

Medicinrådets vurdering af
klinisk merværdi for
pembrolizumab i
kombination med
kemoterapi til behandling
af plancellulær 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 mulig 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.

De fælles regionale behandlingsvejledninger er vurderinger af, hvilke lægemidler der er mest hensigtsmæssige til behandling af patienter inden for et terapiområde og dermed grundlag for ensartet høj kvalitet for patienterne på tværs af sygehuse og regioner.

Om vurderingen af klinisk merværdi

Vurderingen af klinisk merværdi er Medicinrådets vurdering af, hvor effektiv og sikkert lægemidlet er i forhold til andre lægemidler til den samme gruppe patienter.

Vurderingen af klinisk merværdi indgår, når Medicinrådet skal beslutte, om lægemidlet anbefales som mulig standardbehandling.

Lægemidlet vurderes efter Metodehåndbog for Medicinrådets arbejde med at udarbejde fælles regionale vurderinger af nye lægemidlers og nye indikationers kliniske merværdi – version 1. Se Medicinrådets [metodehåndbog](#) for yderligere information.

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	19. juni 2019
Ikrafttrædelsesdato	19. juni 2019
Dokumentnummer	50036
Versionsnummer	1.0

© Medicinrådet, 2019. Publikationen kan frit refereres med tydelig kildeangivelse.

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

www.medicinraadet.dk

Sprog: dansk

Format: pdf

Udgivet af Medicinrådet, 19. juni 2019

Indhold

1	Lægemiddelinformationer	4
2	Medicinrådets konklusion vedrørende klinisk merværdi	4
3	Forkortelser.....	6
4	Formål.....	7
5	Baggrund	7
5.1	Nuværende behandling	7
5.2	Pembrolizumab i kombination med kemoterapi.....	8
6	Metode.....	8
7	Litteratursøgning	9
8	Databehandling.....	10
9	Klinisk merværdi	11
9.1	Konklusion for patienter med PD-L1 \geq 50 %.....	11
9.1.1	Gennemgang af studier.....	11
9.1.2	Resultater og vurdering	12
9.1.3	Evidensens kvalitet	16
9.1.4	Konklusion for patienter med PD-L1-ekspression \geq 50 %.....	16
9.2	Konklusion for patienter med PD-L1 \geq 1 % og $<$ 50 %	16
9.2.1	Gennemgang af studier.....	16
9.2.2	Resultater og vurdering	17
9.2.3	Evidensens kvalitet	23
9.2.4	Konklusion for patienter med PD-L1-ekspression \geq 1 % og $<$ 50 %	23
9.3	Konklusion for patienter med PD-L1 $<$ 1 %.....	23
9.3.1	Gennemgang af studier.....	24
9.3.2	Resultater og vurdering	24
9.3.3	Evidensens kvalitet	29
9.3.4	Konklusion for patienter med PD-L1 $<$ 1 %.....	29
10	Andre overvejelser.....	30
11	Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau	31
12	Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau	31
13	Relation til eksisterende behandlingsvejledning	31
14	Referencer.....	32
15	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	34
16	Versionslog.....	35
17	Bilag 2: GRADE-evidensprofiler	36

17.1	Cochrane Risk of Bias	36
17.2	GRADE-evaluering af evidenskvaliteten til vurdering af den kliniske merværdi af pembrolizumab i kombination med kemoterapi	37
17.2.1	Klinisk spørgsmål 1 (population: patienter med PD-L1 \geq 50 %)	37
17.2.2	Klinisk spørgsmål 2 (population: patienter med PD-L1 \geq 1 % og $<$ 50 %)	37
17.2.3	Klinisk spørgsmål 3 (population: patienter med PD-L1 $<$ 1 %)	38

1 Lægemiddelinformationer

Lægemidlets oplysninger	
Handelsnavn	Keytruda
Generisk navn	Pembrolizumab (i kombination med paclitaxel el. nab-paclitaxel og carboplatin).
Firma	MSD
ATC-kode	Pembrolizumab: L01XC18 Paclitaxel: L01CD01 Carboplatin: L01XA02
Virkningsmekanisme	Monoklonalt humaniseret antistof mod Programmed Death-1 (PD-1) i kombination med paclitaxel og carboplatin.
Administration/dosis	Intravenøs infusion af pembrolizumab, 200 mg, i kombination carboplatin <i>area under curve</i> (AUC) 6 hver 3. uge og paclitaxel (200 mg/m ² hver 3. uge) eller nab-paclitaxel (100 mg/m ² ugentligt).
Forventet EMA-indikation	<i>Keytruda in combination with carboplatin and either paclitaxel or nab-paclitaxel is indicated for the first-line treatment of metastatic squamous NSCLC in adults.</i>

2 Medicinrådets konklusion vedrørende klinisk merværdi

Medicinrådet vurderer, at pembrolizumab i kombination med platinbaseret kemoterapi til planocellulær ikke-småcellet lungekræft giver:

- **ikkedokumenterbar klinisk merværdi** hos patienter med PD-L1-ekspression ≥ 50 % sammenlignet med pembrolizumab monoterapi. Evidensens kvalitet kan ikke defineres.
- **ingen klinisk merværdi** hos patienter med PD-L1-ekspression ≥ 1 % og < 50 % sammenlignet med platinbaseret kemoterapi. Evidensens kvalitet er lav.
- **ingen klinisk merværdi** hos patienter med PD-L1-ekspression < 1 % sammenlignet med platinbaseret kemoterapi. Evidensens kvalitet er lav.

Medicinrådet kategoriserer lægemidlers kliniske merværdi i en af følgende kategorier:

Kategori 1. Stor merværdi: Vedvarende og stor forbedring i effektforhold der ikke tidligere er opnået med et relevant behandlingsalternativ. Eksempler herpå er sygdomsremission, markant stigning i overlevelsestid, langvarigt fravær af alvorlige sygdomssymptomer eller udtalt fravær af alvorlige bivirkninger.

Kategori 2. Vigtig merværdi: Markant forbedring, eksempelvis lindring af sygdomstilstand, moderat stigning i overlevelsestid, lindring af alvorlige symptomer, fravær af alvorlige bivirkninger og væsentligt fravær af andre bivirkninger.

Kategori 3. Lille merværdi: Moderat forbedring, f.eks. reduktion i ikkealvorlige sygdomssymptomer eller fravær af bivirkninger.

Kategori 4. Ingen merværdi: Ingen merværdi sammenlignet med standardbehandling/andre behandlinger.

Kategori 5. Negativ merværdi: Negativ merværdi sammenlignet med standardbehandling/andre behandlinger.

Kategori 6. Ikkedokumenterbar merværdi: Ikkedokumenterbar merværdi sammenlignet med standardbehandling/andre behandlinger. Effektforskellen kan ikke kvantificeres ud fra det videnskabelige datagrundlag.

3 Forkortelser

ARR:	Absolut risikoreduktion
AUC:	<i>Area under curve</i>
CI:	Konfidensinterval
DOLG:	Dansk Onkologisk Lungecancer Gruppe
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EORTC	
QLQ-C30:	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-life Questionnaire-Core 30</i>
EORTC	
QLQ-L13:	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-life Questionnaire-Lung Cancer 13</i>
EPAR:	<i>European public assessment report</i>
GRADE:	System til vurdering af evidens (<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation System</i>)
HR:	<i>Hazard Ratio</i>
ITT:	<i>Intention to treat</i>
LL:	<i>Lower Level</i>
NSCLC:	Ikke-småcellet lungekræft (<i>non small-cell lung cancer</i>)
ORR:	Objektiv responsrate (<i>Objective response rate</i>)
OS:	Overlevelse (<i>overall survival</i>)
PD-1:	<i>Programmed Death-1</i>
PD-L1:	<i>Programmed Death-Ligand 1</i>
PFS:	Progressionsfri overlevelse (<i>progression-free survival</i>)
PICO:	<i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>
RR:	Relativ risiko
SAE:	Alvorlig uønsket hændelse (<i>Serious Adverse Event</i>)
SMD:	<i>Standardized Mean Difference</i>
TNM:	<i>Tumor, Node, Metastasis</i> (International klassifikationssystem af tumorer)
UL:	<i>Upper Level</i>

4 Formål

Formålet med Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi af pembrolizumab i kombination med platinholdigt kemoterapi (herfra benævnt som kemoterapi) til behandling i første linje af patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk planocellulær ikke-småcellet lungekræft (NSCLC) er at vurdere den kliniske merværdi i forhold til flere lægemidler til samme patientgruppe.

Med udgangspunkt i den kliniske merværdi og en omkostningsanalyse udarbejdet af Amgros vurderer Medicinrådet, om pembrolizumab i kombination med kemoterapi anbefales som mulig standardbehandling.

5 Baggrund

Lungekræft

I 2017 blev 4.856 danskere diagnosticeret med lungekræft [1], og dermed er lungekræft en af de hyppigst forekommende kræftsygdomme i Danmark [2]. Af de diagnosticerede har ca. 85 % NSCLC [3]. I slutningen af 2015 levede knap 10.450 personer med lungekræft, mens cirka 3.700 personer årligt dør af lungekræft [2]. Lungekræft har således en høj dødelighed med den senest opgjorte etårs overlevelse i Danmark på 50,8 % for samtlige nydiagnosticerede patienter [1].

Lungekræft inddeles i fire stadier (I-IV) afhængigt af størrelse og udbredelsesgrad [4]. De epidemiologiske data i dette afsnit stammer fra Tumor Node Metastasis (TNM) 7. klassifikationen. Der er efterfølgende indført TNM 8 klassifikation i såvel Danmark som internationalt. Stadie III betyder, at tumor enten har en vis størrelse, indvækst i nærliggende struktur eller spredning til regionale lymfeknuder. Metastatisk lungekræft betegnes som stadie IV, der som udgangspunkt betragtes som uhelbredelig. Nogle patienter med NSCLC i stadie III betragtes også som havende uhelbredelig lungekræft og behandles derfor som patienter i stadie IV.

