med baggrund i dansk klinisk praksis, så har vi valgt kun at inkludere paclitaxel i analysen, da dette lægemiddel er beskrevet i Dansk Onkologisk Lungecancer Gruppens (DOLG) referenceprogram og der er ingen reference for anvendelse af nab-paclitaxel. Da kemoterapien anvendes i begge arme og i samme dosis i studiet, har valg af paclitaxel eller nab-paclitaxel ingen betydning ved beregning af meromkostning.

Omkostningsanalyse og budgetkonsekvensanalysen følger den komparative analyse til besvarelser af de kliniske spørgsmål fra protokollen, jvf. tabel 3.

Tabel 3.

Klinisk spørgsmål	Komparativ analyse	Analyseform
-------------------	--------------------	-------------

1	Sammenligning mellem pembrolizumab i kombination med kemoterapi og kemoterapi (PD-L1-ekspression $\geq 1\%$ og $< 50\%$)	Direkte sammenligning fra KN407
2	Sammenligning mellem pembrolizumab i kombination med kemoterapi og kemoterapi (PD-L1-ekspression $< 1\%$)	Direkte sammenligning fra KN407

I omkostningsanalysen vedrørende klinisk spørgsmål 1 præsenteres de inkrementelle omkostning ved behandling med pembrolizumab i kombination med kemoterapi sammenlignet med kemoterapi for subgruppen af patienter med PD-L1-ekspression $\geq 1\%$ og $< 50\%$. Tilsvarende præsenteres i omkostningsanalysen vedrørende klinisk spørgsmål 2 de inkrementelle omkostning ved behandling med pembrolizumab i kombination med kemoterapi sammenlignet med kemoterapi for subgruppen af patienter med PD-L1-ekspression $< 1\%$.

3.8 Tidshorisont

Tidshorisonten er ikke specificeret i protokollen. I denne analyse har vi valgt at anvende en tidshorisont på 20 år. Vi vurderer, at dette er en lang nok tidshorisont til at alle vigtige forskelle mellem pembrolizumab kombinationsterapi og komparatorerne opfanges, særlig set i lyset af den korte forventet levetid for patienterne, som er beskrevet i protokollen.

Omkostninger der ligger efter det første år, er diskonteret med en rate på 4 %.

3.9 Forklaring af excel-modellen

Omkostningsanalysen og budgetkonsekvensanalysen er baseret på en excel-model, som udleveres sammen med notatet (Filnavn: MSD.KN407.Omkostningsanalyse.19aug2020.xlsb).

Struktur i Excel-model

Excel-modellen består af 4 delelementer:

- 1) Alle blå faneblade i excel-modellen vedrører omkostningsanalyse og budgetkonsekvensanalyse, samt følsomhedsanalyser til klinisk spørgsmål 1
- 2) Alle grønne faneblade i excel-modellen vedrører omkostningsanalyse og budgetkonsekvensanalyse, samt følsomhedsanalyser til klinisk spørgsmål 2
- 3) Alle lilla faneblade i excel-modellen vedrører omkostningsanalyse og budgetkonsekvensanalyse, hvor det er muligt at ændre på basisantagelser fra analyserne til klinisk spørgsmål 1 og 2
- 4) Alle grå faneblad i excel-modellen vedrører model til fremskrivning af forløbsdata

Ad 1 og 2.

Præsentation af hovedanalyse til klinisk spørgsmål 1 og 2

I det blå faneblad "(1-49) Omkostningsanalyse" og i det grønne faneblad "<1) Omkostningsanalyse" præsenteres resultatet af hovedanalysen med de samlede omkostninger pr. gennemsnitspatient for hvert behandlingsalternativ opdelt på henholdsvis lægemiddelomkostninger, hospitalsomkostninger og patientomkostninger for henholdsvis klinisk spørgsmål 1 og 2.

Grafisk eksempel fra Excel fil, resultatet af hovedanalysen:

Omkostningselement	Pembro kombination	Kemoterapi	Forskel ved anbefaling(kr.)
Lægemiddelomkostninger	808.979	433.775	375.204
Hospitalsomkostninger	119.740	73.072	46.668
Patientomkostninger	20.292	9.358	10.934
Klinisk spørgsmål 1 Samlede omkostning for gns. Patient	949.012	516.206	432.807

I de 2 faneblade præsenteres resultatet af omkostningsanalysen desuden på tre forskellige måder, hvor detaljer fra analysens delresultater fremgår:

- 1) Resultat af hovedanalyse, inklusiv omkostning for patient
- 2) Resultat af hovedanalyse, eksklusiv omkostning for patient
- 3) Resultat af hovedanalyse, eksklusiv omkostning til 2L behandling

Omkostningsanalysens delresultater

Omkostningsanalysens delresultater vedrørende lægemiddelomkostninger, hospitalsomkostninger, samt omkostninger for patienter/pårørende præsenteres i følgende faneblad:

- Delresultater vedrørende kliniske spørgsmål 1 i de blå faneblade
 - "(1-49) Lægemiddelomkostning"
 - "(1-49) IV omkostning"
 - "(1-49) Opfølgning"
 - "(1-49) 2L omkostning"
 - "Bivirkninger"
- Delresultater vedrørende kliniske spørgsmål 2 i de grønne faneblade
 - "<1) Lægemiddelomkostning"
 - "<1) IV omkostning"
 - "<1) Opfølgning"
 - "<1) 2L omkostning"
 - "Bivirkninger" (Blå)

Følsomhedsanalyser

Beregninger i forhold til følsomhedsanalyser og præsentation af resultat fremgår af følgende faneblade:

- Følsomhedsanalyser vedrørende kliniske spørgsmål 1 i de blå faneblade
 - "(1-49) Følsomhed vægt" (herunder også "spild")
 - "(1-49) Følsomhed IV"
 - "(1-49) Følsomhed 2L"
 - "(1-49) Følsom Budget optag"
 - "(1-49) Følsom Budget vægt"
 -
- Følsomhedsanalyser vedrørende kliniske spørgsmål 2 i de grønne faneblade
 - "<1) Følsomhed vægt" (herunder også "spild")
 - "<1) Følsomhed IV"
 - "<1) Følsomhed 2L"
 - "<1) Følsom Budget optag"
 - "<) Følsom Budget vægt"

Ad. 3

Mulighed for at ændre på basisantagelser fra analyserne til klinisk spørgsmål 1 og 2

I det lilla faneblad "Variable Omkostningsanalyse" er det muligt at ændre på basisantagelserne, som ligger til grund for hovedanalysen til klinisk spørgsmål 1 og spørgsmål 2. Resultat af analyser med andre forudsætning præsenteres i dette faneblad på tre forskellige måder:

- 1) Resultat af analyse, inklusiv omkostning for patient
- 2) Resultat af analyse, eksklusiv omkostning for patient
- 3) Resultat af analyse, eksklusiv omkostning til 2L behandling

Basisantagelser som hovedanalysen er baseret på, fremgår af kolonne L i det lilla faneblad "Variable Omkostningsanalyse". Der kan ændres på disse basisantagelse i kolonne J. Det er muligt at ændre følgende variable:

- Prisen på hætteglas for de lægemidler som indgår i analysen
 - I kolonnerne J5, J7 eller J9 indtastes den pris som ønskes anvendt i analysen
- Vægtbaseret dosering
 - Hvis analysen skal baseres på vægtbaseret dosering af pembrolizumab, så vælges dette i kolonne J12
- Patientpopulation i analysen
 - I kolonne J14 vælges enten patientpopulation med PD-L1-ekspression $\geq 1\%$ og $< 50\%$ eller patientpopulation med PD-L1-ekspression $< 1\%$
- Tidshorisont for model med forløbsestimater
 - I kolonne J 16 indtastes et tal mellem 5 og 40 år
- Spild
 - Hvis spild skal tillægges lægemiddelomkostning, så vælges dette i kolonne J18

- Omkostning til IV administration
 - Hvis omkostning til IV administration ønskes baseret på DRG takst, så vælges dette i kolonne J20
- Cut off punkt for overgang til fremskrivning med en parametrisk PFS kurve
 - I kolonne J24 kan der vælges one-piece fitting
- Parametrisk funktion til fremskrivning af PFS
 - I kolonnerne J26 og J28 kan der ændres på funktion til fremskrivning af PFS
- Cut off punkt for overgang til fremskrivning med en parametrisk OS kurve
 - I kolonne J33 kan der vælges one-piece fitting
- Parametrisk funktion til fremskrivning af OS
 - I kolonnerne J35 og J37 kan der ændres på funktion til fremskrivning af OS
- Behandlingslængde til brug for beregning af 2L Atezolizumab lægemiddelomkostning
 - Hvis der ønskes at anvende en 2L behandlingslængde, som er forskellig fra basisantagelse, så vælges først "nej" i kolonne J42. Derefter indtastes behandlingslængden i måneder i kolonne J44

Ad. 4

Model til fremskrivning af forløbsdata

Vores omkostningsanalyse er baseret på en 20 års ekstrapolation af tiden i PF og PD stadier, med baggrund i vedlagte excel-model(Filnavn: MSD.KN407.Omkostningsanalyse19aug2020.xlsb). Nedenfor indledes med kort resumé på dansk og herefter afsnit med mere teknisk gennemgang af model på engelsk.

Resumé

Vores omkostningsanalyse er baseret på en 20 års ekstrapolation af tiden i PF og PD stadie. Modellen opsummeres kort her og beskrives i detaljer på engelsk efterfølgende.

Modellen er en partitioned survival model med tre health states(PF,PD og død) og den er udarbejdet med det formål at ekstrapolere udover den reelle opfølgningstid i studiet. Tiden i PF og PD beskrives ud fra KM kurver for PFS og OS baseret på patientdata fra KN407 og efter et "transition point" vises fremskrivning med en parametrisk kurve. Valg af parametrisk funktion er baseret på "goodness of fit" i forhold til :

- Akaike's Information Criteria (AIC) og Bayesian Information Criteria (BIC)
- Vurdering af grafisk præsentation og klinisk plausibilitet

Derudover indgår også en vurdering af ekstrapolering for den samlede population(ITT) og ekstrapolationer for PD-L1 subpopulationer.

For tiden i PFS blev uge 27 valgt som "transition point" for både pembro kombination og kemoterapi. For begge arme sker fremskrivning efter "transition point" med Weibull funktion. Fremskrivning med parametrisk kurver og AIC/BIC data fremgår nedenfor i den teknisk gennemgang.

For modellering af OS for patienter i behandling med henholdsvis Pembro kombination og kemoterapi i KN407 blev uge 23 valgt som "transition point". For begge arme sker fremskrivning efter "transition point" med log-logistic funktion. Fremskrivning med de parametriske kurver og AIC/BIC fremgår nedenfor i den tekniske gennemgang.

De gennemsnitlige behandlingstider er baseret på KM ToT kurver. For pembrolizumab gælder, at der i KN407 maksimalt kunne administreres 35 doser, svarende til 2 år behandling.

Teknisk gennemgang(engelsk)

Model Overview

This model estimates the expected lifetime outcomes with pembrolizumab in combination with carboplatin + paclitaxel/nab-paclitaxel chemotherapy versus chemotherapy alone. Main clinical data used in this model are derived from the KN407 trial (data cut-off date of May 9, 2019).

Target Population

The target population of the model is based on KN407 trial eligibility criteria. Patients are at least 18 years of age (average age of 65 years); have squamous metastatic (stage 4) NSCLC tumor(s) and are eligible for 1L systemic chemotherapy.

Model Structure

A cohort simulation model is used to estimate health outcomes for each regimen in the specified patient population. The transition diagram of the cohort simulation model is shown in figure 1. There are three mutually exclusive health states in the model:

- Progression-free state (PF) is the starting health state and defined as the time from the start of the regimen use to disease progression or death (whichever comes first),
- Progressive-disease state (PD), which encompasses time after the first progression, or
- Death.

In this model, progression is defined by blinded independent central review (BICR) using Response Evaluation in Solid Tumors (RECIST) V1.1 criteria.

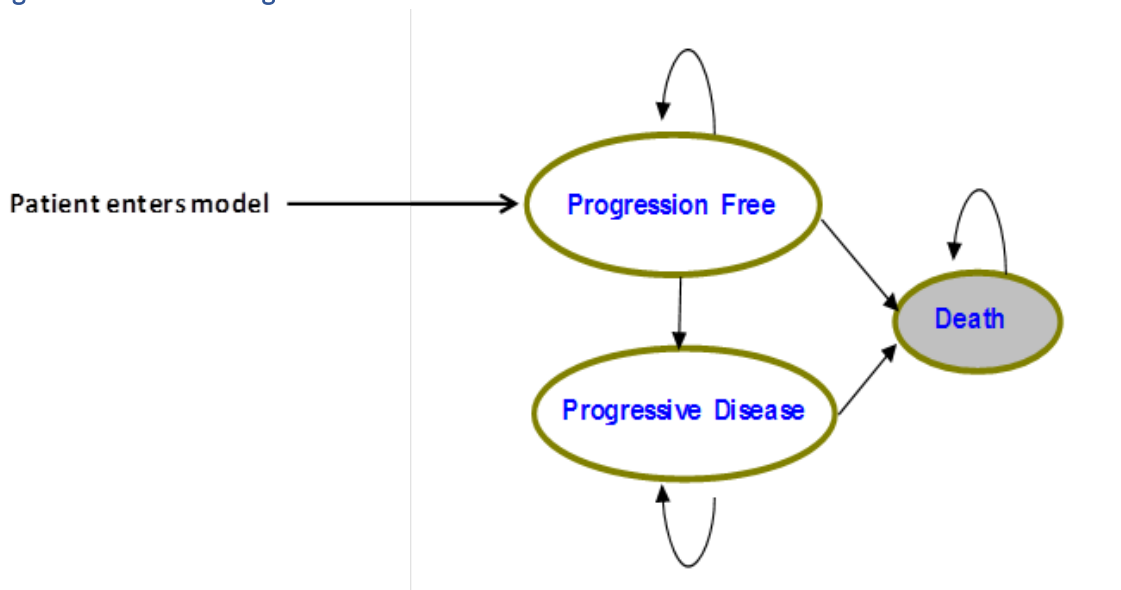
Patients in each cohort start in the "PF" state. At the end of each cycle, patients who are "PF" may stay in "PF", transition to the "PD" state, or die. Patients in the "PD" state may stay in "PD" or die at the end of each cycle. Patients in the "PD" state cannot go back to the "PF" state.

The analyses adopt a partitioned-survival model approach, which partitions overall survival (OS) time into progression-free survival (PFS) and post-progression survival. It is very similar to a Markov model, where outcomes (costs, life years, and quality-adjusted life years) are evaluated for each health state. However, unlike in a Markov model, in which transition probabilities between any two health states are needed, a partitioned-survival model directly estimates the proportions of patients in each health state at each time point. Using the partitioned-survival approach has the advantage of being able to utilize the trial PFS and overall OS data directly, without separate estimation of transition probabilities.

Below is how the proportion of patients in each health state is calculated at a certain time point:

- PF: proportion of patients with PFS, as calculated from the PFS curve
- Death: 1- (proportion of patients who are alive, as calculated from the OS curve)
- PD: (proportion of patients who are alive, as calculated from the OS curve) – (proportion of patients with PFS)

Figure 1: Transition diagram for cohort simulation model health outcomes



Model Comparators

The comparator in the model is the control group in KN407, reflecting treatment with carboplatin + paclitaxel or carboplatin + nab-paclitaxel. More specifically, the model comparison evaluates initial treatment with:

- Pembrolizumab 200 mg once every 3 weeks, for up to 35 cycles (24 months), and
- Carboplatin area under the curve (AUC) 6, every 3 weeks for 4 cycles, and
- Paclitaxel 200 mg/m² every 3 weeks or nab-Paclitaxel 100 mg/m² once weekly, over 4 three-week cycles

Versus

- Carboplatin area under the curve (AUC) 6, every 3 weeks for 4 cycles, and
- Paclitaxel 200 mg/m² every 3 weeks or nab-Paclitaxel 100 mg/m² once weekly, for 4 cycles

Patients discontinuing the above initial treatments may switch to 2nd line-plus treatments as observed within the clinical trial.

Time Horizon and Model Cycle Length

For the model base case, a 20-year time horizon is used for practical considerations, as only 4.9% of patients initiating pembrolizumab + chemotherapy are modeled to survive beyond this time point.

The cycle length of the model is 1-week.

Overall method of modelling effectiveness

The model effectiveness parameters in the analyses were estimated from KN407 patient-level data for time on treatment (ToT), PFS based on blinded independent central review (BICR) and OS. These parameters are included within the model for the overall trial population as well as sub-groups of patients with PD-L1 $\geq 50\%$, 1-49%, $<1\%$, $<50\%$ and $\geq 1\%$.

As an initial modeling approach, parametric models were fit to KM PFS and OS data to extrapolate outcomes over the model time horizon. The survival curve fitting was carried out in line with NICE Decision Support Unit (DSU) guidelines. The parametric models fit reflected Weibull, exponential, lognormal, log-logistic, Gompertz and generalized gamma distributions. Statistical tests based on the Akaike Information Criterion (AIC) and the Bayesian information criterion (BIC), combined with visual inspection (comparing fitted distribution to study KM plots to assess closeness of fit overall), were used to select the best-fitting parametric distributions for the base-case. Finally, the clinical plausibility of the extrapolated results was considered in selecting the final distribution functions for the model, such as rejecting distributions with an implausibly flat long-term survival curve or leading to a clinically improbable crossing of survival curves.

In both treatment arms, the model allows reviewers to use various alternative PFS and OS extrapolation approaches.

For ToT, as sufficient trial follow-up was available to observe that no patients in either trial arm were on trial treatment among those with the longest patient follow-up times, KM data for ToT were used directly within the modeling, without a need for extrapolation beyond the available trial follow-up period.

Modeling Time-on-treatment

In KN407, patients in both trial arms could discontinue treatment at any time due to adverse events, disease progression, inter-current illness, protocol non-compliance or investigator or patient preference.

As no patients were still on pembrolizumab + chemotherapy treatment or chemotherapy among those with the longest available follow-up times, time on treatment was directly estimated from KM data (Figure 2A ,2B, 2C and 2D).