I år 2016 var der registreret over 2.000 danske patienter med uhelbredelig lungekræft [5]. I år 2015 var etårs overlevelseshraten for patienter med ikke-småcellet lungekræft stadie IIIB 48,3 % og for stadie IV 25,6 %. I år 2011 var den observerede 5-årsoverlevelse 7,5 % ved stadie IIIB og 2,1 % ved stadie IV [5]. Det estimeres, at ca. en fjerdedel af patienter har tumor af planocellulær histologi og ca. 75 % af ikke-planocellulær histologi.

Den store mængde af mutationer der ses i lungekræftceller, gør dem til mål for angreb fra immunsystemets T-lymfocytter. Imidlertid har kræftcellerne mange måder at afværge disse angreb på, blandt andet ved hjælp af et overfladeprotein, der er benævnt Programmed Death-Ligand 1 (PD-L1). Det interagerer med Programmed Death-1 (PD-1), som findes på overfladen af T-lymfocytterne. Interaktionen gør, at T-lymfocytten inaktiveres. PD-L1 findes i en mængde, der varierer fra tumor til tumor (fra patient til patient). Der er udviklet stoffer, der kan hæmme interaktionen mellem PD-L1 og PD-1. Denne behandling kaldes i daglig tale immunterapi. Forekomsten af PD-L1 på overfladen af kræftcellerne (PD-L1-ekspressionen) hos patienter med lungekræft er korreleret til effekten af disse stoffer, hvorfor PD-L1 bruges som markør for selektion af patienter til behandling. PD-L1-ekspressionen angives som andelen af tumorceller med PD-L1-ekspression på overfladen [6].

5.1 Nuværende behandling

Målet med behandling af patienter med uhelbredelig lungekræft er levetidsforlængelse og symptomlindring. Systemisk behandling anvendes i form af kemoterapi, immunterapi eller targeteret behandling [7,8].

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 ≥ 50

% benyttes pembrolizumab som monoterapi i første linje og platinbaseret kemoterapi i anden linje. For patienter med PD-L1-ekspression mellem 1 og 50 % benyttes platinbaseret kemoterapi i første linje og immunterapi i anden linje (nivolumab, pembrolizumab eller atezolizumab). Hvis PD-L1-ekspressionen er lavere end 1 % kan nivolumab og atezolizumab anvendes i anden linje [8], se tabel 1.

Tabel 1: Dansk standardbehandling for planocellulær ikke-småcellet lungekræft

	PD-L1-ekspression ≥ 50 %	PD-L1-ekspression ≥ 1 % og < 50 %	PD-L1-ekspression < 1 %
Første linje	Pembrolizumab monoterapi	Platinbaseret kemoterapi	Platinbaseret kemoterapi
Anden linje	Platinbaseret kemoterapi	Immunterapi (nivolumab, pembrolizumab eller atezolizumab)	Immunterapi (nivolumab eller atezolizumab)

5.2 Pembrolizumab i kombination med kemoterapi

Pembrolizumab er et monoklonalt, humaniseret antistof rettet mod PD-1-receptoren. Ved at blokere interaktionen mellem PD-L1 og PD-1, forhindrer lægemidlet kræftcellers hæmning af immunforsvarets angreb.

Kemoterapi er en samlet betegnelse for en bred vifte af lægemidler, som på forskellig vis hæmmer cellecyklus. Platinbaseret kemoterapi for patienter med planocellulær NSCLC er i Dansk Onkologisk Lunge Cancer Gruppe (DOLG)s referenceprogram beskrevet som carboplatin sammen med vinorelbine, gemcitabin eller paclitaxel [8]. Dansk standardbehandling er carboplatin i kombination med vinorelbine.

Kombinationen af pembrolizumab og kemoterapi gør op med den nuværende behandlingsalgoritme. I stedet for først at behandle med én modalitet (immunterapi eller kemoterapi) og skifte til en anden ved sygdoms-progression, behandles patienterne med begge på én gang. Kombinationsbehandlingen giver mulighed for en 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.

Den konkrete intervention beskrevet i ansøgers foreløbige ansøgning er fire serier med pembrolizumab 200 mg i kombination med carboplatin *area under curve* (AUC) 6 hver 3. uge og paclitaxel (200 mg/m² hver 3. uge) eller nab-paclitaxel (100 mg/m² ugentligt). For begge arme var det muligt at fortsætte i vedligeholdelses-behandling med henholdsvis pembrolizumab 200 mg eller placebo hver tredje uge indtil progression i sygdommen eller uacceptable bivirkninger i yderligere 31 serier. Ved progression på placebo var det muligt at skifte til pembrolizumab monoterapi 200 mg hver tredje uge i op til 35 doser.

Fagudvalget er opmærksomme på, at dansk standardbehandling er med carboplatin 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 vinorelbine i stedet for paclitaxel. Fagudvalget finder det dokumenteret, at disse regimer er klinisk ligeværdige [9,10]. Alt i alt mener fagudvalget, at kemoterapi-regimet beskrevet i den foreløbige ansøgning svarer til dansk standardbehandling i forhold til effekt, men ikke nødvendigvis bivirkninger.

6 Metode

De præspecificerede metoder i protokollen er udarbejdet af Medicinrådet. Ansøgningen er valideret af Medicinrådet. Ansøger har anvendt og fulgt den præspecificerede metode, jf. protokol som blev godkendt i Medicinrådet den 2. oktober 2018.

Jf. protokollen opstillede fagudvalget følgende kliniske spørgsmål, som vil blive besvaret i denne rapport:

1. *Hvad er den kliniske merværdi af pembrolizumab i kombination med kemoterapi til patienter med uhelbredelig NSCLC med planocellulær histologi og PD-L1 \geq 50 % sammenlignet med pembrolizumab som monoterapi?*
2. *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?*
3. *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?*

Udover de kliniske spørgsmål bad fagudvalget om separate opgørelser i protokollens afsnit ”Andre overvejelser”. Specifikt blev ansøger bedt om at redegøre for, hvordan det gik de patienter i kemoterapi-gruppen, som undervejs overgik til immunterapi. Fagudvalget anerkender det indsendte materiale som grundlag for afsnittet om andre overvejelser.

Den kliniske del af ansøgers endelige ansøgning blev modtaget den 18. marts 2019. En opdateret version blev modtaget 30. april, hvor en fejl i tabel A3 var rettet.

Fra evidens til kategori. Medicinrådet vurderer den kliniske merværdi af et lægemiddel ud fra den indsendte endelige ansøgning, evt. suppleret med andet materiale. I protokollen blev effektmålene angivet som ”kritiske”, ”vigtige” og ”mindre vigtige”. I vurderingen af klinisk merværdi vægter de kritiske højest, de vigtige næsthøjest og de mindre vigtige indgår ikke.

Den kliniske merværdi kategoriseres først enkeltvis pr. effektmål, hvorefter der foretages en vurdering af den samlede kategori for lægemidlet på tværs af effektmålene. Kategoriseringen pr. effektmål foretages på baggrund af absolutte og relative værdier for det enkelte effektmål. Den relative effekt beskrives med et estimat og et konfidensinterval, der sammenholdes med generiske væsentlighedskriterier. Den absolutte effekt sammenholdes med den i protokollen beskrevne ”mindste klinisk relevante forskel”. Den endelige kategorisering af lægemidlets kliniske merværdi er en delvis kvalitativ proces, hvor der foretages en vurdering af det samlede datagrundlag på tværs af effektmålene.

Vurdering af evidensens kvalitet foretages med udgangspunkt i GRADE og udtrykker tiltroen til evidensgrundlaget for de enkelte effektstørrelser og den endelige kategori for klinisk merværdi. Evidensens kvalitet inddeles i fire niveauer: høj, moderat, lav og meget lav. GRADE-metoden er et internationalt anerkendt redskab til systematisk vurdering af evidens og udarbejdelse af anbefalinger. I denne vurdering er metoden anvendt til at vurdere evidensens kvalitet.

7 Litteratursøgning

Ansøger har foretaget litteratursøgning, jf. protokollens beskrivelse. Søgningen er udført den 11. marts 2019 i PubMed- og Cochrane Central-databaserne. Ansøger har identificeret fire artikler fra to kliniske studier, som vil indgå i fagudvalgets vurdering:

Table 2: Publikationer inkluderet i analysen af den kliniske merværdi

Reference	Klinisk forsøg	Direkte sammenligning mellem
Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non–Small-Cell Lung Cancer. Paz-Ares L et al. 2018. N Engl J Med	KEYNOTE-407	Pembrolizumab i kombination med platinbaseret kemoterapi og platinbaseret kemoterapi
Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or Greater. Reck et al. 2019. J Clin Oncol	KEYNOTE-024	Pembrolizumab monoterapi og platinbaseret kemoterapi
Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1 positive Non-Small-Cell Lung Cancer. Reck M et al. 2016. N Engl J Med. [11]	KEYNOTE-024	Pembrolizumab monoterapi og platinbaseret kemoterapi
Health-related quality-of-life results for pembrolizumab versus chemotherapy in advanced, PD-L1 positive NSCLC (KEYNOTE-024) a multicentre, international, randomized, open-label phase 3 trial. Brahmer et al. 2017. Lancet Oncol	KEYNOTE-024	Pembrolizumab monoterapi og platinbaseret kemoterapi

Da pembrolizumab i klinisk spørgsmål 1 både var intervention (i kombination med kemoterapi) og komparator (som monoterapi), blev ansøger bedt om at håndsortere de fremkomne artikler på kriteriet pembrolizumab som enten kombinationsterapi eller monoterapi.

8 Databehandling

Indirekte og direkte sammenligninger

Det fremgår af den endelige ansøgning, at ansøger har udført en naiv indirekte sammenligning mellem pembrolizumab i kombination med platinbaseret kemoterapi og pembrolizumab monoterapi til patienter med PD-L1-ekspression $\geq 50\%$ (klinisk spørgsmål 1). Fagudvalget og Medicinrådets sekretariat accepterer denne tilgang.

Ansøger har udført en direkte sammenligning mellem pembrolizumab i kombination med platinbaseret kemoterapi og platinbaseret kemoterapi til patienter med PD-L1-ekspression $< 50\%$ og $\geq 1\%$ (klinisk spørgsmål 2).