FIGURE 2A: TOT CURVES FOR SUB-GROUPS OF PATIENTS WITH PD-L1 1-49%, PEMBROLIZUMAB + CHEMOTHERAPY

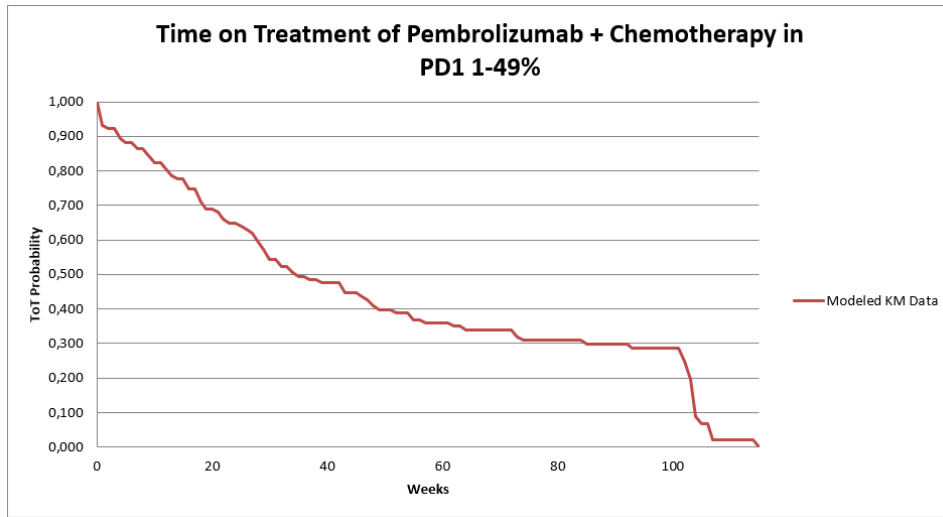


FIGURE 2B: TOT CURVES FOR SUB-GROUPS OF PATIENTS WITH PD-L1 1-49%, CHEMOTHERAPY

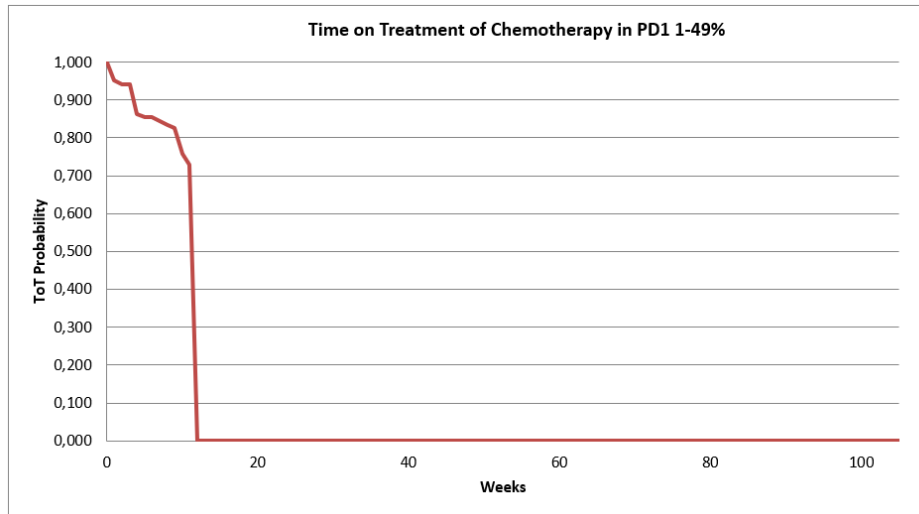


Figure 2C: ToT Curves for sub-groups of patients with PD-L1 <1%, pembrolizumab + chemotherapy

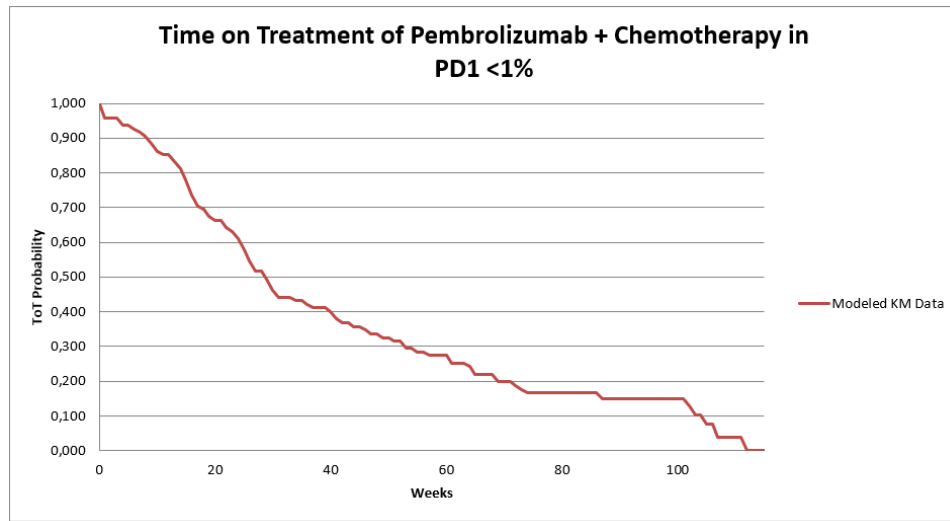
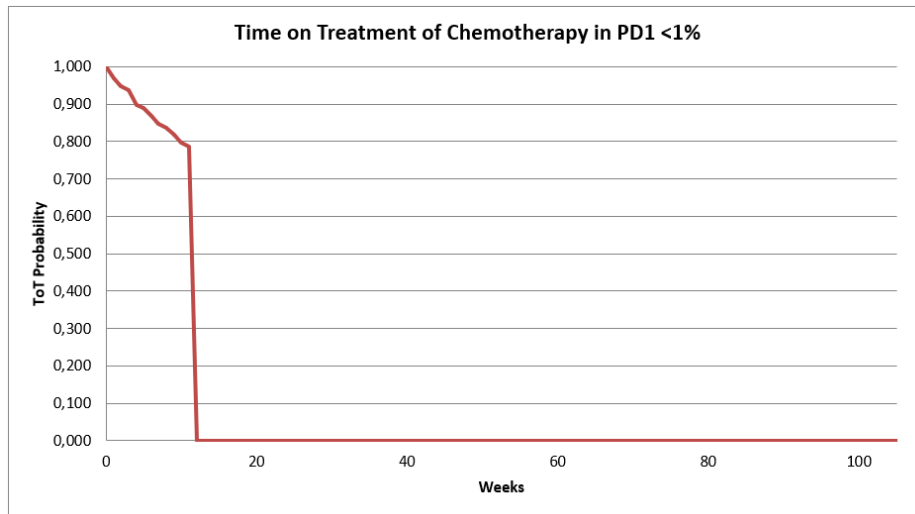


Figure 2D: ToT Curves for sub-groups of patients with PD-L1 <1%, chemotherapy



Modeling Progression-free Survival

In KN407, the first radiologic tumor response assessment was performed at week 6. This resulted in a protocol-driven drop in PFS by BICR between weeks 5 and 7, impacting the ability to adequately fit a single parametric curve to PFS data so as to be able to extrapolate beyond the clinical trial period. Further evaluation of the data within each trial arm in the overall population via an inspection of output from Chow tests and cumulative hazard functions suggests that there are further substantive changes in the slope in the PFS hazard function beyond week 6 which would have a similar effect (Figures 3-5). To enable satisfactory curve-fitting, trial KM data are used in the model base case until week 27 in both the pembrolizumab + chemotherapy arm and chemotherapy arms, followed by parametric functions. These cut-points are chosen based on Chow test results in Figures 3 and 4, suggesting the most notable changes in the slope of the hazard for each comparator

occur near this time point. In recent NSCLC Guidance reports, the NICE Evidence Review Group (ERG) has preferred this approach to fitting a parametric function distribution over an entire model time horizon.

FIGURE 3 – CHOW TEST PLOT OF PFS (BICR) FOR PEMBROLIZUMAB + CHEMOTHERAPY

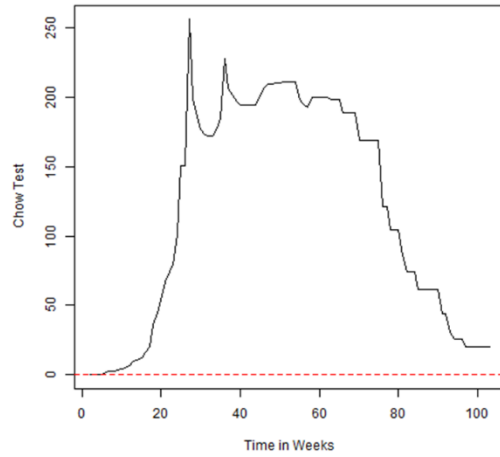


FIGURE 4 – CHOW TEST PLOT OF PFS (BICR) FOR CHEMOTHERAPY

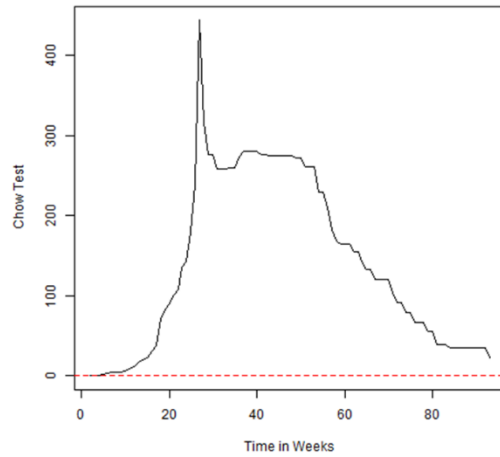
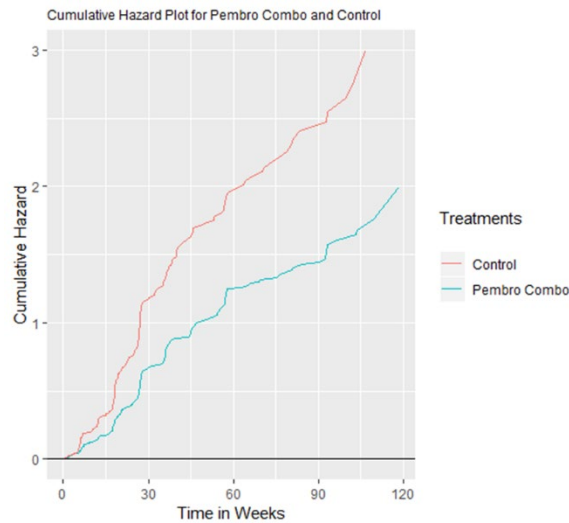


FIGURE 5 – CUMULATIVE HAZARD PLOT FOR PFS (BICR)



The same cut-point (27 weeks) was found to produce a reasonable model fit for extrapolation of PFS for each of the 5 PD-L1 subgroups evaluated. A decision was also made to utilize the Weibull distribution for extrapolating PFS for each trial sub-group based on two considerations. First, although the Weibull distribution did not always yield the lowest AIC and BIC statistics within each sub-group, differences in magnitude relative to AIC and BIC values for the distribution with the “best fit” were relatively small, and visual inspection of extrapolated curves suggests good fit for the Weibull distribution within each sub-group. Second, when the fitting of alternate distributions has been explored previously, inconsistency of results between sub-groups and the overall trial population have been generated (e.g., greater time in a progression-free health state across sub-groups relative to the overall trial population which they make up). As this is mathematically implausible, the Weibull function was chosen in the base case for each sub-group in evaluating PFS.

FIGURE 6: PFS KM DATA FOLLOWED BY PARAMETRIC CURVE FITTING FROM 27 WEEKS ONWARDS IN THE PEMBROLIZUMAB + CHEMOTHERAPY ARM, SUB-GROUPS OF PATIENTS WITH PD-L1 1-49%

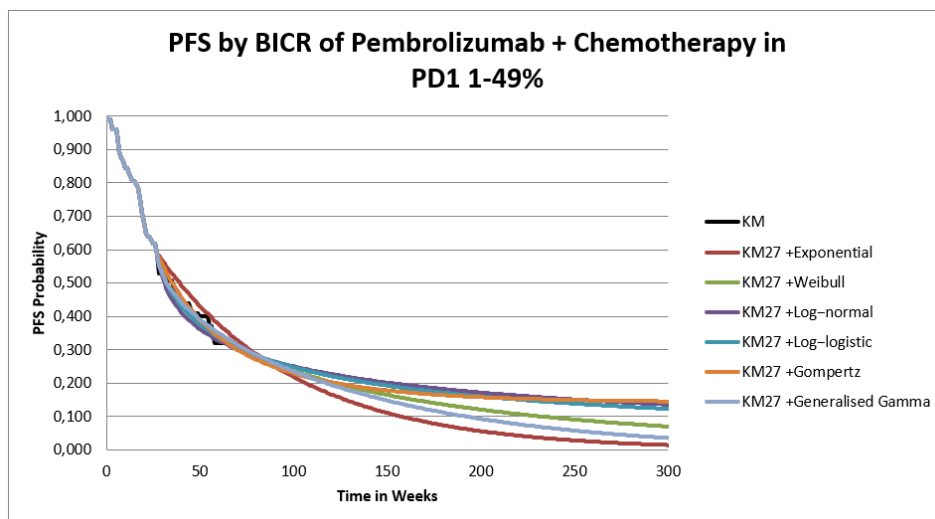


FIGURE 7: PFS KM DATA FOLLOWED BY PARAMETRIC CURVE FITTING FROM 27 WEEKS ONWARDS IN THE CHEMOTHERAPY ARM, SUB-GROUPS OF PATIENTS WITH PD-L1 1-49%

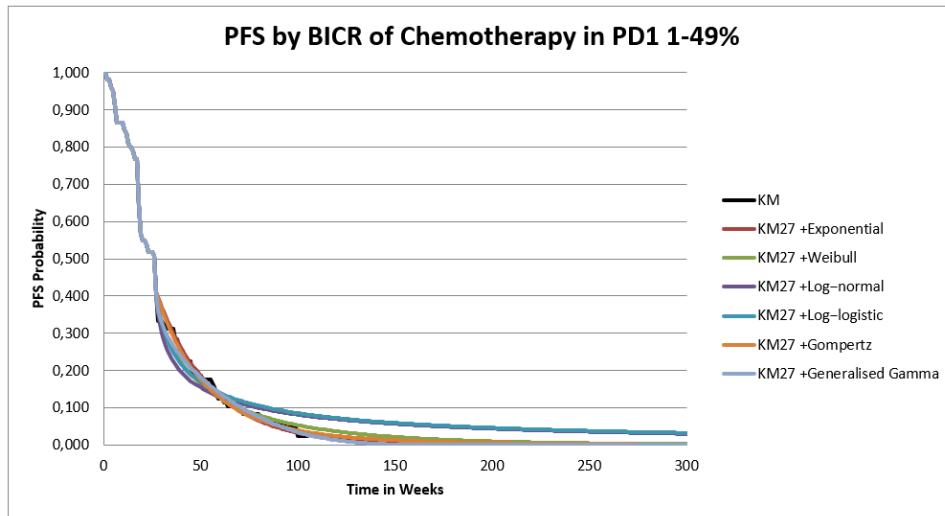


FIGURE 8: PFS KM DATA FOLLOWED BY PARAMETRIC CURVE FITTING FROM 27 WEEKS ONWARDS IN THE PEMBROLIZUMAB + CHEMOTHERAPY ARM BASED ON THE WEIBULL DISTRIBUTION, SUB-GROUPS OF PATIENTS WITH PD-L1 1-49%

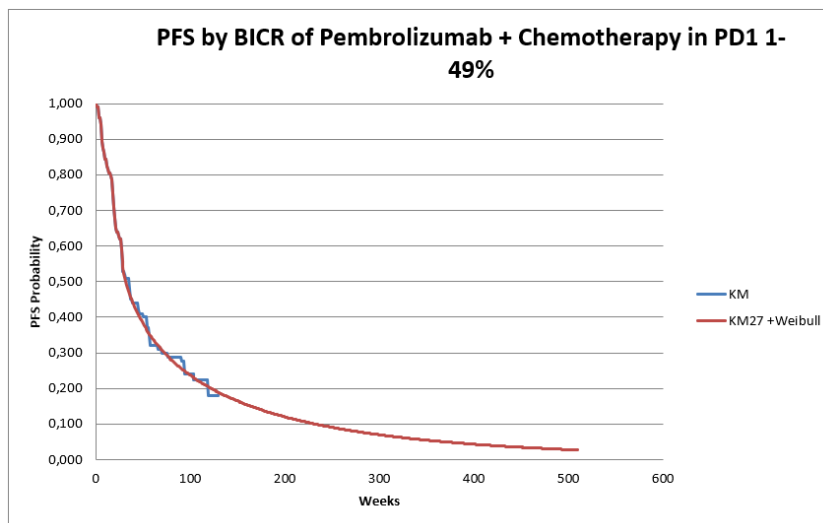


FIGURE 9: PFS KM DATA FOLLOWED BY PARAMETRIC CURVE FITTING FROM 27 WEEKS ONWARDS IN THE CHEMOTHERAPY ARM BASED ON THE WEIBULL DISTRIBUTION, SUB-GROUPS OF PATIENTS WITH PD-L1 1-49%

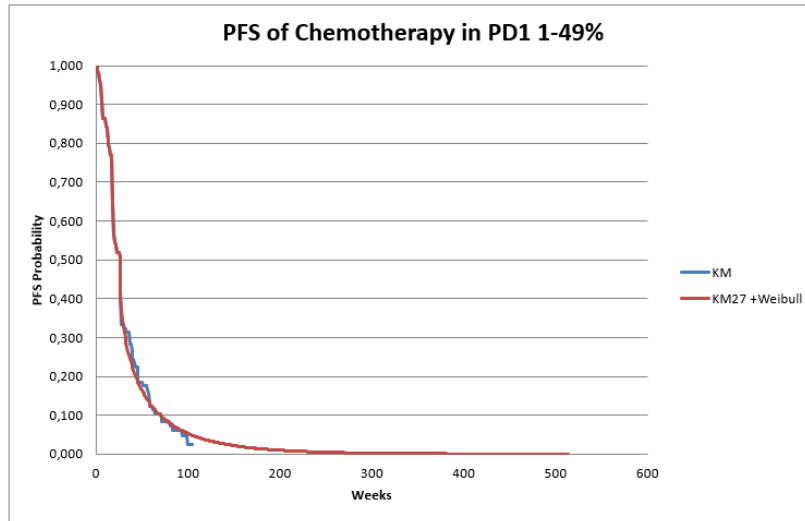


TABLE 4A – AIC AND BIC STATISTICS FOR ALTERNATE PARAMETRIC DISTRIBUTIONS FOR MODELING PFS, PEMBROLIZUMAB + CHEMOTHERAPY BASED ON SUB-GROUPS OF PATIENTS WITH PD-L1 1-49%

Cutoff point: Week 27
AIC and BIC statistics

Fitted Function	ITT, by BICR	
	AIC	BIC
Exponential	383,5	385,6
Weibull	375,4	379,6
LogNormal	378,8	383
LogLogistic	377,2	381,3
Gompertz	381,5	385,6
GenGamma	377	383,3

TABLE 4B – AIC AND BIC STATISTICS FOR ALTERNATE PARAMETRIC DISTRIBUTIONS FOR MODELING PFS, CHEMOTHERAPY BASED ON SUB-GROUPS OF PATIENTS WITH PD-L1 1-49%

Cutoff point: Week 27

AIC and BIC statistics

Fitted Function	ITT, by BICR	
	AIC	BIC
Exponential	324,7	326,4
Weibull	319,2	322,7
LogNormal	328,8	332,3
LogLogistic	327,5	330,9
Gompertz	326,3	329,8
GenGamma	317,1	322,3

FIGURE 10: PFS KM DATA FOLLOWED BY PARAMETRIC CURVE FITTING FROM 27 WEEKS ONWARDS IN THE PEMBROLIZUMAB + CHEMOTHERAPY ARM, SUB-GROUPS OF PATIENTS WITH PD-L1 <1%

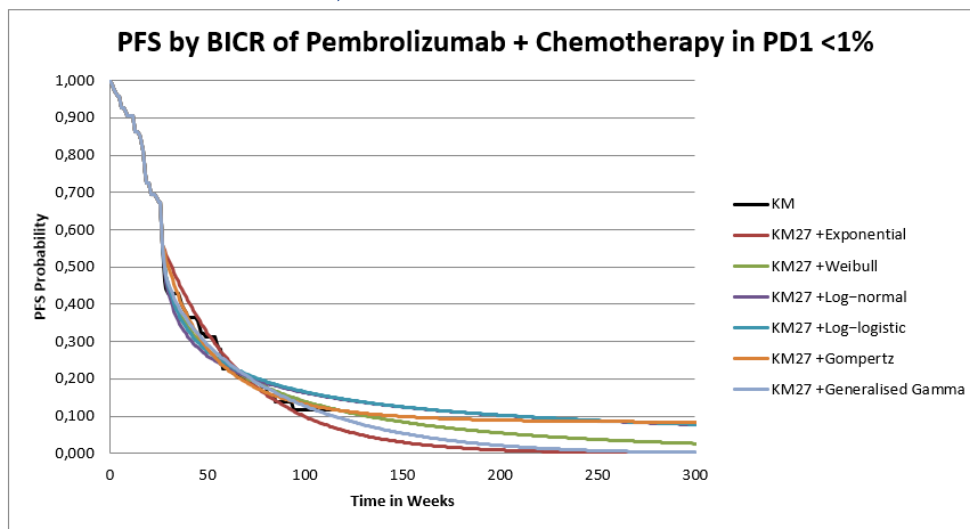


FIGURE 11: PFS KM DATA FOLLOWED BY PARAMETRIC CURVE FITTING FROM 27 WEEKS ONWARDS IN THE CHEMOTHERAPY ARM, SUB-GROUPS OF PATIENTS WITH PD-L1 <1%

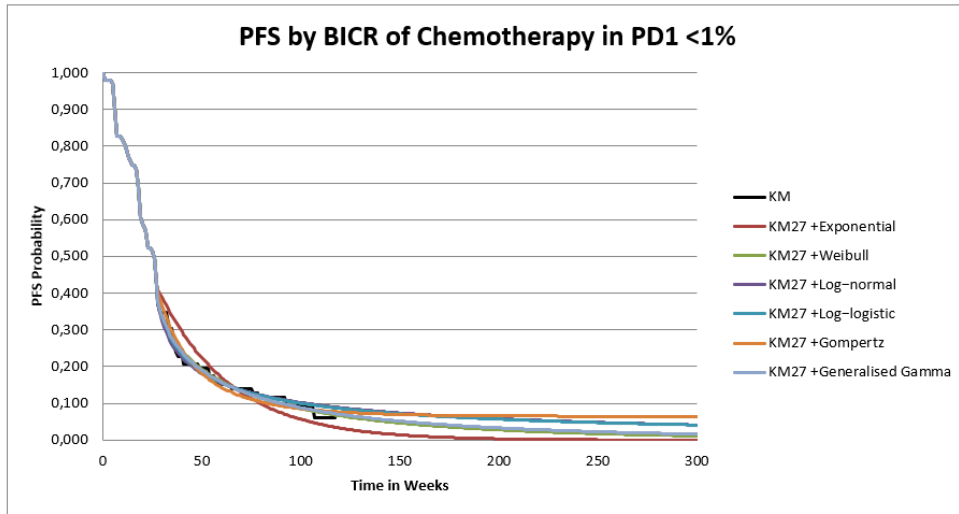


FIGURE 12: PFS KM DATA FOLLOWED BY PARAMETRIC CURVE FITTING FROM 27 WEEKS ONWARDS IN THE PEMBROLIZUMAB + CHEMOTHERAPY ARM BASED ON THE WEIBULL DISTRIBUTION, SUB-GROUPS OF PATIENTS WITH PD-L1 <1%

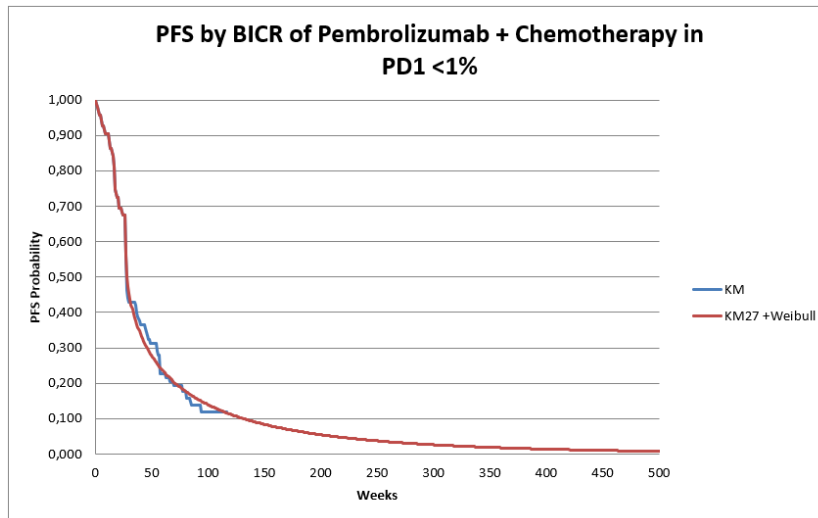


FIGURE 13: PFS KM DATA FOLLOWED BY PARAMETRIC CURVE FITTING FROM 27 WEEKS ONWARDS IN THE CHEMOTHERAPY ARM BASED ON THE WEIBULL DISTRIBUTION, SUB-GROUPS OF PATIENTS WITH PD-L1 <1%

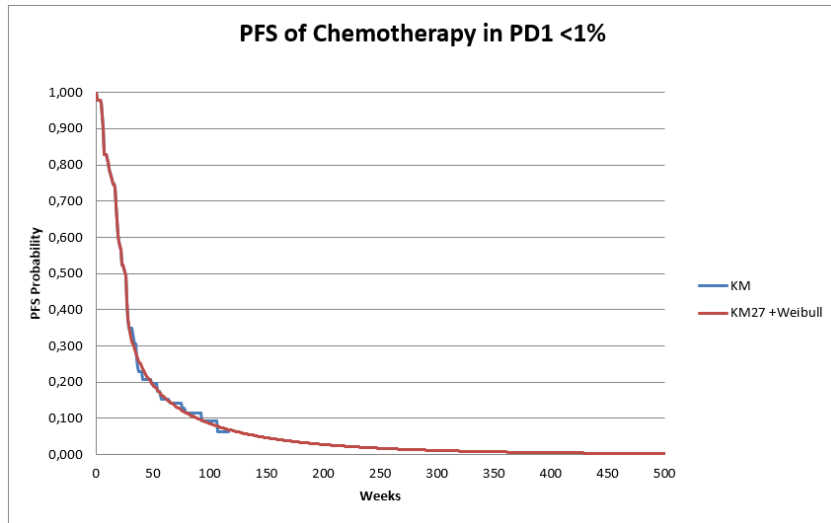


TABLE 5A – AIC AND BIC STATISTICS FOR ALTERNATE PARAMETRIC DISTRIBUTIONS FOR MODELING PFS, PEMBROLIZUMAB + CHEMOTHERAPY BASED ON SUB-GROUPS OF PATIENTS WITH PD-L1 <1%

Cutoff point: Week 27

AIC and BIC statistics

Fitted Function	ITT, by BICR	
	AIC	BIC
Exponential	362,3	364,3
Weibull	348,5	352,5
LogNormal	352,1	356,1
LogLogistic	352,1	356
Gompertz	359,6	363,6
GenGamma	349,5	355,4

TABLE 5B – AIC AND BIC STATISTICS FOR ALTERNATE PARAMETRIC DISTRIBUTIONS FOR MODELING PFS, CHEMOTHERAPY BASED ON SUB-GROUPS OF PATIENTS WITH PD-L1 <1%

Cutoff point: Week 27

AIC and BIC statistics

Fitted Function	ITT, by BICR	
	AIC	BIC
Exponential	277,7	279,4
Weibull	268,1	271,6
LogNormal	269,3	272,8
LogLogistic	269	272,4
Gompertz	273,2	276,6
GenGamma	270,1	275,2

Modeling Overall Survival

An examination of Chow test plots for OS (figures 14 and 15) reveal a peak plot value at week 23 for the most notable change in the hazard for the pembrolizumab + chemotherapy arm and a very late peak beyond week 90 for the chemotherapy arm. As there are only 9 death events in the chemotherapy arm following week 90, and only 1 or 2 events within two of the PD-L1 sub-groups evaluated, the week 90 cut-point was deemed to be too late to provide for valid extrapolations, and a review of the cumulative hazard plot (figure 16) did not identify an earlier cut-point with sufficient subsequent events. This was not an issue for the pembrolizumab + chemotherapy arm with a week 23 cut-point. A week 23 cut-point was therefore chosen for both trial arms for initially exploring extrapolation of OS.

FIGURE 14 – CHOW TEST PLOT OF OS FOR PEMBROLIZUMAB + CHEMOTHERAPY

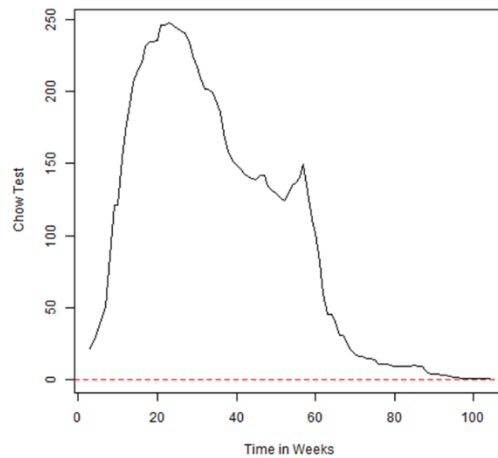


FIGURE 15 – CHOW TEST PLOT OF OS FOR CHEMOTHERAPY (NO ADJUSTMENT FOR TREATMENT SWITCHING)

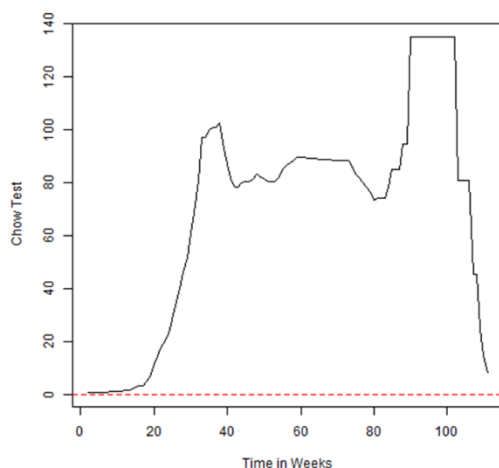
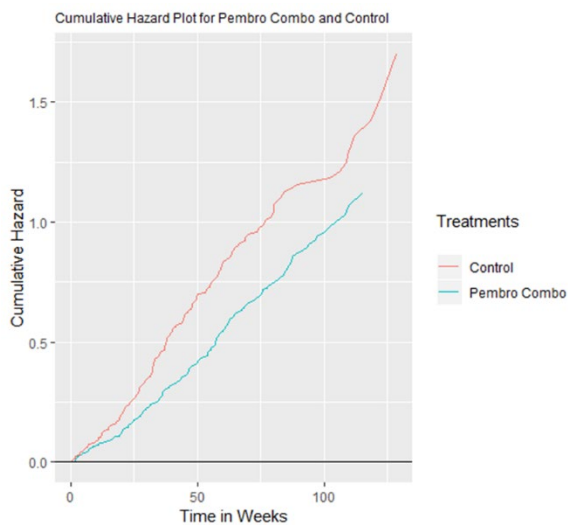


FIGURE 16 – CUMULATIVE HAZARD PLOT FOR OS (NO ADJUSTMENT FOR TREATMENT SWITCHING)



Following similar fitting criteria as described for PFS, for the overall trial population the exponential distribution was initially determined to be the best fitting distribution for the pembrolizumab + chemotherapy arm, and the log-logistic distribution for the chemotherapy arm, for extrapolation beyond 23 weeks. However, use of these two distributions resulted in a crossing of the survival curves for OS during year 4 of the model (week 196), with a lower subsequent proportion of patients surviving in the pembrolizumab + chemotherapy arm thereafter, which did not appear clinically plausible.

Therefore, the log-logistic distribution was chosen for extrapolation in the pembrolizumab + chemotherapy arm, which is not impacted by this issue, and represents the next best-fitting distribution. It was also considered to model the exponential distribution in the chemotherapy arm, in lieu of selecting an alternate distribution for the pembrolizumab + chemotherapy arm. However, the exponential was not the next best

fitting distribution for chemotherapy patients and previous investigations have found that long-term survival in metastatic squamous NSCLC does not follow an exponential distribution, which requires assuming constant annual mortality risks over time.

The same cut-point (23 weeks) and distribution was found to produce a reasonable model fit for extrapolation of PFS for each of the 5 PD-L1 subgroups evaluated

FIGURE 17: OS KM DATA FOLLOWED BY PARAMETRIC CURVE FITTING FROM 23 WEEKS ONWARDS IN THE PEMBROLIZUMAB + CHEMOTHERAPY ARM, SUB-GROUPS OF PATIENTS WITH PD-L1 1-49%

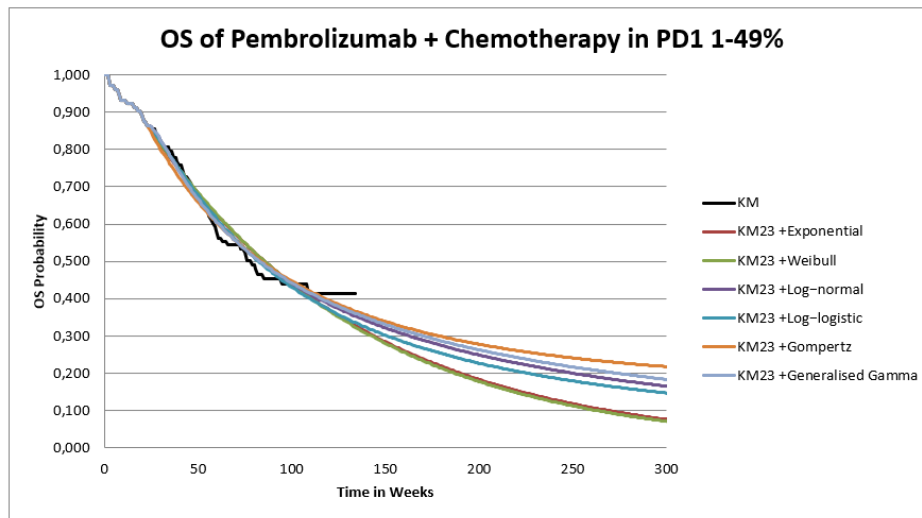


FIGURE 18: OS KM DATA FOLLOWED BY PARAMETRIC CURVE FITTING FROM 23 WEEKS ONWARDS IN THE CHEMOTHERAPY ARM, SUB-GROUPS OF PATIENTS WITH PD-L1 1-49%

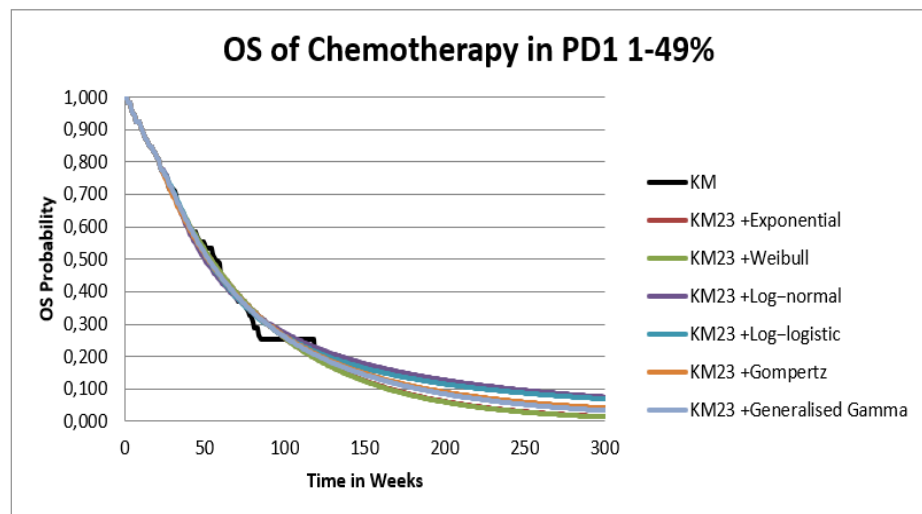


FIGURE 19: OS KM DATA FOLLOWED BY PARAMETRIC CURVE FITTING FROM 23 WEEKS ONWARDS IN THE PEMBROLIZUMAB + CHEMOTHERAPY ARM BASED ON THE LOG-LOGISTIC DISTRIBUTION, SUB-GROUPS OF PATIENTS WITH PD-L1 1-49%

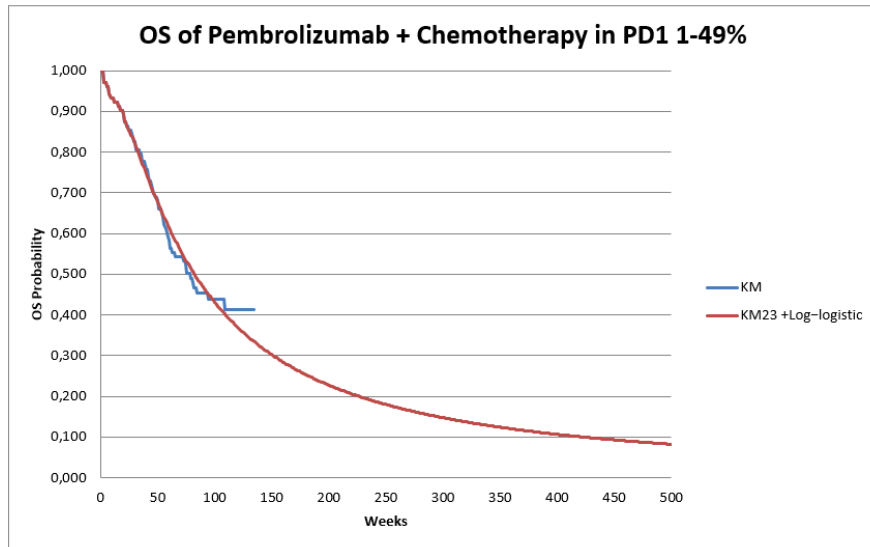


FIGURE 20: OS KM DATA FOLLOWED BY PARAMETRIC CURVE FITTING FROM 23 WEEKS ONWARDS IN THE CHEMOTHERAPY ARM BASED ON THE LOG-LOGISTIC DISTRIBUTION, SUB-GROUPS OF PATIENTS WITH PD-L1 1-49%