Ansøger har udført en direkte sammenligning mellem pembrolizumab i kombination med platinbaseret kemoterapi og platinbaseret kemoterapi til patienter med PD-L1-ekspression $< 1\%$ (klinisk spørgsmål 3).

Tidshorisont

For KEYNOTE-407 var der en median opfølgningstid på 7,8 måneder, mens der er publiceret opdaterede data for overlevelse med en median opfølgningstid på 25,2 måneder for KEYNOTE-024. Fagudvalget er opmærksomme på, at resultaterne fra KEYNOTE-407 er fra en planlagt interim-analyse.

Vurdering af datagrundlag

Medicinrådets sekretariat og fagudvalget finder, at vurderingen af klinisk merværdi kan foretages på baggrund af de indsendte analyser med følgende bemærkninger:

- Der er forskellig opfølgning i de to studier, og især den korte opfølgningstid for KEYNOTE-407 medfører usikkerhed på fortolkning af resultater, især angående overlevelse.
- Ansøger har fremsendt data på alvorlige uønskede hændelser (SAEs) grad 3-5, i stedet for grad 3-4, som protokollen efterspurgte. Fagudvalget vurderer, at vurderingen kan foretages på grundlag af disse data.

- Data på effektmålene behandlingsophør grundet bivirkninger, SAEs og livskvalitet er opgjort for *intention to treat* (ITT) populationen og ikke for populationer opdelt efter PD-L1-ekspression. Fagudvalget vurderer, denne tilgang er acceptabel, da disse effektmål ikke forventes at blive påvirket af PD-L1-ekspression.

Medicinrådets sekretariat har ikke fundet anledning til at foretage ændringer af beregninger foretaget af ansøger eller supplere med yderligere beregninger.

9 Klinisk merværdi

9.1 Konklusion for patienter med PD-L1 ≥ 50 %

Hvad er den kliniske merværdi af pembrolizumab i kombination med kemoterapi til patienter med uhelbredelig NSCLC med planocellulær histologi og PD-L1 ≥ 50 % sammenlignet med pembrolizumab som monoterapi?

Fagudvalget vurderer, at pembrolizumab i kombination med platinbaseret kemoterapi til planocellulær NSCLC med PD-L1-ekspression ≥ 50 % giver en **ikkedokumenterbar merværdi** sammenlignet med pembrolizumab monoterapi. Evidensens kvalitet kan ikke defineres.

9.1.1 Gennemgang af studier

Karakteristika

KEYNOTE-407 er et randomiseret, dobbeltblindet fase 3 studie af effekt og sikkerhed af pembrolizumab i kombination med platinbaseret kemoterapi sammenlignet med platinbaseret kemoterapi 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 (≥ 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). Studiets relevante effektmål er overlevelse (OS), behandlingsophør grundet bivirkninger, progressionsfri overlevelse (PFS), SAEs grad 3-5, livskvalitet målt med EORTC QLQ-C30 og objektiv responsrate (ORR).

KEYNOTE-024 er et randomiseret, dobbeltblindet fase 3 studie af effekt og sikkerhed af pembrolizumab monoterapi sammenlignet med platinbaseret kemoterapi til behandling af metastatisk NSCLC uden ALK-translokation eller aktiverende EGFR mutation. Patienterne i studiet havde ikke tidligere modtaget systemisk behandling for uhelbredelig NSCLC. Studiet inkluderede både patienter med planocellulær og ikke-planocellulær NSCLC. Alle patienter havde PD-L1-ekspression ≥ 50 %. Patienter blev randomiseret 1:1 til 200 mg pembrolizumab (n = 154) eller platinbaseret kemoterapi (n = 151).

Effektanalyser er baseret på alle randomiserede patienter (n = 305), og sikkerhedsanalyser er baseret på alle patienter, der modtog mindst én dosis af studiebehandlingen (n = 304). Studiets relevante effektmål er OS, PFS, ophør på grund af bivirkninger, livskvalitet målt med EORTC QLQ-C30, SAEs grad 3-5 og ORR.

Populationer

Af tabel 3 fremgår baselinekarakteristika for patientpopulationerne i de inkluderede studier:

Table 3: Baselinekarakteristika for studiepopulationerne i KEYNOTE-407 og KEYNOTE-024

	KEYNOTE-407		KEYNOTE-024	
	Pembrolizumab + kemoterapi (n=278)	Kemoterapi (n=281)	Pembrolizumab (n=154)	Kemoterapi (n=151)
Alder (median)	65,0	65,0	64,5	66,0
Mænd (%)	79,1	83,6	59,7	62,9
ECOG Performance Status 0/1 (%)	26,3/73,7	32,0/68,0	35,1/64,3	35,1/64,9
PD-L1 (%)				
<1%	34,2	35,2	0	0
1-49%	37,1	37,0	0	0
≥50%	26,3	26,0	100	100
Patienter med planocellulær NSCLC (%)	97,8	93,2	18,8	17,9

Fagudvalget finder, at der ikke er relevante forskelle i baselinekarakteristika mellem de to studiearme i hvert studie.

Fagudvalget gør opmærksom på, at der i KEYNOTE-024 indgik patienter med både plano- og non-plano-cellulær NSCLC, mens alle patienter i KEYNOTE-407 havde planocellulær NSCLC. Mænd er oftere storrygere end kvinder hvorfor de oftere har planocellulære karcinomer. Derfor er der mange mænd med i KEYNOTE-407. Patientpopulationerne er dermed ikke direkte sammenlignelige mellem de to studier.

Fagudvalget vurderer, at patientkarakteristika i studierne ikke afviger væsentligt fra de tilsvarende danske patientpopulationer.

9.1.2 Resultater og vurdering

Resultater og vurdering af de effektmål, som fagudvalget har præspecificeret som hhv. kritiske og vigtige, følger nedenfor.

Overlevelse (kritisk)

Forbedret samlet overlevelse (OS) med mindst mulig toksicitet er det optimale mål for behandling af NSCLC. OS er derfor et kritisk effektmål. Fagudvalget vurderer, at et lægemiddel, der medfører en median forlængelse af levetiden med mindst 3 måneder, har en positiv klinisk merværdi på dette effektmål, da restlevetiden hos denne patientgruppe er forholdsvis kort.

Ansøger har ikke indleveret en statistisk analyse og begrundet dette med, at KEYNOTE-024 indeholder en blandet population af patienter med både planocellulær og ikke-planocellulær NSCLC. Der er i stedet foretaget en narrativ analyse. Desuden er der betragtelige forskelle på de to kemoterapiarme i KEYNOTE-024 og KEYNOTE-407. Fagudvalget er enig i, der ikke kan foretages en kvantitativ analyse på baggrund af de to studier, hvilket gælder for samtlige effektmål for dette kliniske spørgsmål.

Median OS er ikke nået for subgruppen med PD-L1-ekspression $\geq 50\%$ i KEYNOTE-407, som er behandlet med pembrolizumab + kemoterapi. I KEYNOTE-024 er den mediane overlevelse for pembrolizumab monoterapi for ITT populationen 30 måneder. Ansøger beskriver overlevelseshastigheden efter 12 måneder. I KEYNOTE-407 var

overlevelsesraten 63,4 % for subgruppen af patienter med PD-L1-ekspression ≥ 50 % i pembrolizumab + kemoterapiarmen. I KEYNOTE-024 var overlevelsesraten 70,3 % efter 12 måneder hos patienter med PD-L1-ekspression ≥ 50 % (både planocellulær og ikke-planocellulær NSCLC), som blev behandlet med pembrolizumab monoterapi.

Der foreligger således kun en naiv sammenstilling af to overlevelsesrater (for forskellige patientpopulationer). Derfor vurderer fagudvalget, at der er en ikkedokumenterbar merværdi for den absolutte forskel på OS.

For de relative forskelle er der i KEYNOTE-024 foretaget en subgruppeanalyse for patienter med planocellulær histologi og PD-L1-ekspression ≥ 50 %. Hazard ratio (HR) var 0,63 [0,47;0,86] for pembrolizumab monoterapi sammenlignet med kemoterapi. I KEYNOTE-407 var der en HR på 0,64 [0,37;1,10] for pembrolizumab i kombination med kemoterapi sammenlignet med kemoterapi.

Der foreligger kun en naiv sammenstilling af de to HR, som igen baserer sig på studier med markant forskellige studiepopulationer. Den naive sammenstilling viser, at konfidensintervallerne er overlappende, og fagudvalget vurderer på baggrund heraf, at både pembrolizumab som monoterapi og pembrolizumab i kombination med kemoterapi giver en forbedring af overlevelsen for denne patientgruppe sammenlignet med kemoterapi alene. Fagudvalget kan dog ikke på baggrund af det indleverede grundlag skelne mellem størrelsen af effekten for de to behandlinger og vurderer derfor, at der er en ikkedokumenterbar merværdi for den relative forskel på OS.

Samlet vurderer fagudvalget, at pembrolizumab i kombination med kemoterapi har en **ikkedokumenterbar klinisk merværdi** sammenlignet med pembrolizumab som monoterapi vurderet på effektmålet *overlevelse*. Evidensens kvalitet kan ikke defineres, idet der er tale om en naiv sammenligning.

Behandlingsophør grundet bivirkninger (kritisk)

Fagudvalget finder, at ophør med en effektiv behandling er kritisk for patienterne. Derfor sættes behandlingsophør grundet bivirkninger som et kritisk effektmål. Fagudvalget vurderer, at lægemidlet har en negativ klinisk merværdi på dette effektmål, hvis det medfører behandlingsophør på grund af bivirkninger hos mere end 5 % sammenlignet med komparator.

På dette effektmål er data rapporteret for ITT populationerne fra KEYNOTE-407 og KEYNOTE-024 og dermed ikke opgjort for subpopulationerne af patienter med PD-L1-ekspression ≥ 50 % og planocellulær NSCLC. Fagudvalget vurderer, at disse forhold ikke vil have afgørende indflydelse på, om en patient oplever bivirkninger, hvorfor disse data er acceptable.

For de absolutte forskelle udføres en naiv sammenstilling. I KEYNOTE-407 stoppede 13,3 % af patienterne med pembrolizumab + kemoterapi som følge af en bivirkning. I KEYNOTE-024 stoppede 13,6 % af patienterne i pembrolizumab-gruppen behandlingen som følge af en bivirkning.

Der er ikke indleveret data på relative forskelle på dette effektmål.

Fagudvalget vurderer, at det forekommer mest sandsynligt (på grundlag af biologisk plausibilitet), at der er større risiko for ophør grundet bivirkninger ved kombinationsbehandling end ved pembrolizumab monoterapi. Imidlertid vurderer fagudvalget på baggrund af de indleverede data, at der er en ikkedokumenterbar klinisk merværdi på den absolutte forskel.

Samlet vurderer fagudvalget, at pembrolizumab i kombination med kemoterapi har en **ikkedokumenterbar klinisk merværdi** sammenlignet med pembrolizumab som monoterapi vurderet på effektmålet *behandlingsophør grundet bivirkninger*. Evidensens kvalitet kan ikke defineres.

Progressionsfri overlevelse (vigtig)

PFS anvendes til vurdering af sygdomsprogression og er et relevant og ofte benyttet effektmål i onkologiske studier. Fagudvalget vurderer, at et lægemiddel, der medfører en median forlængelse af PFS med mindst 3 måneder, har en positiv klinisk merværdi på dette effektmål.

I KEYNOTE-407 var den mediane PFS for pembrolizumab i kombination med kemoterapi for patienter med planocellulær histologi og PD-L1-ekspression $\geq 50\%$ 8 måneder. I KEYNOTE-24 var den mediane PFS for pembrolizumab monoterapi for ITT populationen 10,3 måneder.

Der foreligger kun en naiv sammenstilling af to mediane forskelle i PFS (for forskellige patientpopulationer). Derfor vurderer fagudvalget, at der er en ikkedokumenterbar merværdi for den absolutte forskel på PFS.

For de relative forskelle er der i KEYNOTE-024 en HR på 0,50 [0,37;0,68] for pembrolizumab monoterapi sammenlignet med kemoterapi i ITT populationen. I KEYNOTE-407 var der en HR på 0,37 [0,24;0,58] for pembrolizumab i kombination med kemoterapi sammenlignet med kemoterapi.

Der foreligger kun en naiv sammenstilling af de to HR, som igen baserer sig på studier med markant forskellige studiepopulationer. Konfidensintervallerne er overlappende, og fagudvalget vurderer, at både pembrolizumab monoterapi og pembrolizumab i kombination med kemoterapi giver en forbedring af PFS for denne patientgruppe. Fagudvalget kan ikke på det indleverede grundlag skelne mellem størrelsen af effekten for de to interventioner.

Samlet vurderer fagudvalget, at pembrolizumab i kombination med kemoterapi har en **ikkedokumenterbar klinisk merværdi** sammenlignet med pembrolizumab som monoterapi vurderet på effektmålet *progressionsfri overlevelse*. Evidensens kvalitet kan ikke defineres.

Alvorlige uønskede hændelser grad 3-4 (vigtig)

Forekomst af alvorlige uønskede hændelser grad 3-4 er et udtryk for alvorlig toksicitet af lægemidlet [12]. Fagudvalget anser grad 3-4 SAEs som et vigtigt effektmål og vurderer, at lægemidlet har en negativ klinisk merværdi på dette effektmål, hvis det medfører alvorlige bivirkninger hos mere end 5 % af patienterne i forhold til placebo.

Ansøger har indleveret data på SAEs grad 3-5, hvilket inkluderer fatal toksicitet af lægemidlet. Fagudvalget accepterer at anvende disse data, da det er et meget lille antal patienter som oplever fatale bivirkninger, hvorfor disse ikke får væsentlig indflydelse på kvantitative analyser.

På dette effektmål er data rapporteret for ITT populationerne fra KEYNOTE-407 og KEYNOTE-024, og er dermed ikke opgjort for subpopulationerne af patienter med PD-L1-ekspression $\geq 50\%$ og planocellulær histologi. Fagudvalget vurderer, at disse forhold ikke vil have indflydelse på, om en patient oplever bivirkninger, hvorfor disse data er acceptable.

For de absolutte forskelle udføres en naiv sammenstilling. I KEYNOTE-407 fik 69,8 % af patienterne behandlet med pembrolizumab + kemoterapi en grad 3-5 bivirkning. I KEYNOTE-024 fik 31,2 % af patienterne i pembrolizumab gruppen en grad 3-5 bivirkning.

Der er ikke indleveret data på relative forskelle på dette effektmål.

Fagudvalget vurderer, at selvom der er tale om en naiv sammenstilling, forekommer det sandsynligt (også på grundlag af biologisk plausibilitet), at der er større risiko for alvorlige bivirkninger ved pembrolizumab + kemoterapi end ved pembrolizumab monoterapi. På baggrund af data vurderer fagudvalget dog, at der er en ikkedokumenterbar klinisk merværdi på den absolutte forskel.

Samlet vurderer fagudvalget, at pembrolizumab i kombination med kemoterapi har en **ikkedokumenterbar klinisk merværdi** sammenlignet med pembrolizumab som monoterapi vurderet på effektmålet *uønskede hændelser grad 3-*

4. Evidensens kvalitet kan ikke defineres. Fagudvalget gør opmærksom på, at vurderingen er baseret på data for SAEs grad 3-5.

Livskvalitet (vigtig)

Livskvalitet kan for NSCLC patienter måles med flere forskellige instrumenter. De to mest velegnede instrumenter er her nævnt i prioriteret rækkefølge: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30) eller det sygdomsspecifikke EORTC QLQ-Lung Cancer 13 (EORTC QLQ-LC13) [13–16]. Ansøger har indsendt data baseret på EORTC QLQ-C30.

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]. Den mindste klinisk relevante forskel baserer sig på en lille ændring defineret som 5-10 point på den globale skala. Fagudvalget har defineret den mindste klinisk relevante forskel som 10 point, da dette vil overstige grænsen for en lille ændring.

På dette effektmål er data rapporteret for ITT populationerne fra KEYNOTE-407 og KEYNOTE-024, og er dermed ikke opgjort for subpopulationerne af patienter med PD-L1-ekspression ≥ 50 % og planocellulær histologi. Fagudvalget vurderer, at disse forhold ikke vil have indflydelse på livskvalitet, hvorfor disse data er acceptable. Data er opgjort som ændring fra baseline til uge 18 (KEYNOTE-407) og ændring fra baseline til uge 15 (KEYNOTE-024).

For de absolutte forskelle udføres en naiv sammenstilling. I KEYNOTE-407 var den absolutte forskel mellem grupperne 4,85 til fordel for kombinationsbehandlingen. I KEYNOTE-024 var den absolutte forskel 7,8 til fordel for pembrolizumab monoterapi. Fagudvalget vurderer, at der ikke i nogen af studierne er forskel mellem grupperne, som er større end den angivne mindste kliniske relevante forskel. På baggrund af data vurderer fagudvalget, at der er en ikkedokumenterbar klinisk merværdi for den absolutte forskel på dette effektmål.

Der er ikke indleveret data på relative forskelle på dette effektmål.

Samlet vurderer fagudvalget, at pembrolizumab i kombination med kemoterapi har en **ikkedokumenterbar klinisk merværdi** sammenlignet med pembrolizumab som monoterapi vurderet på effektmålet *livskvalitet*. Evidensens kvalitet kan ikke defineres.

Objektiv responsrate (vigtig)

Objektiv responsrate (ORR) (defineret som partielt eller komplet respons) anvendes til belysning af behandlingsrespons. Fagudvalget vurderer, at tumorreduktion medfører en periode med forbedring eller ingen forværring af symptomer. Fagudvalget vurderer derfor, at responsraten er et vigtigt effektmål. Fagudvalget finder, at den mindste klinisk relevante forskel er en absolut risikoreduktion (ARR) på 5 % på en etårig tidshorisont.

I KEYNOTE-024 er ORR for pembrolizumab monoterapi opgjort for både patienter med planocellulær og ikke-planocellulær NSCLC med PD-L1-ekspression ≥ 50 %. ORR er rapporteret til 44,8 % [36,8;53] for pembrolizumabarmen. I KEYNOTE-407 er ORR for patienter med PD-L1-ekspression ≥ 50 % opgjort til 60,3 % [48,1;71,5].

Fagudvalget kan ikke på det indleverede grundlag, hvor to forskellige populationer sammenlignes uden at inddrage den fælles komparator, skelne mellem størrelsen af effekten for de to interventioner. Fagudvalget vurderer derfor, at der er en ikkedokumenterbar merværdi for den absolutte forskel på ORR.

Samlet vurderer fagudvalget, at pembrolizumab i kombination med kemoterapi har en **ikkedokumenterbar klinisk merværdi** sammenlignet med pembrolizumab som monoterapi vurderet på effektmålet ORR. Evidensens kvalitet kan ikke defineres.

9.1.3 Evidensens kvalitet

Data for GRADE-kriterierne er ikke vurderet systematisk. Det skyldes, at der er tale om en naiv samstilling af data fra to forskellige studier. Derfor er evidensen iht. GRADE som udgangspunkt af lav kvalitet. Der er som minimum basis for at nedgradere til meget lav kvalitet på grund af *indirectness*.

Da fagudvalget derudover ikke har mulighed for at kategorisere merværdien ved de enkelte effektmål grundet manglende evidens, kan den samlede evidenskvalitet ikke defineres.

9.1.4 Konklusion for patienter med PD-L1-ekspression $\geq 50\%$

Fagudvalget vurderer, at pembrolizumab i kombination med platinbaseret kemoterapi til planocellulær NSCLC med PD-L1-ekspression $\geq 50\%$ giver en **ikkedokumenterbar merværdi** sammenlignet med pembrolizumab monoterapi. De tilgængelige data tyder ikke på bedre effekt, men til gengæld på flere betydelige bivirkninger. Evidensens kvalitet kan ikke defineres.

Den samlede kategorisering af det kliniske spørgsmål er baseret på gennemgangen af de enkelte effektmål, som er opsummeret i nedenstående tabel.