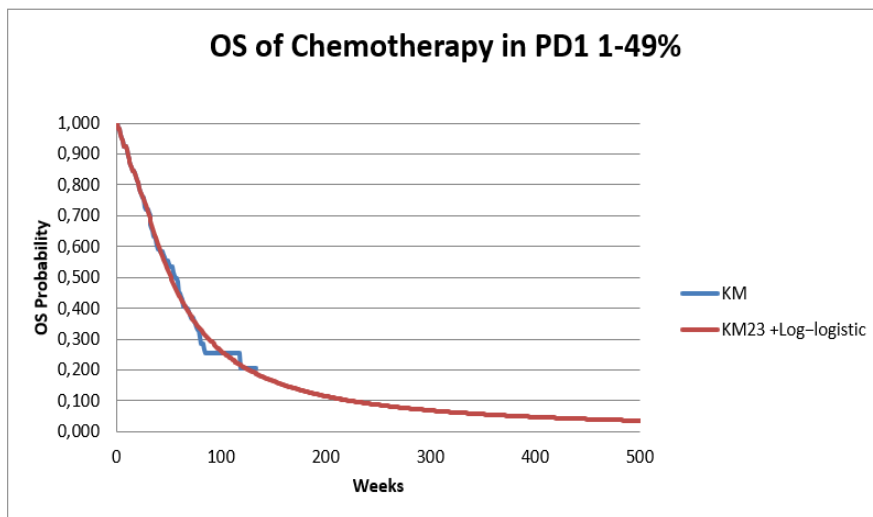


Table 6 – AIC and BIC statistics for alternate parametric distributions for modeling OS, pembrolizumab + chemotherapy based on sub-groups of patients with PD-L1 1-49%

Cutoff Point: week 23

AIC and BIC statistics

Fitted Function	ITT	
	AIC	BIC
Exponential	495,6	498,1
Weibull	497,6	502,6
LogNormal	493,9	498,9
LogLogistic	494,8	499,8
Gompertz	496,4	501,4
GenGamma	495,8	503,3

Table 6B – AIC and BIC statistics for alternate parametric distributions for modeling OS, chemotherapy based on sub-groups of patients with PD-L1 1-49%

cut-off point: week 23

AIC and BIC statistics

Fitted Function	ITT	
	AIC	BIC
Exponential	568,4	570,8
Weibull	570,4	575,1
LogNormal	571,4	576,2
LogLogistic	569,3	574,1
Gompertz	570,1	574,8
GenGamma	571,6	578,8

FIGURE 21: OS KM DATA FOLLOWED BY PARAMETRIC CURVE FITTING FROM 23 WEEKS ONWARDS IN THE PEMBROLIZUMAB + CHEMOTHERAPY ARM, SUB-GROUPS OF PATIENTS WITH PD-L1 <1%

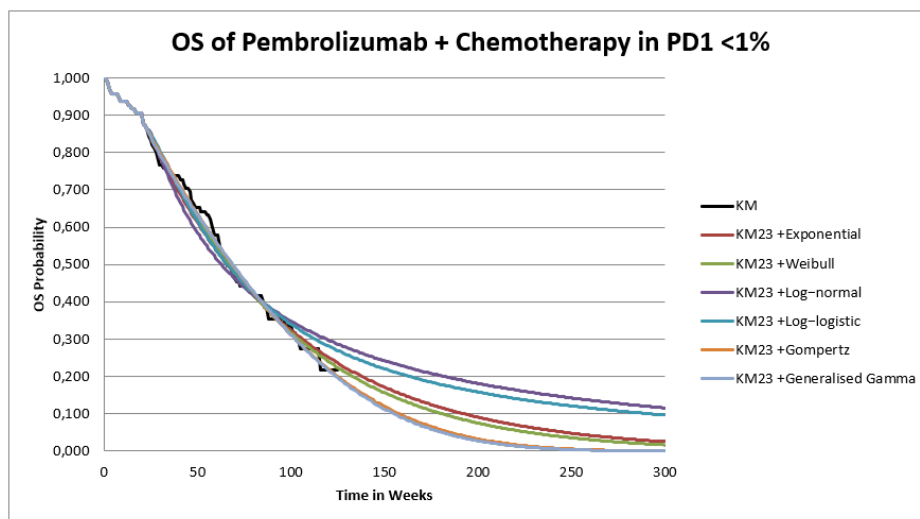


FIGURE 22: OS KM DATA FOLLOWED BY PARAMETRIC CURVE FITTING FROM 23 WEEKS ONWARDS IN THE CHEMOTHERAPY ARM, SUB-GROUPS OF PATIENTS WITH PD-L1 <1%

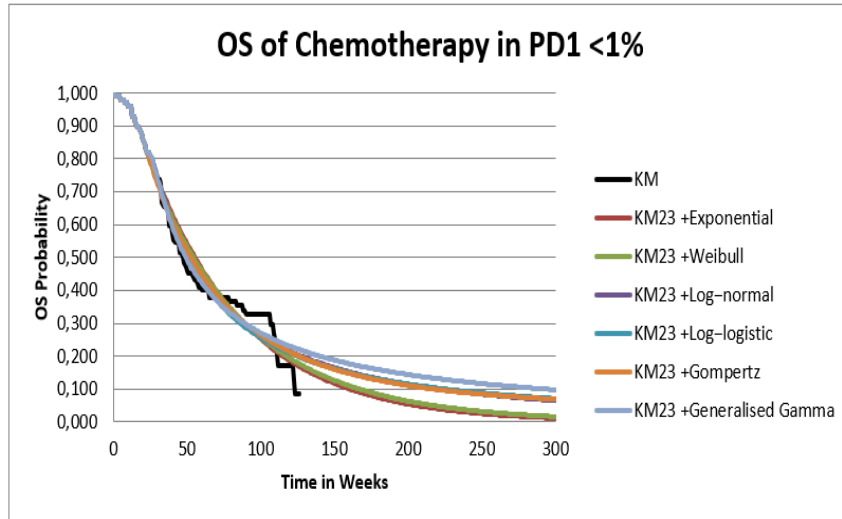


FIGURE 23: OS KM DATA FOLLOWED BY PARAMETRIC CURVE FITTING FROM 23 WEEKS ONWARDS IN THE PEMBROLIZUMAB + CHEMOTHERAPY ARM BASED ON THE LOG-LOGISTIC DISTRIBUTION, SUB-GROUPS OF PATIENTS WITH PD-L1 <1%

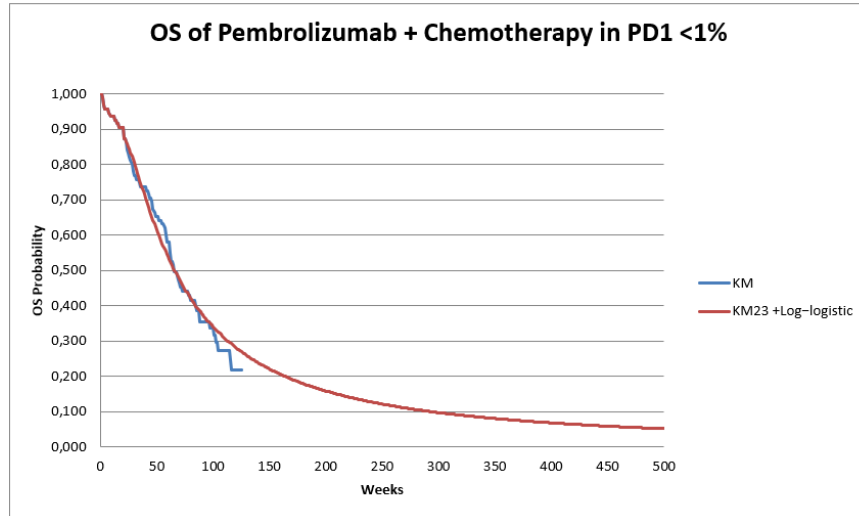


FIGURE 24. OS KM DATA FOLLOWED BY PARAMETRIC CURVE FITTING FROM 23 WEEKS ONWARDS IN THE CHEMOTHERAPY ARM BASED ON THE LOG-LOGISTIC DISTRIBUTION, SUB-GROUPS OF PATIENTS WITH PD-L1 <1%

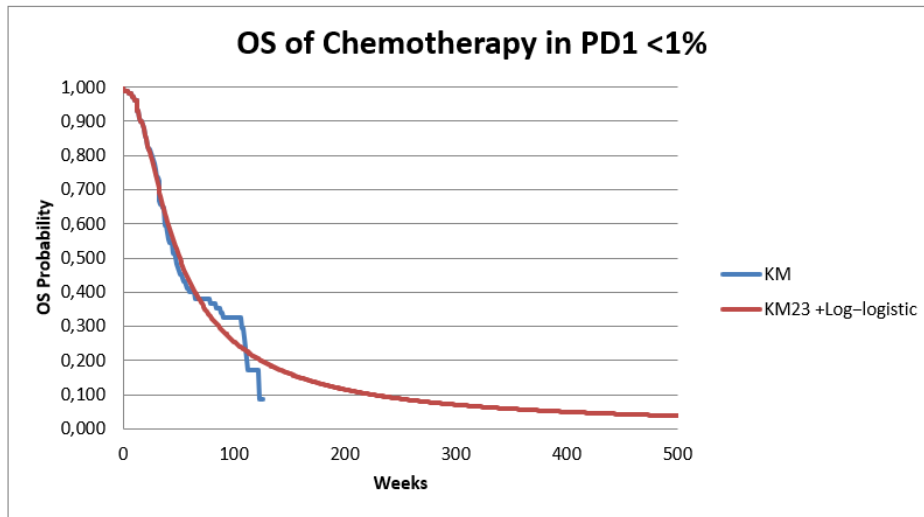


TABLE 7A – AIC AND BIC STATISTICS FOR ALTERNATE PARAMETRIC DISTRIBUTIONS FOR MODELING OS, PEMBROLIZUMAB + CHEMOTHERAPY BASED ON SUB-GROUPS OF PATIENTS WITH PD-L1 <1%

Cutoff Point: week 23

[AIC and BIC statistics](#)

Fitted Function	ITT	
	AIC	BIC
Exponential	549,3	551,7
Weibull	551	555,8
LogNormal	558,4	563,3
LogLogistic	554,3	559,1
Gompertz	550,3	555,1
GenGamma	552	559,2

TABLE 7B – AIC AND BIC STATISTICS FOR ALTERNATE PARAMETRIC DISTRIBUTIONS FOR MODELING OS, CHEMOTHERAPY BASED ON SUB-GROUPS OF PATIENTS WITH PD-L1 <1%

cut-off point: week 23

[AIC and BIC statistics](#)

Fitted Function	AIC	BIC
	Exponential	551
Weibull	552,8	557,6
LogNormal	547,2	552
LogLogistic	549,9	554,7
Gompertz	552	556,8
GenGamma	548,3	555,5

4 Omkostning for en gennemsnitspatient

Vores analyse er baseret på et begrænset samfundsperspektiv. Omkostningsanalysen omfatter således følgende komponenter:

- Lægemediomkostninger
- Hospitalsomkostninger
- Patientomkostninger (ekskl. Produktionstab).

Efter afsnit med præsentation af de enkelte omkostningselementer, præsenterer vi de samlede gennemsnitsomkostninger pr. patient for hvert behandlingsalternativ.

De anvendte enhedsomkostninger er identificeret i følgende officielle kilder:

- "Værdisætning af enhedsomkostninger", Medicinrådet 31. jan 2020, version 1.3
- Sundhedsdatastyrelsens takstvejledning for 2020
- medicinpriser.dk.

Omkostningerne for en gennemsnitspatient opgøres i hovedanalysen for omkostninger i den tid hvor patienten er i henholdsvis progressionsfrit sygdomsstadie(PF) og for tiden i progressionsstadiet(PD).

De behandlingsrelaterede omkostninger i henholdsvis PF- og PD stadiet indeholder komponenterne lægemiddelomkostninger, hospitalsomkostninger og patientomkostninger, hvilket beskrives i separate afsnit nedenfor.

Lægemiddelomkostninger i PD stadiet svarer til 2L behandling. I de kliniske retningslinjer for lungekræft (12. december 2018, Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet) er 2L behandling for patienter med planocellulært karcinom med PD-L1<50% uden EGFR-aktiverende mutation eller EML4-ALK translokation beskrevet som behandling med pembrolizumab/nivolumab/atezolizumab ved PD-L1≥1% og nivolumab/docetaxel/atezolizumab ved PD-L1<1%. I denne analysen antager vi, at der ved progression på pembrolizumab kombination vil blive behandlet med docetaxel i 2L, idet vi ikke forventer, at der igen kan behandles med platinbaseret kemoterapi eller med immunterapi efter progression. Ved progression efter 1L kemoterapi antager vi, at der behandles med atezolizumab i 2L i overensstemmelse med nuværende dansk klinisk praksis.

I excel-modellen præsenteres hovedanalysen både med og uden 2L omkostning og der udarbejdes ligeledes følsomhedsanalyse på 2L behandlingens længde med atezolizumab.

En gennemsnitspatient i vores omkostningsanalyse begynder i PF stadiet ved start af behandling. Den efterfølgende tid i PF og PD stadierne er baseret på en 20 års ekstrapolation af forløbsdata fra KN407. Forløbsestimater er således hentet fra excel-model til brug for ekstrapolering af data (grå faneblade) og fremgår af tabel 8 nedenfor:

Tabel 8. Forløbsestimater

Klinisk spørgsmål 1	Tid i PF	Heraf tid i behandling(mdr.)		Tid i PD(mdr.)	Heraf tid i 2L behandling(mdr.)
Intervention: Pembro kombination	20,46	11,40		18,37	2,73
Komparator: Kemoterapi	7,86	2,28		16,09	9,30

Klinisk spørgsmål 2	Tid i PF	Heraf tid i behandling(mdr.)		Tid i PD(mdr.)	Heraf tid i 2L behandling(mdr.)
Intervention: Pembro kombination	13,37	9,48		16,70	2,73
Komparator: Kemoterapi	9,47	2,32		14,94	5,60

I KN407 kunne der, jf. studiedesign, behandles med pembrolizumab i op 35 doser, svarende til maksimalt 2 år. Den maksimale dosis af kemoterapi i begge arme er 4 serier carboplatin og 4 serier paclitaxel, svarende til 12 uger. Som det fremgår af tabel 8, så er ToT for carboplatin og paclitaxel for både pembro kombo og kemoterapi identisk. Dette er baseret på data fra KN407. Der findes ikke publiceret data på subgruppeniveau, men data fra ITT populationen gengivet i EPAR(tabel 30, Assessment report, Keytruda, Procedure No. EMEA/H/C/003820/11/0060) bekræfter at behandlingstid for kemoterapi er den samme i begge studiets arme.

Vi har ovenfor i afsnit 3.9 beskrevet model til brug for ekstrapolering, hvor vi har redegjort for valg af funktion, herunder visuelt fit og AIC/BIC.

4.2 Lægemedielomkostninger

Lægemedielomkostningerne som inkluderes i PF stadiet svarer til 1L behandling og de mulige behandlinger er:

Ny potentiel standardbehandling(intervention):

- Pembrolizumab i kombination med carboplatin og paclitaxel (Pembro kombination)

Komparator valgt af Medicinrådet:

- Carboplatin og paclitaxel (kemoterapi)

Med baggrund i den gennemsnitlige behandlingstid og dosis, som vi har beskrevet ovenfor i afsnittet "Dosering", så beregner vi det antal mg, som den gennemsnitlige behandlingstid udløser. Vi har ikke medtaget spild for hverken pembrolizumab eller komparator. Dette baseres på antagelse om ambulatoriernes erfaring med at planlægge og afvikle iv infusion, så spild minimeres. Vi præsenterer nedenfor en følsomhedsanalyse, hvor der inkluderes et 5 % spild i beregning af lægemiddelomkostningerne.

I overensstemmelse med Medicinrådets metodebeskrivelse for omkostningsanalyser, så har vi baseret lægemiddelomkostningerne på apotekets indkøbspris(AIP) for de lægemidler, der indgår i analysen.

Tabel 9 nedenfor illustrerer de anvendte pakningsstørrelser og enhedspriser, som er anvendt i hovedanalysen.

Tabel 9.

Lægemediel	Styrke	Pakningsstørrelse	AIP Pris (DKK)	Kilde	Dato
Pembrolizumab (Keytruda)	25 mg/ml	4 ml	24.409,84	Medicinpriser.dk	05.08.2020
Carboplatin "Accord"	10 mg/ml	45 ml	203,00	Medicinpriser.dk	05.08.2020
Paclitaxel "Fresenius Kabi"	6 mg/ml	50 ml	201,50	Medicinpriser.dk	05.08.2020

Baseret på dosis og behandlingstid(tabel 2 og 8) fås følgende resultater for lægemiddelomkostninger(tabel 10) i 1L for henholdsvis klinisk spørgsmål 1 og klinisk spørgsmål 2 :

Tabel 10. Lægemedielomkostning (1L) for en gennemsnitlig patient baseret på ekstrapolerede behandlingsslængder og AIP.