Tabel 4: Samlet vurdering af klinisk merværdi – klinisk spørgsmål 1

Effektmål	Vigtighed	Merværdi	Evidensens kvalitet
Overlevelse	Kritisk	Ikkedokumenterbar	Kan ikke defineres
Behandlingsophør grundet bivirkninger	Kritisk	Ikkedokumenterbar	Kan ikke defineres
Progressionsfri overlevelse	Vigtig	Ikkedokumenterbar	Kan ikke defineres
Alvorlige uønskede hændelser grad 3-4	Vigtig	Ikkedokumenterbar	Kan ikke defineres
Livskvalitet	Vigtig	Ikkedokumenterbar	Kan ikke defineres
Objektiv responsrate	Vigtig	Ikkedokumenterbar	Kan ikke defineres
Samlet		Ikkedokumenterbar	Kan ikke defineres

Da der var en ikkedokumenterbar merværdi på alle effektmål, er den samlede merværdi ikkedokumenterbar.

9.2 Konklusion for patienter med PD-L1 $\geq 1\%$ og $< 50\%$

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?

Fagudvalget vurderer, at pembrolizumab i kombination med platinbaseret kemoterapi til planocellulær NSCLC med PD-L1-ekspression $\geq 1\%$ og $< 50\%$ har **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med platinbaseret kemoterapi. Evidensens kvalitet er lav.

9.2.1 Gennemgang af studier

Til dette kliniske spørgsmål benyttes data fra KEYNOTE-407, som er beskrevet under klinisk spørgsmål 1 i afsnit 9.1.1. Patienterne i dette studie havde alle planocellulær NSCLC. Fagudvalget gør opmærksom på, studiet havde en median opfølgningstid på 7,8 måneder.

9.2.2 Resultater og vurdering

Resultater og vurdering af de effektmål, som fagudvalget har præspecificeret som hhv. kritiske og vigtige, følger nedenfor.

Overlevelse (kritisk)

Forbedret samlet overlevelse (OS) med mindst mulig toksicitet er det optimale mål for behandling af NSCLC. OS er derfor et kritisk effektmål. Fagudvalget vurderer, at et lægemiddel, der medfører en median forlængelse af levetiden med mindst 3 måneder, har en positiv klinisk merværdi på dette effektmål, da restlevetiden hos denne patientgruppe er forholdsvis kort.

Tablet 5: Vurdering af klinisk merværdi: Overlevelse

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
Absolutte forskelle	3 måneder		2,4 måneder
Relative forskelle	Stor merværdi	UL < 0,85	
	Vigtig merværdi	UL < 0,95	HR: 0,57 [0,36;0,90]
	Lille merværdi	UL < 1,00	
	Ingen merværdi	UL > 1,0	
	Negativ merværdi	LL > 1,0	
Evidensens kvalitet	Lav		

LL: nedre konfidensgrænse

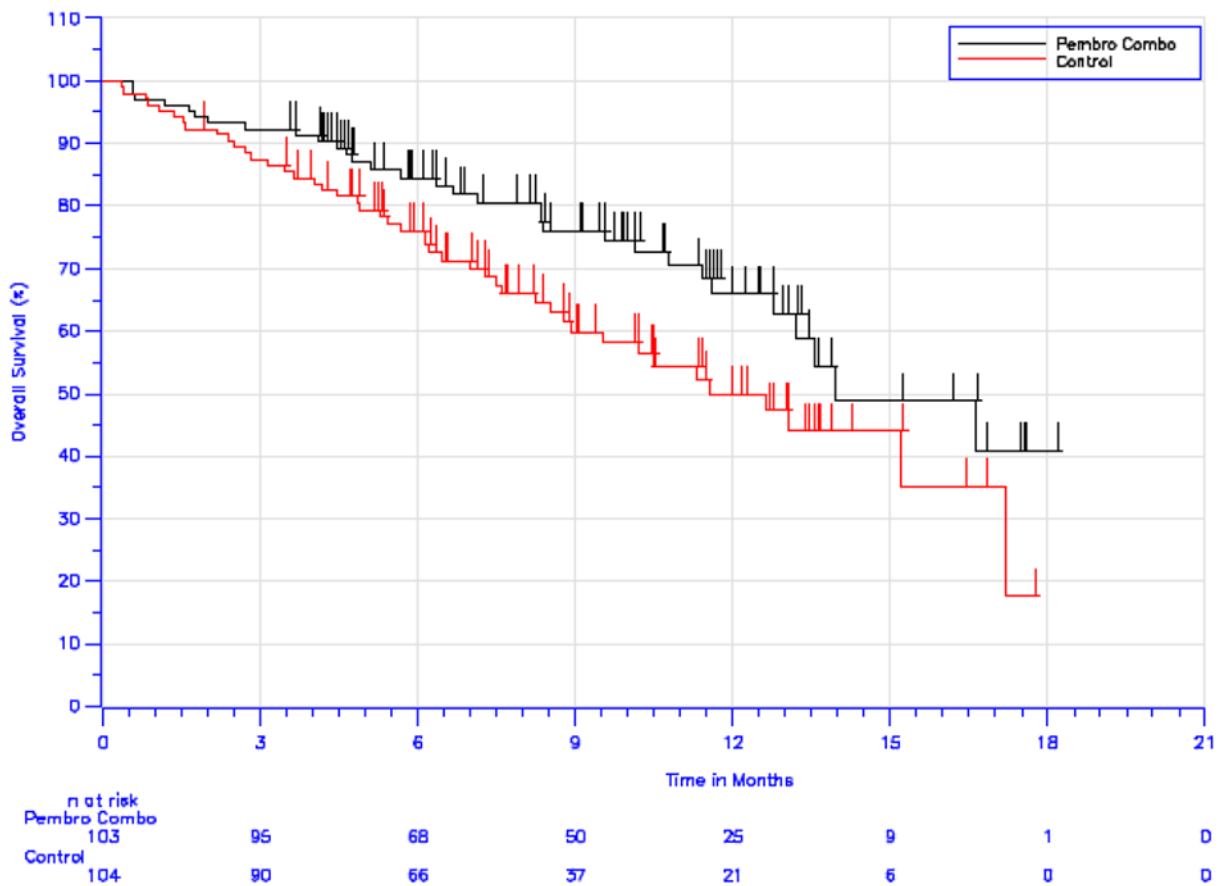
UL: øvre konfidensgrænse

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen.

Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering

Den mediane overlevelse var 11,6 måneder for patienter behandlet med kemoterapi (n = 104) og 14 måneder for patienter, som blev behandlet med pembrolizumab i kombination med kemoterapi (n = 103). Det giver en forskel på 2,4 måneder. Der er ikke noget konfidensinterval på den absolutte forskel, da der ikke findes veletablerede metoder til beregning af konfidensintervaller omkring forskelle i medianer. Den fundne forskel er mindre end den angivne mindste klinisk relevante forskel, hvorfor fagudvalget vurderer, at der ingen klinisk merværdi er på den absolutte forskel i overlevelse. Fagudvalget og sekretariatet bemærker, at den mediane overlevelse i begge grupper er højere end den mediane opfølgningstid, som er på 7,8 mdr. Der er mange censureringer før den mediane overlevelse og 12-måneders overlevelsesraten nås (se figuren nedenfor), hvorfor estimerne af disse er behæftet med stor usikkerhed.

For den relative forskel angiver ansøger en HR på 0,57 [0,36;0,90]. Dette svarer til en vigtig klinisk merværdi. En sådan kurve er publiceret i EPARen for pembrolizumab (nedenfor). EPARen angiver, at på grund af de mange censureringer, kan overlevelseskurverne dårligt fortolkes efter 3 måneder [18].



Der er ikke overensstemmelse mellem den absolutte og den relative forskel på dette effektmål. Fagudvalget lægger i sin samlede vurdering vægt på, at den absolutte forskel på de to populationer ikke overstiger den prædefinerede mindste klinisk relevante forskel. Fagudvalget og sekretariatet gør igen opmærksom på, at den anførte mediane forskel er behæftet med usikkerhed grundet den korte opfølgningstid og de mange censureringer før medianen blev opnået. Samlet vurderer fagudvalget, at der ikke er en klinisk merværdi på effektmålet.

Samlet vurderer fagudvalget, at pembrolizumab i kombination med kemoterapi har en **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med kemoterapi vurderet på effektmålet OS. Evidensens kvalitet er lav.

Behandlingsophør grundet bivirkninger (kritisk)

Fagudvalget finder, at ophør med en effektiv behandling er kritisk for patienterne. Derfor sættes behandlingsophør grundet bivirkninger som et kritisk effektmål. Fagudvalget vurderer, at lægemidlet har en negativ klinisk merværdi på dette effektmål, hvis det medfører behandlingsophør på grund af bivirkninger hos mere end 5 % sammenlignet med komparator.

Tabel 6: Vurdering af klinisk merværdi: Behandlingsophør grundet bivirkninger

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
Absolutte forskelle	5 % ARR		6,9 procentpoint
Relative forskelle	Stor merværdi	UL < 0,75	
	Vigtig merværdi	UL < 0,90	
	Lille merværdi	UL < 1,00	
	Ingen merværdi	UL > 1,0	
	Negativ merværdi	LL > 1,00	RR 2,07 [1,21;3,55]
Evidensens kvalitet	Lav		

LL: nedre konfidensgrænse

UL: øvre konfidensgrænse

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen.

Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering

Data for dette effektmål er angivet for ITT populationen. Fagudvalget accepterer dette, da PD-L-ekspression ikke forventes at påvirke behandlingsophør.

For de absolutte forskelle gælder det, at i KEYNOTE-407 stoppede 13,3 % af patienterne med pembrolizumab + kemoterapi som følge af en bivirkning, og 6,4 % af patienterne stoppede med kemoterapi som følge af en bivirkning. Den absolutte effektforskel er dermed på 6,9 procentpoint, hvilket er større end den mindste klinisk relevante forskel. Fagudvalget vurderer, at dette svarer til en negativ klinisk merværdi.

Den relative risikoratio for behandlingsophør grundet bivirkninger er 2,07 % [1,21;3,55]. Fagudvalget vurderer, at dette svarer til en negativ merværdi. Fagudvalget gør opmærksom på, at den negative merværdi delvist kan tilskrives, at behandlingstiden er længere på kombinationsbehandlingen, hvilket kan medføre flere ophør.