Lægemediel- omkostning (Kr.)	Klinisk spørgsmål 1	Klinisk spørgsmål 2
Pembro kombination	808.001	672.022
Kemoterapi	1.759	1.796

I denne analyse antager vi, at 90% af 1L patienter modtager 2L behandling. Dette antagelse er baseret på afrapporteringen fra Amgros i forbindelse med den oprindelige Medicinråds vurdering af pembrolizumab kombination, hvor Amgros har angivet, at 90% af 1L patienterne modtager 2L behandling. Dette med baggrund i estimat fra klinikere indhentet af Amgros. I den klinisk ansøgning er der i forbindelse med beskrivelse af en PFS2 analyse angivet en lavere andel end 90%, som modtager 2L behandling i KN407. Disse data er vanskelige at sammenligne med det estimat fra dansk klinisk praksis som Amgros tidligere har indhentet af følgende grunde:

- KN407 er et igangværende studie og der er stadig patienter, som modtager 1L behandling og som derfor endnu ikke kan tælle med vedrørende opgørelse af 2L behandling. Disse indgår som del af total patienttal(281 patienter i PFS2-analysen)
- KN407 er et igangværende studie og der er stadig patienter, som er afsluttet uden recidiv. Disse patienter modtager endnu ikke 2L behandling, jf. studiedesign. Disse indgår som del af total patienttal i PFS2-analysen
- I den klinisk del af analysen er kun beskrevet 2L immunterapi efter kemoterapi og ikke alle 2L behandlinger, som gives i KN407
- Fagudvalget for lungekræft har netop færdiggjort vurdering af pembrolizumab i kombination med kemoterapi til behandling af ikke-planocellulær ikke-småcellet lungekræft. Heri indgik vurdering af en tilsvarende PFS2 analyse med 4 måneders længere opfølgning end i KN407. Fagudvalget konkluderede her, at der ikke er tilstrækkelig opfølgningstid til at lade data fra PFS2 analysen om efterfølgende behandling indgå i en perspektivering af kategoriseringen.

Med baggrund i ovenstående overvejelser omkring data fra et igangværende studie overfor et estimat fra danske klinikere indhentet af Amgros, så har vi valgt at estimatet fra dansk klinisk praksis er det mest valide og det som bedst repræsenterer dansk klinisk praksis.

Vi antager endvidere, at der ved progression på pembrolizumab kombination vil blive behandlet med docetaxel i 2L, idet vi ikke forventer, at der igen kan behandles med platinbaseret kemoterapi eller med immunterapi efter progression. Ved progression efter 1L kemoterapi antager vi, at der behandles med atezolizumab i 2L i overensstemmelse med nuværende dansk klinisk praksis.

Lægemedielomkostning til 2L behandling(baseret på antagelse om 90% af 1L patienter modtager 2L) fremgår nedenfor af tabel 11 for klinisk spørgsmål 1 og af tabel 12 for klinisk spørgsmål 2.

Tabel 11.

Klinisk spørgsmål 1

1L behandling	2L behandling	2L. Gennemsnitlig behandlingslængde (Mdr.)	2L. Lægemiddelomkostning(Kr.)
Pembro kombination	Docetaxel	2,73	818
Kemoterapi	Atezolizumab	9,30	388.671

Tabel 12.

Klinisk spørgsmål 2			
1L behandling	2L behandling	2L. Gennemsnitlig behandlingslængde (Mdr.)	2L. Lægemiddelomkostning(Kr.)
Pembro kombination	Docetaxel	2,73	818
Kemoterapi	Atezolizumab	5,60	234.098

Den gennemsnitlige behandlingslængde i 2L efter enten Pembro kombination eller kemoterapi er baseret på data fra KN407 opgjort på PD-L1 subpopulationer. Data vedrørende behandlingslængde fremgår af det grå faneblad "Regimen Cost". Dette er "data on file" og er opgjort med henblik på at kunne anvendes i modellen. Data for 2L kemoterapi er opgjort samlet for alle 2L behandlinger med forskellig kemoterapi og ekstrapoleres i analysen til Docetaxel. Der findes ikke data på behandlingslængden af 2L Docetaxel fra dansk klinisk praksis, men den behandlingslængde som anvendes for Docetaxel i vores analyse er på niveau med det, som er observeret i de nyeste studier, hvor Docetaxel indgår i 2L behandling. I KN010 studiet var den gennemsnitlige behandlingslængde for 2L Docetaxel 2,92 mdr. (Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han JY, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010). Lancet. 2016;387(10027):1540–50.) og i OAK studiet var den 3,81 mdr. (Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, von Pawel J, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. Lancet (London, England) [Internet]. 2017 Jan 21;389(10066):255–65.)

ToT i 2L for pembro kombination er identisk for begge kliniske spørgsmål og dette er forventelig, da effekten af kemoterapi ikke korrelerer med niveauet af PD-L1.

Se også blå faneblade "(1-49) Lægemiddelomkostninger" og "(1-49) 2L omkostning" og grønne faneblad "(<1) Lægemiddelomkostninger" og "(<1) 2L omkostning" for detaljer i forhold til beregning.

4.3 Hospitalsomkostninger

Hospitalsomkostningerne består af omkostninger til intravenøs infusion, opfølgning/monitorering af patienter og omkostninger til behandlingskrævende bivirkninger. De tre elementer præsenteres hver for sig nedenfor.

4.3.1 Omkostninger til behandlingskrævende bivirkninger.

Omkostninger til behandlingskrævende bivirkninger indgår som en del opgørelse af hospitalsomkostningerne i denne analyse. Bivirkninger antages ikke at være relateret til niveau af PD-L1 og data er kun opgjort for ITT populationen. I den endelige ansøgning indgår der således ikke data for bivirkninger på PD-L1 subgruppe niveau. Dette indebærer også, at omkostningerne som knytter sig til behandlingskrævende bivirkninger, er ens for de to subgrupper af PD-L1. Detaljer vedrørende beregning af omkostninger til behandlingskrævende bivirkninger kan findes i det blå faneblad "Bivirkninger"

Nedenfor præsenteres den gennemsnitlige omkostning ved håndtering af bivirkninger i forbindelse med behandling med henholdsvis Pembro kombination og kemoterapi. Opgørelsen er baseret på frekvens og på enhedsomkostninger ved behandling af bivirkninger. Opgørelsen baserer sig udelukkende på Grade ≥ 3 bivirkninger med frekvens $\geq 5\%$ fra KN407. Frekvensgrænsen på 5 % og over er fastsat ud fra et ønske om kun at medtage bivirkning med en frekvens, som har betydning økonomisk. Alvorligheden og dermed også ressourcetræk afspejles i afgrænsning fra Grade 3 og over.

Til brug for omkostningsanalyse udvælges hvilke behandlingskrævende bivirkninger fra nedenstående tabel 13, som skal indgå. Det udvalgte behandlingskrævende bivirkninger fremgår af tabel 14.

Tabel 13. Bivirkninger med frekvens $\geq 5\%$ fra KN407

Bivirkning	Pembro kombination (KN407)	Kemoterapi (KN407)
Neutropenia	23,0%	24,6%
Anaemia	15,8%	20,7%
Thrombocytopenia	8,3%	6,8%
Pneumonia	7,2%	6,8%
Neutrophil Count Decreased	5,8%	8,2%
Febrile neutropenia	5,4%	4,3%

Tabel 14. Behandlingskrævende bivirkninger

Bivirkning	Pembro kombination (KN407)	Kemoterapi (KN407)	Forskel
Anaemia	15,8%	20,7%	-4,9%
Pneumonia	7,2%	6,8%	0,4%
Febrile neutropenia	5,4%	4,3%	1,1%

Nedenfor i tabel 15 præsenteres omkostninger for en gennemsnitlig patient til håndtering af behandlingskrævende bivirkninger for henholdsvis Pembro kombination og kemoterapi.

Tabel 15.

Gennemsnitlig AE -hændelse pr patient	Gennemsnitlig AE omkostninger pr patient/kr.
--	---

	Pembro kombination	Kemoterapi	DRG takst/kr.	Pembro kombination	Kemoterapi
Anaemia	0,158	0,207	41.275	6.533	8.550
Pneumonia	0,072	0,068	37.050	2.665	2.514
Febrile neutropenia	0,054	0,043	19.268	1.040	826
				10.238	11.890

4.3.2 Omkostninger forbundet med intravenøs infusion

Vi har valgt en mikrobaseret tilgang til opgørelsen af omkostninger forbundet med intravenøs behandling. Dette har vi valgt med baggrund i beskrivelsen vedrørende takster i "Værdisætning af enhedsomkostninger", Medicinrådet 31. jan 2020, version 1.3, hvori det beskrives, at der kan være situationer, hvor det fremfor DRG takster, giver bedre mening at opgøre ressourceforbruget gennem en mikrobaseret tilgang. Da der her er tale om kombinationsbehandling med intravenøs infusion af flere lægemidler på samme dag, mener vi, at det er mere retvisende med en mikrobaseret tilgang.

I forhold til en mikrobaseret tilgang til opgørelsen af omkostninger forbundet med intravenøs behandling, så har vi valgt at tage udgangspunkt i litteratur, som Medicinrådet anbefaler. Ressourceforbrug ved de intravenøse behandlinger tager således udgangspunkt i model for beregning af ressourceforbrug og omkostninger beskrevet i: "Analyse af forskelle i ressourceforbrug og omkostninger ved intravenøs og subkutan administration af Herceptin til behandling af HER2 positiv brystkræft" udarbejdet af Jan Sørensen. Der er i denne analyse skabt et overblik over hvilke aktiviteter, der indgår i forbindelse med den intravenøse anvendelse af lægemidlerne til behandlingen. Det er vores vurdering, at de arbejdsgange som er beskrevet i Jan Sørensens analyse, også er dækkende for de intravenøse behandlinger med Pembro kombination og kemoterapi. Ressourceforbrug er tilpasset i modellen med baggrund i de respektive produktresuméer vedrørende infusionstid. Derudover er der indlagt en forudsætning vedrørende tidsforbrug til observation mm. for sygeplejersker på 10 minutter for hver 30 minutters infusionstid.

Nedenstående tabel 16 illustrerer tidsforbruget pr. aktivitet for hver ressource, der bliver ganget på den relevante enhedsomkostning ved behandling med Pembro kombination. Der findes en tilsvarende tabel for kemoterapi i excel-modellen.

De gennemsnitlige omkostninger forbundet med IV pr. patient er udregnet ved at gange de gennemsnitlige omkostninger forbundet med 1 IV administration med det samlede antal IV administrationer, som en gennemsnitlig patient modtager i løbet af tiden i behandling. Alle detaljer vedrørende opgørelse af omkostninger forbundet med intravenøs behandling fremgår af det blå faneblad "(1-49) IV omkostning" og det grønne faneblad "(<1) IV omkostninger".

Tabel 16.

Gennemsnitlig omkostning pr IV behandling, Pembro kombination					
Progressionsfrit sygdomsstadie					
Aktivitet/Resource	Bygeplejerske	Farmakonon	Serviceassisten	Leje	Patient
Planlægning af næste dags aktivitet ¹	6				
Bestilling til apotek ¹	3				
Klargøring af IV Pembrolizumab (apotek/afdeling) ²		10			
Klargøring af IV Carboplatin (apotek/afdeling) ²		10			
Klargøring af IV Paclitaxel (apotek/afdeling) ²		10			
Transport fra apotek til afdeling ¹			10		
Ventetid for infusionspakke ¹	10			45	45
Modtagelse af patient og forberedelse ¹	10			15	15
Anlæggelse af dropadgang ¹	10			10	10
Infusionsstart, første behandling ¹	18			18	18
Infusionslut/oprydning ¹	7			7	7
Infusionstid Pembrolizumab ³	10			30	30
Infusionstid Carboplatin ³	10			30	30
Infusionstid Paclitaxel ³	10			180	180
Dokumentation, bivirkningsreg ¹	5				
Gennemsnitforbrug, min	99	30	10	335	335
Gennemsnitforbrug, timer	1,65	0,50	0,17	5,58	5,58
Enhedsomkostning, kr. ⁴	554	494	453	50	179
Gennemsnitlig omk, Pembrolizumab kombination	914,10	247,01	75,56	279,17	999,42
Antal IV adm/år:					
Pembrolizumab kombination					16,5
Hospitalsomkostninger:					
Gennemsnitlig omk, i alt pr IV behandling Pembrolizumab kombination					1.516 kr.
Gennemsnitlig omk IV behandling/år					<u>25.034 kr.</u>
Omkostning for patient:					
Gennemsnitlig omk, i alt pr IV behandling Pembrolizumab kombination					999 kr.
Transport-omkostning pr. behandling ⁴					100 kr.
Gennemsnitlig omk for ptt.år					<u>18.157 kr.</u>

Den samlede gennemsnitlige omkostninger til IV behandling for henholdsvis Pembro kombination og kemoterapi vedrørende klinisk spørgsmål 1 og 2 præsenteres i tabel 17 og 18 nedenfor.

Tabel 17.

Klinisk spørgsmål 1

	Gennemsnitlig behandlingslængde (Mdr.)	Antal IV adm.	Gennemsnitlig omkostning til IV behandling/år (Kr.)
Pembro kombination	11,4		25.033,52
Pembrolizumab		16,5	
Carboplatin		3,3	
Paclitaxel		3,3	
Kemoterapi	2,3		4.269,08
Carboplatin		3,3	

Paclitaxel		3,3	
------------	--	-----	--

Tabel 18.

Klinisk spørgsmål 2

	Gennemsnitlig behandlingslængde (Mdr.)	Antal IV adm.	Gennemsnitlig omkostning til IV behandling/år (Kr.)
Pembro kombination	9,5		20.810,27
Pembrolizumab		13,7	
Carboplatin		3,4	
Paclitaxel		3,4	
Kemoterapi	2,3		4.358,80
Carboplatin		3,4	
Paclitaxel		3,4	

4.3.3 Omkostninger til monitorering/opfølgning

Omkostninger, som kan henføres til ydelser på hospital i form af opfølgning og monitorering præsenteres i tabel 21 og 22 nedenfor.

Omkostning til monitorering/opfølgning opgøres for PF stadiet og for PD stadiet.

Vi baserer opgørelsen af omkostning til opfølgning og monitorering i PF stadiet på følgende antagelser om frekvens:

- Ambulant besøg hver 3. uge (taksten antages inkludere læge/spl. tid og omkostning til biokemi)
- CT scanning ved opstart af behandling, derefter hver 3. mdr.

Antagelser om frekvens bygger på offentlig tilgængelig patientvejledning/information fra Herlev Hospitals hjemmeside til patienter med ikke-planocellulær ikke-småcellet lungekræft, som skal i behandling med pembrolizumab i kombination med kemoterapi.

Vi baserer opgørelsen af omkostning til opfølgning og monitorering i PD stadiet på opfølgingsfrekvens beskrevet i "Pakkeforløb for lungekræft", Sundhedsstyrelsen 2018,. Her fremgår følgende omkring opfølgning efter endt behandling: *Standardopfølgning med henblik på kontrol af sygdom for patienter, der er palliativt behandlet, er systematisk billeddiagnostisk kontrol med kontrastforstærket CT samt klinisk vurdering i første omgang efter 6-12 uger, herefter hver 3. måned indtil 2 år efter seneste behandlingsperiode. Hvis der fortsat er stabil sygdom, tilbydes fortsat systematisk billeddiagnostisk kontrol med kontrastforstærket CT hver 4. måned det 3. år og hver 6. måned herefter indtil 5 år efter behandling.*

Opfølgingsfrekvensen som ligger til grund for beregning af omkostning for gennemsnits-patient til opfølgning og monitorering, fremgår af tabel 19 for klinisk spørgsmål 1 og tabel 20 for klinisk spørgsmål 2. Omkostning til monitorering/opfølgning fremgår af tabel 21 og 22. Detaljer til beregning kan desuden findes i det blå faneblad "(1-49) Opfølgning" og det grønne faneblad "(<1) Opfølgning".

Tabel 19.

Klinisk spørgsmål 1 Monitorering/opfølgning	PF	PD
Pembro kombination		
Antal ambulante besøg	29,63	7
Antal CT Scanning	6,82	7
Kemoterapi		
Antal ambulante besøg	11,38	6
Antal CT Scanning	2,62	6

Tabel 20

Klinisk spørgsmål 2 Monitorering/opfølgning	PF	PD
Pembro kombination		
Antal ambulante besøg	19,37	6
Antal CT Scanning	4,46	6
Kemoterapi		
Antal ambulante besøg	13,72	5
Antal CT Scanning	3,16	5

Tabel 21.

Klinisk spørgsmål 1 Omkostning til Monitorering/opfølgning	I alt/kr.
Pembro kombination	87.669
Kemoterapi	46.415

Tabel 22.

Klinisk spørgsmål 2 Omkostning til Monitorering/opfølgning	I alt/kr.
Pembro kombination	63.123
Kemoterapi	47.874

4.4 Patientomkostninger

Patientomkostninger er opgjort som omkostninger i forbindelse med "tid i IV behandling" og "tid brugt på transport til og fra behandling".

Patientens tid i IV behandling er opgjort med baggrund i modellen fra "Analyse af forskelle i ressourceforbrug og omkostninger ved intravenøs og subkutan administration af Herceptin til behandling af HER2 positiv

brystkræft”, som er beskrevet ovenfor. Dette tal er lagt sammen med tidsforbruget til transport i forbindelse med IV behandling og derefter ganget med det gennemsnitlige antal IV administrationer.

Vi har anvendt ”Værdisætning af enhedsomkostninger”, Medicinrådet 31. jan 2020, version 1.3 til at beregne omkostninger forbundet til patienternes tidsforbrug. Patientomkostninger findes opgjort herunder i tabel 23. Se også blå faneblade ”(1-49) IV omkostninger” og ”(1-49) 2L omkostning” og grønne faneblade ”(<1) IV omkostninger” og ”(<1) 2L omkostning” for detaljer i forhold til beregning.

Tabel 23.

Patient - omkostning (Kr.)	Klinisk spørgsmål 1	Klinisk spørgsmål 2
Pembro kombination		
1L	18.156,52	15.093,45
2L	1.922,33	1.922,33
I alt	20.292,45	17.229,37
Kemoterapi		
1L	3.121,74	3.187,35
2L	5.610,92	3.379,50
I alt	9.358,42	6.948,61

4.5 Samlede omkostninger for en gennemsnitspatient baseret på hovedanalysen

Tabellerne 24 og 25 nedenfor for henholdsvis klinisk spørgsmål 1 og 2, viser de samlede omkostninger pr. gennemsnitspatient for hvert behandlingsalternativ opdelt på henholdsvis lægemiddelomkostninger, hospitalsomkostninger og patientomkostninger baseret på ekstrapoleret data over 20 år. Alle de omkostninger, der strækker sig udover det første år, er diskonterede med den aktuelle diskonteringsrente på 4 %, jvf. Finansministeriets aktuelle diskonteringsrente

Tabel 24. Klinisk spørgsmål 1; samlede omkostninger pr. gennemsnitspatient for hvert behandlingsalternativ

Omkostningselement	Pembro kombination	Kemoterapi	Forskel ved anbefaling(kr.)
Lægemiddelomkostninger	808.882	390.430	418.452
Hospitalsomkostninger	126.731	75.433	51.298
Patientomkostninger	20.079	8.733	11.346
Klinisk spørgsmål 1 Samlede omkostning for gns. Patient	955.691	474.595	481.096

Som det fremgår af tabel 24, medfører vores hovedanalyse til besvarelse af klinisk spørgsmål 1 en meromkostning ved interventionen på ca. 481.000 kr. for en gennemsnitlig patient. Analysen viser, at det i langt overvejende grad er længere behandlingstid, lægemiddelomkostningerne til pembrolizumab og 2L omkostninger, som driver forskellen mellem behandlingsalternativerne.