Samlet vurderer fagudvalget, at pembrolizumab i kombination med kemoterapi har en **negativ klinisk merværdi** sammenlignet med kemoterapi vurderet på effektmålet *behandlingsophør grundet bivirkninger*. Evidensens kvalitet er lav.

Progressionsfri overlevelse (vigtig)

Progressionsfri overlevelse (PFS) anvendes til vurdering af sygdomsprogression og er et relevant og ofte benyttet effektmål i onkologiske studier. Fagudvalget vurderer, at et lægemiddel, der medfører en median forlængelse af PFS med mindst 3 måneder, har en positiv klinisk merværdi på dette effektmål.

Tabel 7: Vurdering af klinisk merværdi: Progressionsfri overlevelse

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
Absolutte forskelle	3 måneder		2,0 måneder
Relative forskelle	Stor merværdi	UL < 0,75	
	Vigtig merværdi	UL < 0,90	HR: 0,56 [0,39;0,80]
	Lille merværdi	UL < 1,00	
	Ingen merværdi	UL > 1,0	
	Negativ merværdi	LL > 1,00	
Evidensens kvalitet	Lav		

LL: nedre konfidensgrænse

UL: øvre konfidensgrænse

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering

Den mediane PFS var 5,2 måneder for patienter behandlet med kemoterapi (n = 104) og 7,2 måneder for patienter, som blev behandlet med pembrolizumab i kombination med kemoterapi (n = 103). Der var en forskel i median PFS på 2,0 måneder til fordel for kombinationsbehandlingen. Der er ikke noget konfidensinterval på den absolutte forskel, da der ikke findes veletablerede metoder til beregning af konfidensintervaller omkring forskelle i medianer. Den fundne forskel er mindre end den angivne mindste klinisk relevante forskel, hvorfor fagudvalget vurderer, der er ingen klinisk merværdi på den absolutte forskel i PFS. Da medianerne for PFS er kortere end studiets mediane opfølgningstid (og medianerne for OS), er de usikkerheder, som blev beskrevet under effektmålet overlevelse, ikke til stede i helt så høj grad som for OS.

For de relative forskelle angiver ansøger en HR på 0,56 [0,39;0,80]. Dette svarer til en vigtig klinisk merværdi.

Der er ikke overensstemmelse mellem den absolutte og den relative forskel på dette effektmål. Fagudvalget lægger i sin samlede vurdering vægt på, at den absolutte forskel på de to populationer ikke overstiger den prædefinerede mindste klinisk relevante forskel. Derfor vurderer fagudvalget, at der på baggrund af det eksisterende datagrundlag, hvor den samlede opfølgningstid er ret kort, ikke er en klinisk merværdi på effektmålet.

Samlet vurderer fagudvalget, at pembrolizumab i kombination med kemoterapi giver **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med kemoterapi vurderet på effektmålet PFS. Evidensens kvalitet er lav.

Alvorlige uønskede hændelser grad 3-4 (vigtig)

Forekomst af SAEs grad 3-4 er et udtryk for alvorlig toksicitet af lægemidlet [12]. Fagudvalget anser grad 3-4 SAEs som et vigtigt effektmål og vurderer, at lægemidlet har en negativ klinisk merværdi på dette effektmål, hvis det medfører alvorlige bivirkninger hos mere end 5 % af patienterne i forhold til placebo.

Table 8: Vurdering af klinisk merværdi: Uønskede hændelser grad 3-4

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
Absolutte forskelle	5 % ARR		-1,6 procentpoint
Relative forskelle	Stor merværdi	UL < 0,75	
	Vigtig merværdi	UL < 0,90	
	Lille merværdi	UL < 1,00	
	Ingen merværdi	UL > 1,0	RR: 1,02 [0,91;1,16]
	Negativ merværdi	LL > 1,00	
Evidensens kvalitet	Lav		

LL: nedre konfidensgrænse

UL: øvre konfidensgrænse

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen.

Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering

Data for dette effektmål er angivet for ITT populationen. Fagudvalget accepterer dette, da PD-L1-ekspression ikke forventes at påvirke dette effektmål.

Ansøger har indleveret data på SAEs grad 3-5, hvilket inkluderer fatal toksicitet af lægemidlet. Fagudvalget accepterer at anvende disse data, da det er et meget lille antal patienter som oplever fatale bivirkninger, hvorfor disse ikke får væsentlig indflydelse på kvantitative analyser.

For den absolutte forskel gælder det, at i KEYNOTE-407 oplevede 69,8 % af patienterne behandlet med pembrolizumab + kemoterapi en alvorlig uønsket hændelse, og 68,2 % af patienterne behandlet med kemoterapi oplevede en alvorlig hændelse. Dette giver en absolut forskel på 1,6 % til fordel for kemoterapi. Fagudvalget vurderer her, at der ikke er nogen klinisk merværdi for den absolutte effektforskel.

Risikorationen for alvorlige bivirkninger er 1,02 [0,91;1,14]. Fagudvalget vurderer, at dette svarer til ingen klinisk merværdi.

Fagudvalget har også foretaget en kvalitativ vurdering af de uønskede hændelser. Der ses en højere frekvens af immunrelaterede uønskede hændelser hos patienter som fik kombinationsbehandlingen. Kun få patienter fik alvorlige immunrelaterede SAEs, og få af disse førte til behandlingsophør. Fagudvalget vurderer, at de uønskede hændelser beskrevet i studiet generelt er velkendte og håndterbare.

Samlet vurderer fagudvalget, at pembrolizumab i kombination med kemoterapi har **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med kemoterapi vurderet på effektmålet *SAEs grad 3-4*. Evidensens kvalitet er lav. Fagudvalget gør opmærksom på, at vurderingen er baseret på data for SAEs grad 3-5.

Livskvalitet (vigtig)

Livskvalitet kan for NSCLC patienter måles med flere forskellige instrumenter. De to mest velegnede instrumenter er her nævnt i prioriteret rækkefølge: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30) eller det sygdomsspecifikke EORTC QLQ-Lung Cancer 13 (EORTC QLQ-LC13) [13–16]. Ansøger har indsendt data baseret på EORTC QLQ-C30.

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. Den mindste klinisk relevante forskel baserer sig på en lille ændring defineret som 5-10 point på den globale skala. Fagudvalget har defineret den mindste klinisk relevante forskel som 10 point, da dette vil overstige grænsen for en lille ændring.

Tabel 9: Vurdering af klinisk merværdi: Livskvalitet

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Resultater
Absolutte forskelle	10 point	4,85 point [1,4;8,3]
Evidensens kvalitet	Lav	

LL: nedre konfidensgrænse

UL: øvre konfidensgrænse

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen.

Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering

Data for dette effektmål er angivet for ITT populationen. Fagudvalget accepterer dette, da PD-L1-ekspression ikke forventes at påvirke dette effektmål.

Ansøger angiver effektmålet som ændring fra baseline til uge 18 på den globale skala på EORTC QLQ-C30. For den absolutte forskel ses en forskel på 4,85 [1,4;8,3], hvilket er mindre end den angivne mindste klinisk relevante forskel. Fagudvalget vurderer, at der er ingen klinisk merværdi på den absolutte forskel.

Der er ikke angivet en relativ forskel.

Samlet vurderer fagudvalget, at pembrolizumab i kombination med kemoterapi har en **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med pembrolizumab som monoterapi vurderet på effektmålet livskvalitet.

Objektiv responsrate (vigtig)

Objektiv responsrate (ORR) (defineret som partielt eller komplet respons) anvendes til belysning af behandlingsrespons. Fagudvalget vurderer, at tumorreduktion medfører en periode med forbedring eller ingen forværring af symptomer. Fagudvalget vurderer derfor, at responsraten er et vigtigt effektmål. Fagudvalget finder, at den mindste klinisk relevante forskel er en ARR på 5 % på en etårig tidshorisont.

Tabel 10: Vurdering af klinisk merværdi: Objektiv responsrate

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
Absolutte forskelle	5 % ARR		8,2 procentpoint
Relative forskelle	Stor merværdi	LL > 1,33	
	Vigtig merværdi	LL > 1,11	
	Lille merværdi	LL > 1,00	
	Ingen merværdi	LL < 1,0 og UL > 1,0	RR 1,18 [0,88;1,59]
	Negativ merværdi	UL < 1,00	
Evidensens kvalitet	Lav		

LL: nedre konfidensgrænse

UL: øvre konfidensgrænse

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen.

Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Tabellen benytter væsentlighedskriterier for positive effektmål.

ORR var 41,3 % for patienter behandlet med kemoterapi (n = 104) og 49,3 % for patienter, som blev behandlet med pembrolizumab i kombination med kemoterapi (n = 103). Det giver en forskel på 8,2 %. Den fundne forskel er større end den angivne mindste klinisk relevante forskel, hvorfor fagudvalget vurderer, at der er en lille klinisk merværdi på den absolutte forskel i ORR.

For de relative forskelle angiver ansøger en RR på 1,18 [0,88;1,59]. Dette svarer til **ingen klinisk merværdi**. Der anvendes væsentlighedskriterier for positive effektmål.

Der er ikke overensstemmelse mellem den absolutte og den relative forskel på dette effektmål. Fagudvalget vurderer, at der samlet er en lille klinisk merværdi, da den absolutte forskel var større end den mindste klinisk relevante forskel.

Samlet vurderer fagudvalget, at pembrolizumab i kombination med kemoterapi har en **lille klinisk merværdi** sammenlignet med kemoterapi vurderet på effektmålet ORR. Evidensens kvalitet er lav.

9.2.3 Evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet for klinisk spørgsmål 2 er samlet **lav**, da begge kritiske effektmål har denne vurdering. Der er nedgraderet for *'inconcistency'* (komparative analyser er udført på baggrund af ét studie), for *'imprecision'* ved effektmålene OS, PFS og ORR og for *'indirectness'* ved effektmålet *behandlingsophør grundet bivirkninger, alvorlige uønskede hændelser og livskvalitet*. Nærmere overvejelser angående evidensens kvalitet kan ses i bilag 2.