Tabel 24 er baseret på det blå faneblad ”(1-49) Omkostningsanalyse” i excel-filen.

Tabel 25. Klinisk spørgsmål 2; samlede omkostninger pr. gennemsnitspatient for hvert behandlingsalternativ

Omkostningselement	Pembro kombination	Kemoterapi	Forskel ved anbefaling(kr.)
Lægemiddelomkostninger	672.902	235.894	437.009
Hospitalsomkostninger	97.961	71.868	26.093
Patientomkostninger	17.016	6.567	10.449
Klinisk spørgsmål 2 Samlede omkostning for gns. Patient	787.879	314.329	473.551

Som det fremgår af tabel 25, medfører vores hovedanalyse til besvarelse af klinisk spørgsmål 2 en meromkostning ved interventionen på ca. 474.000 kr. for en gennemsnitlig patient. Analysen viser, at det i langt overvejende grad er længere behandlingstid, lægemiddelomkostningerne til pembrolizumab og 2L omkostningerne, som driver forskellen mellem behandlingsalternativerne.

De inkrementelle omkostninger til besvarelse af det klinisk spørgsmål er baseret på AIP og for pembrolizumab en fast dosering på 200 mg. Doseringen af lægemidlerne er således baseret på angivelse i produktresumé, men da dansk klinisk praksis er at anvende pembrolizumab i en vægtbaseret dosis jf. Amgros afrapportering, 12. juni 2019, i forbindelse med den oprindelige Medicinråds vurdering af pembrolizumab i kombination med kemoterapi som mulig standardbehandling til planocellulær ikke-småcellet lungekræft, så præsenterer vi nedenfor i afsnit 4.6 en følsomhedsanalyse af omkostninger pr. gennemsnitspatient, hvor dosis er vægtbaseret for pembrolizumab fremfor fast dosis.

Tabel 26 og 27 nedenfor viser de samlede omkostninger pr. gennemsnitspatient eksklusiv patientomkostninger for henholdsvis Pembro kombination og kemoterapi, opdelt på henholdsvis lægemiddelomkostninger og hospitalsomkostninger.

Tabel 26. Klinisk spørgsmål 1; samlede omkostninger pr. gennemsnitspatient, eksklusiv patientomkostninger

Omkostningselement	Pembro kombination	Kemoterapi	Forskel ved anbefaling(kr.)
Lægemiddelomkostninger	808.882	390.430	418.452
Hospitalsomkostninger	126.731	75.433	51.298

Klinisk spørgsmål 1 Samlede omkostning for gns. Patient	935.612	465.863	469.750
--	----------------	----------------	----------------

Som det fremgår af tabel 24 og 26, så falder meromkostningen vedrørende klinisk spørgsmål 1 fra ca. 481.000 kr. til ca. 470.000 kr., når patientomkostninger ekskluderes fra analysens resultat.

Tabel 27. Klinisk spørgsmål 2; samlede omkostninger pr. gennemsnitspatient, eksklusiv patientomkostninger

Omkostningselement	Pembro kombination	Kemoterapi	Forskel ved anbefaling(kr.)
Lægemedlalomkostninger	672.902	235.894	437.009
Hospitalsomkostninger	97.961	71.868	26.093
Klinisk spørgsmål 2 Samlede omkostning for gns. Patient	770.863	307.762	463.102

Som det fremgår af tabel 25 og 27, så falder meromkostningen vedrørende klinisk spørgsmål 2 fra ca. 474.000 kr. til ca. 463.000 kr., når patientomkostninger ekskluderes fra analysens resultat.

4.6 Følsomhedsanalyser

I dette afsnit vil vi forsøge at belyse usikkerheder, der kan påvirke hovedanalysens resultat. Vi vurderer, at følgende elementer potentielt kunne påvirke hovedanalysens resultat:

- Omkostning til lægemidler til brug for 2L behandling i PD stadiet ekskluderes fra analysen
- Ændret behandlingslængde for 2L behandling
- Dosering af pembrolizumab i vægtbaseret fremfor fast dosis
- Spild ved vægtbaseret dosering af lægemidler
- Omkostninger til IV behandling; sammenligning af mikrobaseret tilgang til estimering af omkostning og omkostninger baseret på DRG takst

4.6.1 Følsomhedsanalyse - omkostning til 2L lægemiddel ekskluderes fra analysen

I de kliniske retningslinjer for lungekræft (12. december 2018, Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet) er 2L behandling for patienter med planocellulært karcinom med PD-L1<50% uden EGFR-aktiverende mutation eller EML4-ALK translokation beskrevet som behandling med pembrolizumab/nivolumab/atezolizumab ved PD-L1≥1% og nivolumab/docetaxel/atezolizumab ved PD-L1<1%. I denne analysen antager vi, at der ved progression på pembrolizumab kombination vil blive behandlet med docetaxel i 2L, idet vi ikke forventer, at der igen kan behandles med platinbaseret kemoterapi eller med immunterapi efter progression. Ved progression efter 1L kemoterapi antager vi, at der behandles med atezolizumab i 2L i overensstemmelse med nuværende dansk klinisk praksis.

Lægemedlalomkostning til 2L behandling som er inkluderet i hovedanalysen for henholdsvis klinisk spørgsmål 1 og 2 fremgår nedenfor af tabel 28 og 29.

Tabel 28, klinisk spørgsmål 1.

1L behandling	2L behandling	2L Behandlingslængde (Mdr.)	Lægemiddel-omkostning 2L
Pembro kombination	Docetaxel	2,73	881
Kemoterapi	Atezolizumab	9,30	388.671

Tabel 29, klinisk spørgsmål 2.

1L behandling	2L behandling	2L Behandlingslængde (Mdr.)	Lægemiddel-omkostning 2L
Pembro kombination	Docetaxel	2,73	881
Kemoterapi	Atezolizumab	5,60	234.098

Tabel 28 og 29 er baseret blå faneblad "(1-49) 2L omkostning" og grønne faneblad "<1) 2L omkostning".

Tabel 30. Klinisk spørgsmål 1; samlede omkostninger pr. gennemsnitspatient for hvert behandlingsalternativ, eksklusiv 2L omkostninger

Omkostningselement	Pembro kombination	Kemoterapi	Forskel ved anbefaling(kr.)
Lægemiddelomkostninger	808.001	1.759	806.242
Hospitalsomkostninger	122.941	62.574	60.367
Patientomkostninger	18.157	3.122	15.035
Klinisk spørgsmål 1 Samlede omkostning for gns. Patient, eksl. 2L	949.098	67.454	881.644

Tabel 31. Klinisk spørgsmål 2; samlede omkostninger pr. gennemsnitspatient for hvert behandlingsalternativ, eksklusiv 2L omkostninger

Omkostningselement	Pembro kombination	Kemoterapi	Forskel ved anbefaling(kr.)
Lægemiddelomkostninger	672.022	1.796	670.226
Hospitalsomkostninger	94.171	64.123	30.048
Patientomkostninger	15.093	3.187	11.906

Klinisk spørgsmål 2 Samlede omkostning for gns. Patient, eksl. 2L	781.286	69.106	712.180
--	----------------	---------------	----------------

Som det fremgår nedenfor af tabel 32 og 33, så har omkostning til 2L behandling stor indflydelse på hovedanalysens resultat vedrørende klinisk spørgsmål 1 og 2. Meromkostningen ved interventionen i klinisk spørgsmål 1 stiger fra ca. 481.000 kr. til ca. 882.000 kr., når 2L omkostninger ekskluderes fra analysens resultat. Meromkostningen ved interventionen i klinisk spørgsmål 2 stiger fra ca. 474.000 kr. til ca. 712.000 kr., når 2L omkostninger ekskluderes fra analysens resultat.

Tabel 32. Klinisk spørgsmål 1; samlede omkostninger pr. gennemsnitspatient for hvert behandlingsalternativ, med og uden 2L omkostninger.

	Pembro kombination	Kemoterapi	Forskel ved anbefaling(kr.)
Samlede omkostning for gns. patient, uden 2L	949.098	67.454	881.644
Samlede omkostning for gns. patient, med 2L (Hovedanalysen)	955.691	474.595	481.096

Tabel 33. Klinisk spørgsmål 2; samlede omkostninger pr. gennemsnitspatient for hvert behandlingsalternativ, med og uden 2L omkostninger.

	Pembro kombination	Kemoterapi	Forskel ved anbefaling(kr.)
Samlede omkostning for gns. patient, uden 2L	781.286	69.106	712.180
Samlede omkostning for gns. patient, med 2L (Hovedanalysen)	787.879	314.329	473.551

4.6.2 Følsomhedsanalyse – ændret behandlingstid i 2L

I hovedanalysen anvendes en 2L behandlingstid på atezolizumab, som er baseret på data fra KN407. Der findes ingen data fra dansk klinisk praksis på behandlingstiden af 2L atezolizumab. Det er derfor ikke muligt på et evidensbaseret grundlag at afklare hvorvidt data fra KN407 afspejler dansk klinisk praksis og der kan derfor være usikkerhed omkring dette estimat.

Da der ikke findes et evidensbaseret grundlag fra dansk klinisk praksis, vil vi i stedet anvende data på behandlingstid fra Keynote 010 studiet til en følsomhedsanalyse på 2L behandlingstid. Keynote 010 har dannet baggrund for KRIS anbefaling af pembrolizumab til 2L behandling af metastatisk ikke-småcellet lungecarcinom. Behandlingstiden i dette studie er opgjort til 6,85 mdr. for 2L pembrolizumab og i vores følsomhedsanalyse ekstrapolerer vi dette til 2L atezolizumab behandling:

Klinisk spørgsmål 1: antagelser til følsomhedsanalyse

Antagelser	Base-case til hovedanalyse	Følsomhedsanalyse
Behandlingstid 2L Atezolizumab (mdr.)	9,30	6,85

Klinisk spørgsmål 2: antagelser til følsomhedsanalyse

Antagelser	Base-case til hovedanalyse	Følsomhedsanalyse
Behandlingslængde 2L Atezolizumab (mdr.)	5,60	6,85

Som det fremgår nedenfor af tabel 34 og 35, så har længden på 2L behandling indflydelse på hovedanalysens resultat, særligt for klinisk spørgsmål 1. Meromkostningen ved interventionen i klinisk spørgsmål 1 stiger fra ca. 481.000 kr. til ca. 586.000 kr. Meromkostningen ved interventionen i klinisk spørgsmål 2 falder fra ca. 474.000 kr. til ca. 420.000 kr.

Tabel 34. Klinisk spørgsmål 1; samlede omkostninger pr. gennemsnitspatient for hvert behandlingsalternativ, følsomhedsanalyse med ændret 2L behandlingslængde.

	Pembro kombination	Kemoterapi	Forskel ved anbefaling(kr.)
Samlede omkostning for gns. patient, 2L ændret til 6,85 mdr.	955.691	369.214	586.477
Samlede omkostning for gns. patient, (Hovedanalysen)	955.691	474.595	481.096

Tabel 35. Klinisk spørgsmål 2; samlede omkostninger pr. gennemsnitspatient for hvert behandlingsalternativ, følsomhedsanalyse med ændret 2L behandlingslængde.

	Pembro kombination	Kemoterapi	Forskel ved anbefaling(kr.)
Samlede omkostning for gns. patient, 2L ændret til 6,85 mdr.	787.879	368.094	419.785
Samlede omkostning for gns. patient, (Hovedanalysen)	787.879	314.329	473.551

Se også blå faneblad "(1-49) Følsomhed 2L" og grøn faneblad "(<1) Følsomhed 2L" for detaljer i forhold til beregning.

4.6.2 Følsomhedsanalyse – vægtbaseret dosis af pembrolizumab

Omkostningsanalysen til besvarelse af de kliniske spørgsmål er baseret på en fast dosering på 200 mg pembrolizumab. Doseringen er således baseret på angivelse i produktresumé, men dansk klinisk praksis er, at anvende pembrolizumab i en vægtbaseret dosis. Dette fremgår af Amgros' afrapportering 12. juni 2019, i forbindelse med den oprindelige Medicinråds vurdering af pembrolizumab i kombination med kemoterapi som mulig standardbehandling til planocellulær ikke-småcellet lungekræft. Vi præsenterer derfor i dette afsnit en følsomhedsanalyse af lægemiddelomkostninger pr. gennemsnitspatient, hvor dosis er vægtbaseret for pembrolizumab.

I tabel 38 og 39 sammenlignes de samlede pr. gennemsnitspatient baseret på en fast dosering med 200mg pembrolizumab og en vægtbaseret dosis for henholdsvis klinisk spørgsmål 1 og 2.

Tabel 36. Klinisk spørgsmål 1, lægemiddelomkostninger pr. gennemsnitspatient

Omkostningselement	Pembro kombination (200mg)	Pembro kombination (vægtbaseret)	Forskel
Lægemiddelomkostninger, pembrolizumab	808.001	578.867	229.134

Tabel 37. Klinisk spørgsmål 2, lægemiddelomkostninger pr. gennemsnitspatient

Omkostningselement	Pembro kombination (200mg)	Pembro kombination (vægtbaseret)	Forskel
Lægemiddelomkostninger, pembrolizumab	672.022	481.544	190.478

Som det fremgår af tabel 38 og 39, så har det stor betydning om opgørelsen af lægemiddelomkostningerne baseres på vægtbaseret dosis eller fast dosis. Meromkostningen ved interventionen vedrørende klinisk spørgsmål 1 falder således fra ca. 481.000 kr. til ca. 252.000 kr. og for klinisk spørgsmål 2 så falder meromkostningen ved interventionen fra ca. 474.000 kr. til ca. 283.000 kr.

Tabel 38. Klinisk spørgsmål 1, samlede omkostninger pr. gennemsnitspatient for hvert behandlingsalternativ, fast dosis pembrolizumab sammenlignet med vægtbaseret pembrolizumab

	Pembro kombination	Kemoterapi	Forskel ved anbefaling(kr.)
Samlede omkostning for gns. Patient, vægtbaseret pembrolizumab dosering	726.557	474.595	251.962
Samlede omkostning for gns. patient, (Hovedanalysen)	955.691	474.595	481.096

Tabel 39. Klinisk spørgsmål 2, samlede omkostninger pr. gennemsnitspatient for hvert behandlingsalternativ, fast dosis pembrolizumab sammenlignet med vægtbaseret pembrolizumab

	Pembro kombination	Kemoterapi	Forskel ved anbefaling(kr.)
Samlede omkostning for gns. Patient, vægtbaseret pembrolizumab dosering	597.401	314.329	283.072
Samlede omkostning for gns. patient, (Hovedanalysen)	787.879	314.329	473.551

Se også blå faneblad "(1-49) Følsomhed vægt" og grøn faneblad "(<1) Følsomhed vægt" for detaljer i forhold til beregning.

4.6.4 Følsomhedsanalyse – Spild

Vi har ikke medtaget spild for hverken pembrolizumab eller komparator. Dette baseres på antagelse om ambulatoriernes erfaring med at planlægge og afvikle iv infusion, så spild minimeres. Vi præsenterer nedenfor, i tabel 40 og 41 for henholdsvis klinisk spørgsmål 1 og 2, en følsomhedsanalyse, hvor der inkluderes et 5 % spild i beregning af lægemiddelomkostningerne, når pembrolizumab doseres på baggrund af vægtbaseret dosering.

Tabel 40. Klinisk spørgsmål 1; vægtbaseret pembrolizumab dosering - inklusiv spild

	Pembro kombination	Kemoterapi	Forskel ved anbefaling(kr.)
Samlede omkostning for gns. patient, vægtbaseret pembrolizumab dosering - inklusiv spild	755.502	474.684	280.818
Samlede omkostning for gns. patient, (Hovedanalysen)	955.691	474.595	481.096

Tabel 41. Klinisk spørgsmål 2; vægtbaseret pembrolizumab dosering - inklusiv spild

	Pembro kombination	Kemoterapi	Forskel ved anbefaling(kr.)
Samlede omkostning for gns. patient, vægtbaseret pembrolizumab dosering - inklusiv spild	621.467	314.418	307.049
Samlede omkostning for gns. patient, (Hovedanalysen)	787.879	314.329	473.551

Som det fremgår af tabel 40, så vil en beregning af lægemiddelomkostninger for klinisk spørgsmål 1, som inkluderer spild på 5% betyde samlede meromkostninger på ca. 281.000 kr., hvilket er ca. 200.000 kr. lavere end hovedanalysens resultat. Tilsvarende, så vil en beregning af lægemiddelomkostninger for klinisk spørgsmål 2, som inkluderer spild på 5% betyde samlede meromkostninger på ca. 307.000 kr., hvilket er ca. 166.000 kr. lavere end hovedanalysens resultat, jvf. tabel 41.

Se også blå faneblad "(1-49) Følsomhed vægt" og grøn faneblad "(<1) Følsomhed vægt" for detaljer i forhold til beregning.

4.6.5 Følsomhedsanalyse – Omkostninger til IV behandling; sammenligning af mikrobaseret tilgang til estimering af omkostning og omkostninger baseret på DRG takst
Vi har i analysen anvendt en mikrobaseret tilgang til opgørelse af omkostning for IV behandling. Vi har valgt denne metode med henblik på mere præcist at opfange omkostninger ved IV kombinationsbehandlinger. Et alternativ til denne tilgang kunne være at basere opgørelsen af omkostninger til IV behandling på DRG takster. Som det fremgår af tabel 42 og 43, så påvirkes resultatet meget lidt i forhold til om der anvendes en mikrobaseret tilgang eller en DRG baseret tilgang opgørelse af omkostninger til IV behandling.

Tabel 42. Klinisk spørgsmål 1; DRG baseret tilgang opgørelse af omkostninger til IV behandling

	Pembro kombination	Kemoterapi	Forskel ved anbefaling(kr.)
Samlede omkostninger for gns. Patient (DRG baseret opgørelse af omkostninger til IV behandling)	962.726	484.721	478.005
Samlede omkostning for gns. patient, (Hovedanalysen)	955.691	474.595	481.096

Tabel 43. Klinisk spørgsmål 2; DRG baseret tilgang opgørelse af omkostninger til IV behandling

	Pembro kombination	Kemoterapi	Forskel ved anbefaling(kr.)
--	--------------------	------------	-----------------------------

Samlede omkostninger for gns. Patient (DRG baseret opgørelse af omkostninger til IV behandling)	794.125	321.115	473.011
Samlede omkostning for gns. patient, (Hovedanalysen)	787.879	314.329	473.551

Se også blå faneblad "(1-49) Følsomhed IV" og grøn faneblad "<1) Følsomhed IV" for detaljer i forhold til beregning.

4.6.6 Opsummering på følsomhedsanalyser

Følsomhedsanalyserne fra ovenstående afsnit opsummeres nedenfor i tabel 44 og 45 for henholdsvis spørgsmål 1 og 2. Som det fremgår, så er hovedanalysens resultat mest følsomhed i forhold til en eksklusion af 2L omkostninger, men hvis omkostning til 2L ekskluderes, så reflekterer omkostningsanalysen ikke dansk klinisk praksis. En ændring af forudsætning omkring dosis fra fast dosering til vægtbaseret dosering har også meget stor indflydelse på resultatet. Ændringer i forudsætninger omkring IV omkostninger påvirker resultatet i meget lille grad. Med ovenstående bemærkning omkring nødvendigheden af at inddrage omkostninger til 2L in mente og det faktum, at ingen af de øvrige følsomhedsanalyser øger meromkostningerne markant, må det derfor konkluderes, at analysen er rimelig robust i forhold til at afspejle de maksimale omkostninger. En vægtbaseret dosering vil til gengæld markant reducere meromkostning ved anbefaling.

Tabel 44. Klinisk spørgsmål 1; Opsummering på følsomhedsanalyser

	Forskel ved anbefaling(kr.)
Hovedanalysen	481.096
Følsomhedsanalyse - vægtbaseret pembrolizumab dosering	251.962
Følsomhedsanalyse - vægtbaseret pembrolizumab dosering - inklusiv spild	280.818
Følsomhedsanalyse - eksklusiv 2L omkostninger	881.644
Ændret 2L behandlinglængde	586.477
Følsomhedsanalyse - DRG baseret opgørelse af omkostninger til IV behandling	478.005

Tabel 45. Klinisk spørgsmål 2; Opsummering på følsomhedsanalyser

	Forskel ved anbefaling(kr.)
Hovedanalysen	473.551

Følsomhedsanalyse - vægtbaseret pembrolizumab dosering	283.072	
Følsomhedsanalyse - vægtbaseret pembrolizumab dosering - inklusiv spild	307.060	
Følsomhedsanalyse - eksklusiv 2L omkostninger		712.180
Ændret 2L behandlingstidslængde	419.785	
Følsomhedsanalyse - DRG baseret opgørelse af omkostninger til IV behandling	473.011	

5. Budgetkonsekvens

Med baggrund hovedanalysens resultater for totale omkostninger for en gennemsnitspatient, så præsenterer vi nedenfor en budgetkonsekvensanalyse, som er udarbejdet med baggrund i følgende antagelser:

- Analysen baseres på 120 patienter pr. år for hvert af de to kliniske spørgsmål. Dette er med baggrund i estimat fra fagudvalget angivet i Medicinrådets protokol. Se også tabel 46 og 47
- Analysen er baseret på markedsoptag på 50 % i år 1
- I år 2 antager vi, at niveauet for det maksimale antal patienter som skal behandles med Pembro kombination er nået. Vi antager, at det svarer til 100% af populationen.
- Hvis Pembro kombination ikke anbefales, antager vi, at 0 % behandles med denne lægemiddelkombination, mens 100 % i stedet vil blive behandlet med kemoterapi.
- Patientomkostninger er ikke medtaget
- Omkostninger er ikke diskonteret
- De omkostninger, der strækker sig længere end det første år (lægemiddelomkostninger til 2L, omkostninger forbundet med intravenøs infusion ved 2L, samt omkostninger til opfølgning) periodiseres til år 1, 2, 3, 4 og 5.

Tabel 46. Klinisk spørgsmål 1, patient-antal

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Pembro kombination anbefales:					
Pembro kombination	60	120	120	120	120
Kemoterapi	60	0	0	0	0
Pembro kombination anbefales ikke:					
Pembro kombination	0	0	0	0	0
Kemoterapi	120	120	120	120	120

Tabel 47. Klinisk spørgsmål 2, patient-antal

04	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Pembro kombination anbefales:					
Pembro kombination	60	120	120	120	120

Kemoterapi	60	0	0	0	0
Pembro kombination anbefales ikke:					
Pembro kombination	0	0	0	0	0
Kemoterapi	120	120	120	120	120

Med baggrundgrund i ovenstående antagelser, så præsenterer vi i tabel 48 og 49 vores estimat over budgetkonsekvenser ved anbefaling af Pembro kombination.

Tabel 48. Klinisk spørgsmål 1, budgetkonsekvenser

Budgetkonsekvens	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales ikke	26.915.526	57.063.020	57.063.020	57.063.020	57.063.020
Anbefales	65.753.106	121.654.892	110.270.615	112.370.811	112.771.998
Totale budgetkonsekvenser:	38.837.579	64.591.872	53.207.595	55.307.791	55.708.978

Det ses ud fra ovenstående tabel 48, at der ved anbefaling af Pembro kombination med baggrund i klinisk spørgsmål 1 vil være en budgetkonsekvens på ca. 39 mio. kr. det første år ved 50 % markedsoptag og på ca. 55 mio. kr. i år 2 og fremefter ved 100 % markedsoptag. Denne beregning af budgetkonsekvens er baseret på, at lægemiddeludgifterne er beregnet på baggrund af AIP og fast dosis 200 mg pembrolizumab.

Tabel 49. Klinisk spørgsmål 2, budgetkonsekvenser

Budgetkonsekvens	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales ikke	18.438.349	37.575.847	37.674.934	37.674.934	37.674.934
Anbefales	52.962.223	98.905.157	92.025.398	92.764.991	92.764.991
Totale budgetkonsekvenser:	34.523.875	61.329.310	54.350.464	55.090.056	55.090.056

Det ses ud fra ovenstående tabel 49, at der ved anbefaling af Pembro kombination med baggrund i klinisk spørgsmål 2 vil være en budgetkonsekvens på ca. 34 mio. kr. det første år ved 50 % markedsoptag og på ca. 55 mio. kr. i år 2 og fremefter ved 100 % markedsoptag. Denne beregning af budgetkonsekvens er baseret på, at lægemiddeludgifterne er beregnet på baggrund af AIP og fast dosis 200 mg pembrolizumab.

5.1 Budgetkonsekvens -følsomhedsanalyse

Nedenfor præsenterer vi to følsomhedsanalyser, hvor budgetkonsekvenser for hovedanalysen sammenlignes med:

- analyse baseret på vægtbaseret pembrolizumab
- markedsoptag på 80%

5.1.1 Følsomhedsanalyse – vægtbaseret pembrolizumab

Som det fremgår af følsomhedsanalyserne i afsnit 4.6, så var hovedanalysens resultat meget følsom i forhold til ændring fra fast dosering af pembrolizumab til vægtbaseret dosering. Nedenfor i tabel 50 præsenteres budgetkonsekvenser for hovedanalysen sammenholdt med budgetkonsekvenser af følsomhedsanalyse med vægtbaseret pembrolizumab.

Tabel 50. Klinisk spørgsmål 1, følsomhedsanalyse med vægtbaseret pembrolizumab

Budgetkonsekvens	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Hovedanalyse	38.837.579	64.591.872	53.207.595	55.307.791	55.708.978
Vægtbaseret pembrolizumab	25.089.544	37.095.802	25.711.524	27.811.720	28.212.908

Som det fremgår af tabel 50, så er budgetkonsekvensanalysen følsom i forhold til ændring i forudsætning om dosering fra fast dosis til vægtbaseret pembrolizumab. Budgetkonsekvens i år 5 ved anbefaling af Pembro kombination med baggrund i klinisk spørgsmål 1 falder således fra 55 mio. kr. til 28 mio. kr. ved forudsætning om dosis i form af vægtbaseret pembrolizumab. Denne beregning af budgetkonsekvens er baseret på, at lægemiddeludgifterne er beregnet på baggrund af AIP. Se også blå faneblad "(1-49) Følsomhed vægt" og "(1-49) Følsomhed budget vægt" for detaljer i forhold til beregning.

Tabel 51. Klinisk spørgsmål 2, følsomhedsanalyse med vægtbaseret pembrolizumab

Budgetkonsekvens	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Hovedanalyse	34.523.875	61.329.310	54.350.464	55.090.056	55.090.056
Vægtbaseret pembrolizumab	23.095.186	38.471.933	31.493.086	32.232.679	32.232.679

Som det fremgår af tabel 51, så er budgetkonsekvensanalysen følsom i forhold til ændring i forudsætning om dosering fra fast dosis til vægtbaseret pembrolizumab. Budgetkonsekvens i år 5 ved anbefaling af Pembro kombination med baggrund i klinisk spørgsmål 2 falder således fra 55 mio. kr. til 32 mio. kr. ved forudsætning om dosis i form af vægtbaseret pembrolizumab. Denne beregning af budgetkonsekvens er baseret på, at lægemiddeludgifterne er beregnet på baggrund af AIP. Se også grøn faneblad "(<1) Følsomhed vægt" og "(<1) Følsomhed budget vægt" for detaljer i forhold til beregning.

5.1.2 Følsomhedsanalyse – markedsoptag på 80%

Budgetkonsekvensanalysen er baseret på en optimistisk forventning om, at alle potentielle kandidater også behandles. I tabel 54 og 55 præsenteres følsomhedsanalyser, som viser budgetkonsekvenserne, hvis kun 80% af de egnede patienter behandles fra år 2 og frem, for henholdsvis klinisk spørgsmål 1 og 2

Tabel 52. Klinisk spørgsmål 1, patienttal ved markedsoptag på 80% i år 2 og frem

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Pembro kombination anbefales:					
Pembro kombination	60	96	96	96	96
Kemoterapi	60	24	24	24	24
Pembro kombination anbefales ikke:					
Pembro kombination	0	0	0	0	0
Kemoterapi	120	120	120	120	120

Tabel 53. Klinisk spørgsmål 2, patienttal ved markedsoptag på 80% i år 2 og frem

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Pembro kombination anbefales:					
Pembro kombination	60	96	96	96	96
Kemoterapi	60	24	24	24	24
Pembro kombination anbefales ikke:					
Pembro kombination	0	0	0	0	0
Kemoterapi	120	120	120	120	120

Tabel 54. Klinisk spørgsmål 1, følsomhedsanalyse med markedsoptag på 80% i år 2 og frem

Budgetkonsekvens	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Hovedanalyse	38.837.579	64.591.872	53.207.595	55.307.791	55.708.978
Markedsoptag på 80%	38.837.579	49.056.841	42.905.877	44.326.470	44.567.183

Som det fremgår af tabel 54, så er budgetkonsekvensanalysen følsom i forhold til antal patienter, som analysen baseres på. Ved reduktion i markedsoptag til 80%, så falder budgetkonsekvenserne fra år 2 og frem. Budgetkonsekvens i år 5 ved anbefaling af Pembro kombination med baggrund i klinisk spørgsmål 1 falder således fra 55 mio. kr. til 44 mio. kr. ved forudsætning om markedsoptag på 80%. Denne beregning af budgetkonsekvens er baseret på, at lægemiddeludgifterne er beregnet på baggrund af AIP og fast dosis 200 mg pembrolizumab. Se også blå faneblad "(1-49) Følsomhed budget optag" for detaljer i forhold til beregning.

Tabel 55. Klinisk spørgsmål 2, følsomhedsanalyse med markedsoptag på 80% i år 2 og frem

Budgetkonsekvens	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Hovedanalyse	34.523.875	61.329.310	54.350.464	55.090.056	55.090.056
Markedsoptag på 80%	34.523.875	47.519.760	43.628.289	44.072.045	44.072.045

Som det fremgår af tabel 55, så er budgetkonsekvensanalysen følsom i forhold til antal patienter, som analysen baseres på. Ved reduktion i markedsoptag til 80%, så falder budgetkonsekvenserne fra år 2 og frem. Budgetkonsekvens i år 5 ved anbefaling af Pembro kombination med baggrund i klinisk spørgsmål 2 falder således fra 55 mio. kr. til 44 mio. kr. ved forudsætning om markedsoptag på 80%. Denne beregning af

budgetkonsekvens er baseret på, at lægemiddeludgifterne er beregnet på baggrund af AIP og fast dosis 200 mg pembrolizumab. Se også grøn faneblad "(<1) Følsomhed budget optag" for detaljer i forhold til beregning

Medicinrådets protokol
for revurdering af
pembrolizumab i
kombination med
kemoterapi til
førstelinjebehandling af
uhelbredelig
planocellulær ikke-
småcellet lungekræft

Om Medicinerådet

Medicinerådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

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

Om protokollen

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

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

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

Godkendt af Medicinerådet 4. august 2020

Dokumentnummer: 85588

Versionsnummer: 1.0

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

Medicinerådet, Dampfærgevej 27-29, 3. th., 2100 København Ø

www.medicinraadet.dk

Sprog: dansk

Format: pdf

Indhold

1	Begreber og forkortelser	3
2	Introduktion	4
2.1	Planocellulær ikke-småcellet lungekræft.....	4
2.2	Pembrolizumab i kombination med kemoterapi.....	5
2.3	Nuværende behandling.....	6
3	Kliniske spørgsmål	7
3.1	Klinisk spørgsmål 1	7
3.2	Klinisk spørgsmål 2.....	7
3.3	Effektmål	8
3.3.1	Kritiske effektmål	9
3.3.2	Vigtige effektmål	9
4	Litteratursøgning.....	10
5	Databehandling og -analyse.....	10
6	Evidensens kvalitet	12
7	Andre overvejelser.....	12
8	Relation til behandlingsvejledning	12
9	Referencer.....	13
10	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet.....	15
11	Versionslog.....	16

1 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 vurdering af 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:	<i>Overall survival</i>
PD-1:	<i>Programmed cell death protein 1</i>
PD-L1:	<i>Programmed death-ligand 1</i>
PFS:	<i>Progression Free Survival</i>
PS:	<i>Performance Status</i>
PICO:	<i>Population, intervention, comparator, intervention</i>
RECIST:	<i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i>
RR:	Relativ risiko

2 Introduktion

Protokollen er udarbejdet, fordi Medicinrådet har modtaget en foreløbig ansøgning fra MSD (Merck Sharp & Dohme), som ønsker, at Medicinrådet revurderer pembrolizumab i kombination med platinbaseret kemoterapi (herfra benævnt som kemoterapi) til førstelinjebehandling af patienter med uhelbredelig planocellulær ikke-småcellet lungekræft med PD-L1-ekspression $< 50\%$. Vi modtog den foreløbige ansøgning den 7. maj 2020.

Pembrolizumab i kombination med kemoterapi ønskes revurderet til patienter med PD-L1-ekspression $\geq 1\%$ og $< 50\%$ og patienter med PD-L1-ekspression $< 1\%$ på baggrund af nye data, der er præsenteret som abstract på en international konference [1]. De krav til abstracts, som Medicinrådet har specificeret i Kriteriepapiret om anvendelse af upublicerede data, er opfyldt. Studiets design, metoder og primære resultater er tidligere publiceret i fagfællebedømte fuldtekstartikler.

Kombinationen er tidligere vurderet i Medicinrådet til tre subpopulationer (patienter med PD-L1 ekspression $\geq 50\%$, patienter med PD-L1-ekspression $\geq 1\%$ og $< 50\%$ og patienter med PD-L-ekspression $< 1\%$) og blev ikke anbefalet til nogen subpopulation på Rådets møde i april 2019.

Medicinrådet anbefaler i sin behandlingsvejledning for førstelinjebehandling af uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft fra august 2019, at patienter med PD-L1-ekspression $\geq 50\%$ behandles med pembrolizumab monoterapi, mens patienter med lavere PD-L1-ekspression behandles med platinbaseret kemoterapi [2].

Ansøger har ikke ønsket revurdering af kombinationsbehandlingen til patienter med PD-L1-ekspression $\geq 50\%$ i sin foreløbige ansøgning, og fagudvalget ser intet rationale i at revurdere kombinationen til denne population.

2.1 Planocellulær ikke-småcellet lungekræft

Omtrent 4.600 danskere diagnosticeres årligt med lungekræft, og dermed er lungekræft en af de hyppigst forekommende kræftsygdomme i Danmark [3,4]. I slutningen af 2016 levede knap 11.151 personer med lungekræft, mens cirka 3.700 personer årligt dør af lungekræft [4]. Den seneste årsrapport fra Dansk Lunge Cancer Gruppe og Dansk Lunge Cancer Register viser, at 1-årsoverlevelseshraten 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 % [5]. Der er altså tale om en sygdom med en relativt dårlig prognose og kort overlevelse efter diagnosetidspunkt for størstedelen af patienterne.

Af de diagnosticerede patienter med lungekræft har ca. 85 % ikke-småcellet lungekræft (*non-small-cell lung cancer* (NSCLC)) [6]. 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 (DLCCG) og Dansk Lunge Cancer Register er 1-årsoverlevelseshraten for patienter med planocellulær NSCLC på 57,3 % [5]. Det er derfor en sygdom med en alvorlig prognose.

Lungekræft inddeles i fire stadier (I-IV) afhængigt af udbredelsesgrad, jævnfør International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) Tumor, Node, Metastasis (TNM)-klassifikation for lungekræft. Langt de fleste kliniske studier benytter TNM version 7 [7], mens man i dansk klinisk praksis i dag anvender version 8 [8]. I henhold til version 7 har patienter med spredning til lymfeknuder svarende til N3-sygdom i stadium IIIB, mens stadium IV betyder 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 varierer fra tumor til tumor og kan desuden variere indenfor 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) [7]. 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 [8].

2.2 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 lungekræft [2,9].

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 forskellige kliniske studier givet vægtbaseret eller i fast dosis. Interventionen blev i det kliniske studie 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. I det kliniske studie kunne patienterne fortsætte i vedligeholdelsesbehandling med pembrolizumab 200 mg hver tredje uge indtil progression i sygdommen eller uacceptable bivirkninger eller i yderligere 31 serier.

Fagudvalget er opmærksomme på, at dansk standardbehandling med carboplatin er AUC 5, hvormed toksiciteten af carboplatin i det kliniske studie (dosis: AUC 6) 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 [10,11]. Alt i alt mener fagudvalget, at kemoterapiregimet beskrevet i den foreløbige ansøgning 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, hovedhalskræft og nyrekræft.

Kombinationen af pembrolizumab og kemoterapi kan ændre den nuværende behandlingsalgoritme for planocellulær NSCLC. I stedet for først at behandle med én modalitet (immunterapi eller kemoterapi) og skifte til en anden ved sygdomsprogression vil patienterne evt. 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 er behandlingsmulighederne ved progression reducerede, hvis man ikke ønsker at anvende flere lægemidler med samme virkningsmekanisme efter hinanden. Sådanne principielle vurderinger er svære at indpasse i den konkrete vurdering af et nyt lægemiddel, men er uomgængelige i dette tilfælde.