9.2.4 Konklusion for patienter med PD-L1-ekspression $\geq 1\%$ og $< 50\%$

Fagudvalget vurderer, at pembrolizumab i kombination med platinbaseret kemoterapi til planocellulær NSCLC med PD-L1-ekspression $\geq 1\%$ og $< 50\%$ giver en **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med platinbaseret kemoterapi. Evidensens kvalitet er lav.

Den samlede kategorisering af det kliniske spørgsmål er baseret på gennemgangen af de enkelte effektmål, som er opsummeret i nedenstående tabel.

Tabel 11: Samlet vurdering af klinisk merværdi – klinisk spørgsmål 2

Effektmål	Vigtighed	Merværdi	Evidensens kvalitet
Overlevelse	Kritisk	Ingen	Lav
Behandlingsophør grundet bivirkninger	Kritisk	Negativ	Lav
Progressionsfri overlevelse	Vigtig	Ingen	Lav
Alvorlige uønskede hændelser grad 3-4	Vigtig	Ingen	Lav
Livskvalitet	Vigtig	Ingen	Lav
Objektiv responsrate	Vigtig	Lille	Lav
Samlet		Ingen	Lav

Fagudvalget lægger i sin samlede vurdering vægt på, at der ikke var en klinisk merværdi på det kritiske effektmål overlevelse, hvor forskellen i median overlevelse ikke oversteg den prædefinerede mindste klinisk relevante forskel. Fagudvalget bemærker dog et effekttestimat for den relative forskel som indikerer en klinisk merværdi. De samme overvejelser gør sig gældende for det vigtige effektmål PFS. Da der var en negativ merværdi på det kritiske effektmål behandlingsophør grundet bivirkninger og ingen merværdi på alvorlige uønskede hændelser og livskvalitet, kan den lille kliniske merværdi på effektmålet objektiv responsrate ikke trække den samlede kategorisering op fra ingen klinisk merværdi.

Fagudvalget gør opmærksom på, at data har en meget kort median opfølgningstid (7,8 måneder), hvilket medfører stor usikkerhed i vurderingen af både overlevelse og sikkerhed.

9.3 Konklusion for patienter med PD-L1 $< 1\%$

3. *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?*

Fagudvalget vurderer, at pembrolizumab i kombination med platinbaseret kemoterapi til planocellulær ikke-småcellet lungekræft med PD-L1-ekspression < 1 % giver en **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med pembrolizumab monoterapi. Evidensens kvalitet er lav.

9.3.1 Gennemgang af studier

Til dette kliniske spørgsmål benyttes data fra KEYNOTE-407, som er beskrevet under afsnit 9.1.1. Patienterne i dette studie havde alle planocellulær NSCLC. Fagudvalget gør opmærksom på, studiet havde en median opfølgningstid på 7,8 måneder.

9.3.2 Resultater og vurdering

Resultater og vurdering af de effektmål, som fagudvalget har præspecificeret som hhv. kritiske og vigtige, følger nedenfor.

Overlevelse (kritisk)

Forbedret samlet overlevelse (OS) med mindst mulig toksicitet er det optimale mål for behandling af NSCLC. OS er derfor et kritisk effektmål. Fagudvalget vurderer, at et lægemiddel, der medfører en median forlængelse af levetiden med mindst 3 måneder, har en positiv klinisk merværdi på dette effektmål, da restlevetiden hos denne patientgruppe er forholdsvis kort.

Tablet 12: Vurdering af klinisk merværdi: Overlevelse

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
Absolutte forskelle	3 måneder		5,7 måneder
Relative forskelle	Stor merværdi	UL < 0,85	
	Vigtig merværdi	UL < 0,95	
	Lille merværdi	UL < 1,00	HR: 0,61 [0,38;0,98]
	Ingen merværdi	UL > 1,0	
	Negativ merværdi	LL > 1,0	
Evidensens kvalitet	Lav		

LL: nedre konfidensgrænse

UL: øvre konfidensgrænse

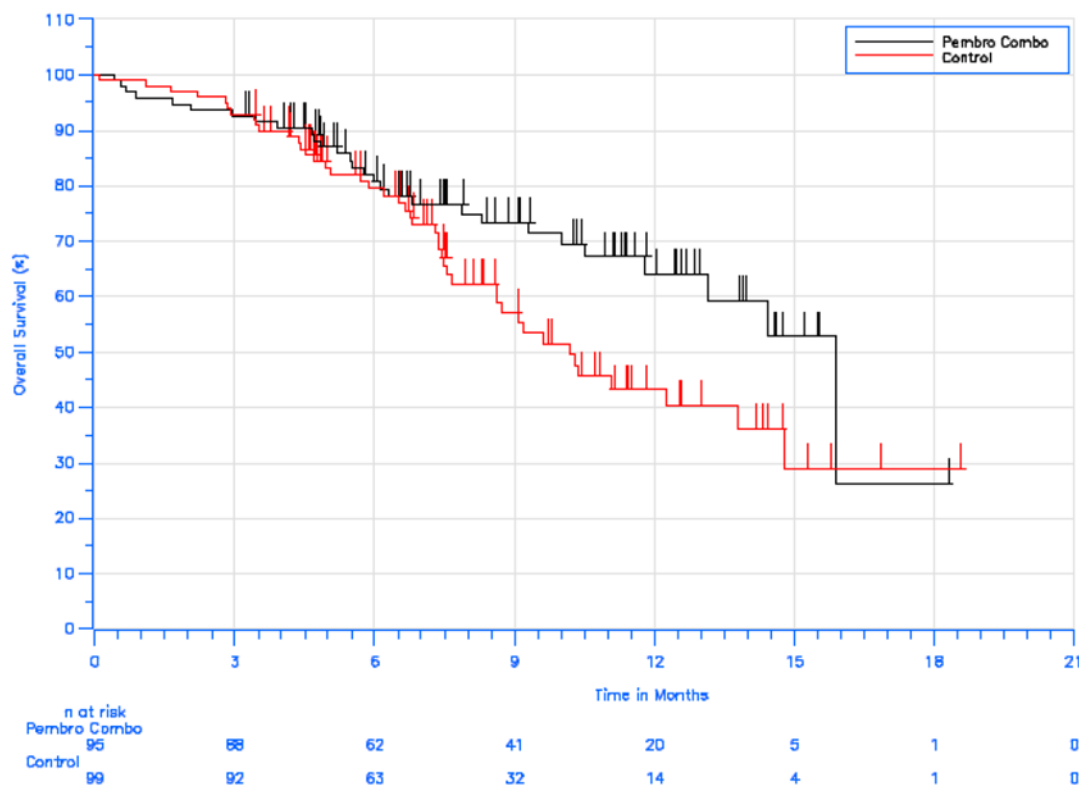
Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen.

Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering

Den mediane overlevelse var 10,2 måneder for patienter behandlet med kemoterapi (n = 99) og 15,9 måneder for patienter, som blev behandlet med pembrolizumab i kombination med kemoterapi (n = 95). Det giver en forskel på 5,7 måneder. Der er ikke noget konfidensinterval på den absolutte forskel, da der ikke findes veletablerede metoder til beregning af konfidensintervaller omkring forskelle i medianer. Den fundne forskel er større end den angivne mindste klinisk relevante forskel, hvorfor fagudvalget vurderer, at der er en klinisk merværdi på den absolutte forskel i overlevelse. Fagudvalget og sekretariatet bemærker, at den mediane overlevelse i begge grupper er højere end den mediane opfølgningstid. Der er mange censureringer før den mediane overlevelse og 12-måneders overlevelseshraten nås (se figuren nedenfor), hvorfor estimerne af disse er behæftet med stor usikkerhed.

For de relative forskelle angiver ansøger en HR på 0,61 [0,38;0,98]. Dette svarer til en lille klinisk merværdi. Ansøger har vedlagt en overlevelseshkurve i den endelige ansøgning, og denne findes også i EMAs EPAR. På denne figur ses det, at de to kurver følges eller krydser frem til ca. 6. måneder, hvorefter der ses en adskillelse. Det ser ikke ud til, at antagelsen om *proportional hazards* er gældende for denne kurve, hvilket gør den oplyste HR vanskelig at

fortolke. EPARen angiver, at på grund af censureringer kan overlevelseskurverne dårligt fortolkes efter 3 måneder [18]:



Samlet vurderer fagudvalget, at pembrolizumab i kombination med kemoterapi har en **lille klinisk merværdi** sammenlignet med pembrolizumab som monoterapi vurderet på effektmålet *overlevelse*. Fagudvalget og sekretariatet gør opmærksom på, at datagrundlaget for denne vurdering er behæftet med usikkerhed grundet data med kort opfølgningstid og mange censureringer før medianen opnås. Evidensens kvalitet er lav.

Behandlingsophør grundet bivirkninger (kritisk)

Fagudvalget finder, at ophør med en effektiv behandling er kritisk for patienterne. Derfor sættes behandlingsophør grundet bivirkninger som et kritisk effektmål. Fagudvalget vurderer, at lægemidlet har en negativ klinisk merværdi på dette effektmål, hvis det medfører behandlingsophør på grund af bivirkninger hos mere end 5 % sammenlignet med komparator.

Tabel 6: Vurdering af klinisk merværdi: Behandlingsophør grundet bivirkninger

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
Absolutte forskelle	5 % ARR		6,9 procentpoint
Relative forskelle	Stor merværdi	UL < 0,75	
	Vigtig merværdi	UL < 0,90	
	Lille merværdi	UL < 1,00	
	Ingen merværdi	UL > 1,0	
	Negativ merværdi	LL > 1,00	RR 2,07 [1,21;3,55]
Evidensens kvalitet	Lav		

LL: nedre konfidensgrænse

UL: øvre konfidensgrænse

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen.

Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering

Data for dette effektmål er angivet for ITT populationen. Fagudvalget accepterer dette, da PD-L-ekspression ikke forventes at påvirke behandlingsophør.

For de absolutte forskelle gælder det, at i KEYNOTE-407 stoppede 13,3 % af patienterne med pembrolizumab + kemoterapi som følge af en bivirkning, og 6,4 % af patienterne stoppede med kemoterapi som følge af en bivirkning. Den absolutte effektforskel er dermed på 6,9 procentpoint, hvilket er større end den mindste klinisk relevante forskel. Fagudvalget vurderer, at dette svarer til en negativ klinisk merværdi.