Behandling med pembrolizumab i kombination med kemoterapi skal revurderes til subpopulationer af patienter, nemlig patienter med PD-L1 ekspresion $\geq 1\%$ og $< 50\%$ og patienter med PD-L1 ekspresion $< 1\%$. De to subpopulationer udgør hver ca. 1/3 af de samlede antal patienter med uhelbredelig planocellulær NSCLC. Fagudvalget vurderer, 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 [5]. Fagudvalget estimerer, at ca. halvdelen af disse patienter vil have uhelbredelig sygdom. På baggrund af ovenstående vil omkring 350 patienter have PD-L1-ekspresion $< 50\%$ fordelt på de to subpopulationer. Af disse vurderer fagudvalget, at omkring 120 patienter med PD-L1-ekspresion $\geq 1\%$ og $< 50\%$ og omkring 120 patienter med PD-L1-ekspresion $< 1\%$ 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 kontraindikationer.

2.3 Nuværende behandling

Behandlingsmålet for uhelbredelig NSCLC er symptomlindring og levetidsforlængelse. Patienter med uhelbredelig NSCLC kan få forskellige typer behandling afhængig af tumorkarakteristika. Hvis tumoren har mutationer, som en behandling kan målrettes mod (i dansk klinisk praksis drejer det sig om aktiverende Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)-mutationer samt anaplastisk lymfomkinase (ALK)-translokationer), er en såkaldt targeteret behandling første valg. Ellers vælges behandlingen ud fra, om tumor er planocellulær eller ikke-planocellulær samt niveauet af PD-L1-ekspresion.

Den nuværende behandlingsalgoritme for patienter med planocellulære karcinomer er baseret på behandling med lægemidler med forskellige virkningsmekanismer i første og anden linje. For patienter med PD-L1-ekspresion $\geq 50\%$ benyttes pembrolizumab som monoterapi i første linje og platin-doublet kemoterapi (også kaldet platinbaseret kemoterapi) i anden linje. For patienter med PD-L1-ekspresion $< 50\%$ eller $< 1\%$ og patienter med PD-L1-ekspresion $< 1\%$ benyttes platin-doublet kemoterapi (også kaldet platinbaseret kemoterapi) i første linje og *check point inhibitor*-immunterapi i anden linje (nivolumab, pembrolizumab eller atezolizumab) [12], se tabel 1.

Tabel 1. Dansk standardbehandling for planocellulær ikke-småcellet lungekræft

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

3 Kliniske spørgsmål

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

I den foreløbige ansøgning har ansøger ønsket en vurdering af den samlede population af patienter med PD-L1 < 50 %, da PD-L1-ekspression på tumorcellerne i planocellulær NSCLC ifølge ansøger ikke har prædiktiv værdi for overlevelse ved behandling med pembrolizumab i kombination med kemoterapi [13]. Fagudvalget har valgt at holde fast i sin opdeling af populationen i patienter med PD-L1-ekspression ≥ 1 % og < 50 % og patienter med PD-L1-ekspression < 1 %, da denne opdeling benyttes i Medicinrådets behandlingsvejledning for førstelinjebehandling af uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft, der blev godkendt af Rådet i august 2019 [2]. Opdelingen muliggør en indplacering i Medicinrådets behandlingsvejledning samt lægemiddelrekommandation for førstelinjebehandling af uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft, hvis kombinationsbehandlingen anbefales.

3.1 Klinisk spørgsmål 1

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

Population

Voksne patienter med uhelbredelig planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression ≥ 1 % og < 50 % og som ikke tidligere har modtaget systemisk behandling.

Intervention

Pembrolizumab i kombination med kemoterapi, som beskrevet i afsnit 2.2.

Komparator

Dansk standardbehandling er platin-doublet kemoterapi (også kaldet platinbaseret kemoterapi).

Effektmål

De valgte effektmål står i tabel 2.

3.2 Klinisk spørgsmål 2

Hvilken værdi har pembrolizumab i kombination med kemoterapi sammenlignet med platinbaseret kemoterapi til førstelinjebehandling af patienter med uhelbredelig planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression < 1 %?

Population

Voksne patienter med uhelbredelig planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression < 1 % og som ikke tidligere har modtaget systemisk behandling.

Intervention

Pembrolizumab i kombination med kemoterapi, som beskrevet i afsnit 2.2.

Komparator

Dansk standardbehandling er platin-doublet kemoterapi (også kaldet platinbaseret kemoterapi).

Effektmål

De valgte effektmål står i tabel 2.

3.3 Effektmål

Medicinrådet mener, at vurderingen af lægemidlets værdi bliver bedst understøttet af de effektmål, der er nævnt i tabel 2. For hvert effektmål har Medicinrådet fastsat en mindste klinisk relevant forskel (MKRF), det vil sige den mindste forskel på effekten mellem pembrolizumab i kombination med platinbaseret kemoterapi og platinbaseret kemoterapi, som vurderes at være klinisk relevant. I det følgende afsnit argumenterer vi for valget af effektmål og de mindste klinisk relevante forskelle.

For at muliggøre en evt. indplacering i behandlingsvejledningen har fagudvalget valgt førstevalget i den gældende lægemiddelrekommandation som komparator. Fagudvalget har ligeledes valgt at tage udgangspunkt i de effektmål og mindste klinisk relevante forskelle, som indgik i Medicinrådets behandlingsvejledning for førstelinjebehandling af uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft, der blev godkendt af Rådet i august 2019 [2].

Tabel 2. Effektmål. Oversigt over valgte effektmål. For hvert effektmål er angivet deres vigtighed, måleenhed og mindste klinisk relevante forskel samt indplacering i de tre effektmålsgrupper (dødelighed, livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger, ikkealvorlige symptomer og bivirkninger), som anvendes ved Medicinrådets vurdering af lægemidlets kliniske værdi.

Effektmål	Vigtighed	Effektmåls-gruppe	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel
Overlevelse	Kritisk	Dødelighed	Median, mdr.	3 måneder
			Andel patienter der overlever i 18 måneder	5 %-point
Behandlingsophør grundet uønskede hændelser	Kritisk	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter	5 %-point
Progressionsfri overlevelse (PFS)	Vigtig	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Median, mdr.	3 måneder
Bivirkninger	Vigtig	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter, der oplever en eller flere grad 3-4 uønskede hændelser	5 %-point
			Gennemgang af bivirkningsprofil	Narrativ vurdering
Livskvalitet	Vigtig	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Gennemsnitlig ændring over tid i EORTC-QLQ-C30	≥ 10 point

*For alle effektmål ønsker vi data med længst mulig opfølgningstid, med mindre andet er angivet.

3.3.1 Kritiske effektmål

Overlevelse

Forbedret samlet overlevelse (OS) med mindst mulig toksicitet er målet for behandling af uhelbredelig NSCLC. Derfor vurderer fagudvalget, at OS er et kritisk effektmål. Der findes mange relevante effektmål for overlevelse, heriblandt medianoverlevelse, 1- og 5-årsoverlevelse. I denne sammenhæng vurderer fagudvalget, at det er relevant at se på både median OS samt overlevelseshraten ved 18 måneder. Fagudvalget mener, at medianen afspejler overlevelsen for den samlede population og vurderer, at 3 måneder er den mindste klinisk relevante forskel i førstelinjebehandling. Derudover ønsker fagudvalget data på raten af patienter, der overlever i 18 måneder. Raten viser, om en gruppe af patienter opnår længerevarende effekt af behandlingen. Her vurderer fagudvalget, at 5 % er den mindste klinisk relevante forskel. Fagudvalget lægger som udgangspunkt hovedvægt på medianoverlevelse, men ønsker også at se på raten af patienter, der overlever i 18 måneder.

De mindste klinisk relevante forskelle er valgt, fordi der er tale om en sygdom med dårlig prognose, således er omkring halvdelen af patienterne behandlet med platinbaseret kemoterapi i live efter et år [14].

Behandlingsophør grundet uønskede hændelser

Fagudvalget finder, at ophør med en effektiv behandling er kritisk for patienterne. Derfor sættes behandlingsophør grundet uønskede hændelser som et kritisk effektmål. Fagudvalget vurderer, at den mindste klinisk relevante forskel er på 5 %-point. I vurderingen af dette effektmål er fagudvalget opmærksomme på, at behandlingsophør kan dække ophør med en eller flere behandlinger. Fagudvalget vil derfor også tage hensyn til forventet og reel behandlingstid i sin vurdering.

3.3.2 Vigtige effektmål

Progressionsfri overlevelse (PFS)

PFS anvendes til vurdering af sygdomsprogression og er et relevant og ofte benyttet effektmål i onkologiske studier. PFS er defineret som tiden fra randomisering til progression i henhold til Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST v1.1) [15] eller dødsfald. Fagudvalget vurderer, at PFS er et vigtigt effektmål, som kan supplere det kritiske effektmål overlevelse. PFS er ikke et surrogatmål for overlevelse i denne vurdering. Fagudvalget vurderer, at patienterne vil have flere symptomer efter progression. Derfor vil forlænget PFS være af betydning for patienterne.

Fagudvalget vurderer, at 3 måneder er den mindste klinisk relevante forskel. Den mindste klinisk relevante forskel er valgt, fordi der er tale om en sygdom med dårlig prognose, således var median PFS for patienter behandlet med platinbaseret kemoterapi 5,1 måneder i et klinisk studie [14].

Bivirkninger

Forekomst af uønskede hændelser grad 3-4 er et udtryk for alvorlig toksicitet af lægemidlet [16].

Fagudvalget vurderer, at der for denne patientgruppe er nogen grad af tolerance for bivirkninger, da alternative behandlingsmuligheder er begrænsede. Fagudvalget vurderer, at den andel af patienterne, som oplever grad 3-4 uønskede hændelser, er et vigtigt effektmål, og at den mindste klinisk relevante forskel er på 5 %-point.

Derudover ønsker fagudvalget en kvalitativ gennemgang af bivirkningsprofilerne forbundet med intervention og komparator med henblik på at vurdere bivirkningernes type, håndterbarhed og reversibilitet. Der skal specielt fokuseres på de bivirkninger, som adskiller sig mellem de to grupper, inklusive de bivirkninger der resulterede i dødsfald. Alle bivirkninger skal medtages i den kvalitative gennemgang, inklusive dem med dødelig udgang (grad 5).

Livskvalitet

Livskvalitet kan for NSCLC-patienter måles med flere forskellige instrumenter. I dette tilfælde vil vurdering af livskvalitet blive baseret på følgende: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30) [17,18].

EORTC QLQ-C30 består af 30 spørgsmål omhandlende funktionsniveau, symptomer samt selvevalueret globalt helbred og livskvalitet. Data fra hvert domæne konverteres til en scoringsskala fra 0-100 [17]. Fagudvalget vil i deres vurdering tage udgangspunkt i resultater for global livskvalitet. Den mindste klinisk relevante forskel baserer sig på en lille ændring, defineret som 5-10 point på den globale skala [19]. En moderat ændring er 10-20 point, og en stor ændring er > 20 point. Fagudvalget har defineret den mindste klinisk relevante forskel som ≥ 10 point, da dette vil overstige mindstegrænsen for en lille ændring. Dette svarer til den mindste klinisk relevante forskel defineret i tidligere vurderinger af targeteret behandling til uhelbredelig NSCLC.

4 Litteratursøgning

Medicinrådet har på baggrund af den foreløbige ansøgning undersøgt, om der findes en eller flere artikler publiceret i videnskabelige, fagfællebedømte tidsskrifter, hvor pembrolizumab i kombination med kemoterapi er sammenlignet direkte med platinbaseret kemoterapi.

Medicinrådet har kendskab til følgende artikler og et abstract, som indeholder en direkte sammenligning mellem pembrolizumab i kombination med kemoterapi og platinbaseret kemoterapi.

- 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.* 2018;379(21):2040-2051 [13]
- 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 [21]
- Paz-Ares L, Vicente D, Tafreshi A, Robinson A, Soto Parra H, Mazières J et al. Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Metastatic Squamous NSCLC: Final Analysis and Progression After the Next Line of Therapy (PFS2) in KEYNOTE-407. The European Society for Medical Oncology (ESMO) Congress 2019, LBA 852 [1]

Det er tilstrækkeligt datagrundlag til at besvare de kliniske spørgsmål.

Ansøger skal derfor ikke søge efter yderligere artikler, men skal konsultere Det Europæiske Lægemiddelagenturs (EMA) European public assessment reports (EPAR) for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator.

I den endelige ansøgning skal det tydeligt markeres, hvilke data der er publicerede i fagfællebedømte fuldttekst artikler, og hvilke der stammer fra abstracts.

5 Databehandling og -analyse

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

Studier og resultater

- Beskriv de inkluderede studier og baselinekarakteristikken af studiepopulationerne.

- Angiv hvilke studier/referencer der er benyttet til at besvare hvilke kliniske spørgsmål.
- Brug som udgangspunkt ansøgningsskemaet til ekstraktion af al relevant data.
- Krydstjek de ekstraherede data med de resultater, der fremgår af de relevante EPARs.
- Angiv årsager, hvis der er uoverensstemmelser mellem resultaterne fra artikler og EPARs.
- Angiv årsager, hvis der er uoverensstemmelser i forhold til PICO mellem protokollen og studierne.
- Vurdér, hvordan uoverensstemmelserne påvirker estimaterne.

Statistiske analyser

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

Metaanalyser

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

Narrative analyser

- Begrund valget af syntesemethode (metaanalyse eller narrativ beskrivelse), og lad specifikke analysevalg fremgå tydeligt.
- Syntetiser data narrativt, hvis det ikke er en mulighed at udarbejde komparative analyser baseret på statistiske metoder.

- Beskriv studie- og patientkarakteristika samt resultater fra de inkluderede studier narrativt og i tabelform med angivelse af resultater pr. effektmål for både intervention og komparator(er).
- Beskriv forskelle mellem studier og vurder, hvorvidt resultaterne er sammenlignelige.

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

6 Evidensens kvalitet

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

7 Andre overvejelser

Angående opdeling af patienter i subgrupper på baggrund af PD-L1-ekspresion ønsker fagudvalget data for effekt på særligt OS og PFS opgjort for hver subpopulation defineret i de kliniske spørgsmål og ikke for den samlede gruppe af patienter (med PD-L1-ekspresion < 50 %). Fagudvalget og Medicinrådet vurderer, at dette er nødvendigt for at vurdere den kliniske merværdi og indplacere behandlingen i nuværende behandlingsvejledning og dansk klinisk praksis.

Fagudvalget ønsker separate opgørelser angående patienter, der krydsede over fra kontrolarmen til immunterapi i anden linje, hvis der er data med tilstrækkelig modenhed til at belyse dette.

Fagudvalget ønsker informationer, der kan belyse en vurdering af, hvorvidt og hvordan indførelsen af den ansøgte intervention i dansk klinisk praksis vil påvirke behandlinger i efterfølgende behandlingslinjer, hvad angår type, varighed og forventet effekt.

Ligeledes skal den økonomiske ansøgning afspejle eventuelle forskelle i efterfølgende behandlinger.

8 Relation til behandlingsvejledning

I vurderingsrapporten vil fagudvalget tage stilling til pembrolizumab i kombination med kemoterapi foreløbige placering i forhold til de andre lægemidler, der er beskrevet i Medicinrådets behandlingsvejledning for førstelinjebehandling af uhelbredelig NSCLC.

9 Referencer

1. Paz-Ares L, Vicente D, Tafreshi A, Robinson A, Soto Parra H, Mazières J, et al. Pembrolizumab (pembro) + chemotherapy (chemo) in metastatic squamous NSCLC: Final analysis and progression after the next line of therapy (PFS2) in KEYNOTE-407. *Ann Oncol* [internet]. 2019;30(October):v918–9. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923753419604400>
2. Medicinrådet. Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til førstelinjebehandling af uhelbredelig 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. Kræftens Bekæmpelse. De hyppigste kræftformer [internet]. 2018. Tilgængelig fra: <https://www.cancer.dk/hjaelp-viden/fakta-om-kræft/kræft-i-tal/de-hyppigste-kræftformer/>
4. 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>
5. Register DLG& DLC. 2018 Årsrapport [internet]. 2019. Tilgængelig fra: https://www.lungecancer.dk/wp-content/uploads/2019/11/Årsrapport-2018_netudgave_rev.pdf
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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>
10. 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.
11. 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.
12. Dansk Onkologisk Lungecancer Gruppe (DOLG). Referenceprogram 2017. Kapitel 4 - NSCLC stadie IV. 2018.
13. 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>
14. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* [internet]. 2018;378(22):2078–92. Tilgængelig fra: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1801005>
15. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response

evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* [internet]. 2009 [citeret 17. januar 2018];45(2):228–47. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19097774>

16. National Institute of Cancer. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) [internet]. NIH Publication. 2017. Tilgængelig fra: http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf
17. European Organisation for Research and Treatment of Cancer. EORTC QLQ-LC13 scoring manual. s. 4–5.
18. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* [internet]. 1993 [citeret 29. marts 2017];85(5):365–76. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8433390>
19. Polanski J, Jankowska-Polanska B, Rosinczuk J, Chabowski M, Szymanska-Chabowska A. Quality of life of patients with lung cancer. *Onco Targets Ther*. 2016;9:1023–8.
20. Osoha D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol* [internet]. 1998;16(1):139–44. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9440735>
21. 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>

10 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende lungekræft

Formand	Indstillet af
Halla Skuladottir Overlæge, dr.med.	Lægevidenskabelige Selskaber
Medlemmer	Udpeget af
<i>Kan ikke opfylde Medicinrådets habilitetskrav</i>	Region Nordjylland
<i>Udpegning i gang</i>	Region Midtjylland
Stefan Starup Jeppesen Overlæge, ph.d.	Region Syddanmark
Jeanette Haar Ehlers Overlæge	Region Sjælland
Lotte Engell-Nørregård Overlæge, ph.d.	Region Hovedstaden
Nille Behrendt Overlæge	Dansk Patologiselskab
Peder Fabricius Ledende overlæge	Dansk Selskab for Lungemedicin
Nina Hannover Bjarnason Overlæge, dr.med.	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Annie Lorenzen Klinisk farmaceut	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Morten Hiul Suppli Afdelingslæge, ph.d.	Dansk Selskab for Klinisk Onkologi
<i>Ønsker ikke at udpege yderligere medlemmer</i>	Dansk Onkologisk Lungecancer Gruppe
<i>Ønsker ikke at udpege yderligere medlemmer</i>	Dansk Lunge Cancer Gruppe
Finn Klausen Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter
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
--

11 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	4. august 2020	Godkendt af Medicinrådet.