Den relative risikoratio for behandlingsophør grundet bivirkninger er 2,07 [1,21;3,55]. Fagudvalget vurderer, at dette svarer til en negativ merværdi. Fagudvalget gør opmærksom på, at den negative merværdi delvis kan tilskrives, at behandlingstiden er længere på kombinationsbehandlingen, hvilket kan medføre flere ophør.

Samlet vurderer fagudvalget, at pembrolizumab i kombination med kemoterapi har en **negativ klinisk merværdi** sammenlignet med kemoterapi vurderet på effektmålet *behandlingsophør grundet bivirkninger*. Evidensens kvalitet er lav.

Progressionsfri overlevelse (vigtig)

Progressionsfri overlevelse (PFS) anvendes til vurdering af sygdomsprogression og er et relevant og ofte benyttet effektmål i onkologiske studier. Fagudvalget vurderer, at et lægemiddel, der medfører en median forlængelse af PFS med mindst 3 måneder, har en positiv klinisk merværdi på dette effektmål.

Tabel 13: Vurdering af klinisk merværdi: Progressionsfri overlevelse

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
Absolutte forskelle	3 måneder		1,0 måned
Relative forskelle	Stor merværdi	UL < 0,75	
	Vigtig merværdi	UL < 0,90	
	Lille merværdi	UL < 1,00	HR: 0,68 [0,47;0,98]
	Ingen merværdi	UL > 1,0	
	Negativ merværdi	LL > 1,00	
Evidensens kvalitet	Lav		

LL: nedre konfidensgrænse

UL: øvre konfidensgrænse

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen.

Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering

Den mediane PFS var 5,3 måneder for patienter behandlet med kemoterapi (n = 99) og 6,3 måneder for patienter, som blev behandlet med pembrolizumab i kombination med kemoterapi (n = 95). Der var en forskel i median PFS på 1,0 måneder til fordel for kombinationsbehandlingen. Der er ikke noget konfidensinterval på den absolutte forskel, da der ikke findes veletablerede metoder til beregning af konfidensintervaller omkring forskelle i medianer. Den fundne forskel er mindre end den angivne mindste klinisk relevante forskel, hvorfor fagudvalget vurderer, der er ingen klinisk merværdi på den absolutte forskel i PFS. Da medianerne for PFS er kortere end studiets mediane opfølgningstid (og medianerne for OS), er de usikkerheder som blev beskrevet under effektmålet overlevelse ikke til stede i helt så høj grad for PFS.

For de relative forskelle angiver ansøger en HR på 0,68 [0,47;0,98]. Dette svarer til en lille klinisk merværdi.

Der er ikke overensstemmelse mellem den absolutte og den relative forskel på dette effektmål. Fagudvalget lægger i sin samlede vurdering vægt på, at den absolutte forskel på de to populationer ikke overstiger den prædefinerede mindste klinisk relevante forskel. Derfor vurderer fagudvalget, at der på baggrund af det eksisterende datagrundlag, hvor den samlede opfølgningstid er ret kort, ikke er en klinisk merværdi på effektmålet.

Samlet vurderer fagudvalget, at pembrolizumab i kombination med kemoterapi har en **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med pembrolizumab som monoterapi vurderet på effektmålet. Evidensens kvalitet er lav.

Alvorlige uønskede hændelser grad 3-4 (vigtig)

Forekomst af SAEs grad 3-4 er et udtryk for alvorlig toksicitet af lægemidlet [12]. Fagudvalget anser grad 3-4 SAEs som et vigtigt effektmål og vurderer, at lægemidlet har en negativ klinisk merværdi på dette effektmål, hvis det medfører alvorlige bivirkninger hos mere end 5 % af patienterne i forhold til placebo.

Tablet 8: Vurdering af klinisk merværdi: Uønskede hændelser grad 3-4

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
Absolutte forskelle	5 % ARR		-1,6 procentpoint
Relative forskelle	Stor merværdi	UL < 0,75	
	Vigtig merværdi	UL < 0,90	
	Lille merværdi	UL < 1,00	
	Ingen merværdi	UL > 1,0	RR: 1,02 [0,91;1,16]
	Negativ merværdi	LL > 1,00	
Evidensens kvalitet	Lav		

LL: nedre konfidensgrænse

UL: øvre konfidensgrænse

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen.

Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering

Data for dette effektmål er angivet for ITT populationen. Fagudvalget accepterer dette, da PD-L1-ekspression ikke forventes at påvirke alvorlige bivirkninger.

Ansøger har indleveret data på SAEs grad 3-5, hvilket inkluderer fatal toksicitet af lægemidlet. Fagudvalget accepterer at anvende disse data, da det er et meget lille antal patienter som oplever fatale bivirkninger, hvorfor disse ikke får væsentlig indflydelse på kvantitative analyser.

For den absolutte forskel gælder det, at i KEYNOTE-407 oplevede 69,8 % af patienterne behandlet med pembrolizumab + kemoterapi en alvorlig uønsket hændelse, og 68,2 % af patienterne behandlet med kemoterapi oplevede en alvorlig hændelse. Dette giver en absolut forskel på 1,6 % til fordel for kemoterapi. Fagudvalget vurderer her, at der ikke er nogen klinisk merværdi for den absolutte effektforskel.

Risikorationen for alvorlige bivirkninger er 1,02 [0,91;1,14]. Fagudvalget vurderer, at dette svarer til ingen klinisk merværdi.

Fagudvalget har også foretaget en kvalitativ vurdering af de uønskede hændelser. Der ses en højere frekvens af immunrelaterede uønskede hændelser hos patienter som fik kombinationsbehandlingen. Kun få patienter fik alvorlige immunrelaterede SAEs, og få af disse førte til behandlingsophør. Fagudvalget vurderer, at de uønskede hændelser beskrevet i studiet generelt er velkendte og håndterbare.

Samlet vurderer fagudvalget, at pembrolizumab i kombination med kemoterapi har **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med kemoterapi vurderet på effektmålet *SAEs grad 3-4*. Evidensens kvalitet er lav. Fagudvalget gør opmærksom på, at vurderingen er baseret på data for af SAEs grad 3-5.

Livskvalitet (vigtig)

Livskvalitet kan for NSCLC patienter måles med flere forskellige instrumenter. De to mest velegnede instrumenter er her nævnt i prioriteret rækkefølge: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30) eller det sygdomsspecifikke EORTC QLQ-Lung Cancer 13 (EORTC QLQ-LC13) [13–16]. Ansøger har indsendt data baseret på EORTC QLQ-C30.

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. Den mindste klinisk relevante forskel baserer sig på en lille ændring defineret som 5-10 point på den globale skala. Fagudvalget har defineret den mindste klinisk relevante forskel som 10 point, da dette vil overstige grænsen for en lille ændring.

Tablet 9: Vurdering af klinisk merværdi: Livskvalitet

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Resultater
Absolutte forskelle	10 point	4,85 point [1,4;8,3]
Evidensens kvalitet	Lav	

LL: nedre konfidensgrænse

UL: øvre konfidensgrænse

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen.

Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering

Data for dette effektmål er angivet for ITT populationen. Fagudvalget accepterer dette, da PD-L1-ekspression ikke forventes at påvirke dette effektmål.

Ansøger angiver effektmålet som ændring fra baseline til uge 18 på den globale skala på EORTC QLQ-C30. For den absolutte forskel ses en forskel på 4,85 [1,4;8,3], hvilket er mindre end den angivne mindste klinisk relevante forskel. Fagudvalget vurderer, at der er ingen klinisk merværdi på den absolutte forskel.

Der er ikke angivet en relativ forskel.

Samlet vurderer fagudvalget, at pembrolizumab i kombination med kemoterapi har en **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med pembrolizumab som monoterapi vurderet på effektmålet livskvalitet

Objektiv responsrate (vigtig)

Objektiv responsrate (ORR) (defineret som partielt eller komplet respons) anvendes til belysning af behandlingsrespons. Fagudvalget vurderer, at tumorreduktion medfører en periode med forbedring eller ingen forværring af symptomer. Fagudvalget vurderer derfor, at responsraten er et vigtigt effektmål. Fagudvalget finder, at den mindste klinisk relevante forskel er en ARR på 5 % på en etårig tidshorisont.

Tabel 14: Vurdering af klinisk merværdi: Objektiv responsrate

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
Absolutte forskelle	5 % ARR		22,8 procentpoint
Relative forskelle	Stor merværdi	LL > 1,33	
	Vigtig merværdi	LL > 1,11	RR: 1,56 [1,17;2,07]
	Lille merværdi	LL > 1,00	
	Ingen merværdi	LL < 1,00 og UL > 1,0	
	Negativ merværdi	UL < 1,0	
Evidensens kvalitet	Lav		

LL: nedre konfidensgrænse

UL: øvre konfidensgrænse

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen.

Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Tabellen benytter væsentlighedskriterier for positive effektmål.

ORR var 40,4 % måneder for patienter behandlet med kemoterapi (n = 99) og 63,2 % for patienter, som blev behandlet med pembrolizumab i kombination med kemoterapi (n = 95). Det giver en forskel på 22,8 %. Den fundne forskel er markant større end den angivne mindste klinisk relevante forskel, hvorfor fagudvalget vurderer, at der er en betydelig klinisk merværdi på den absolutte forskel i ORR.

For de relative forskelle angiver ansøger en HR på 1,56 [1,17;2,07]. Dette svarer til en vigtig klinisk merværdi, når man anvender Medicinrådets væsentlighedskriterier for positive effektmål.

Samlet vurderer fagudvalget, at pembrolizumab i kombination med kemoterapi har en **vigtig klinisk merværdi** sammenlignet med kemoterapi vurderet på effektmålet ORR. Evidensens kvalitet er lav.

9.3.3 Evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet for klinisk spørgsmål 3 er samlet **lav**, da begge kritiske effektmål har denne vurdering. Der er nedgraderet for 'inconsistency' (komparative analyser er udført på baggrund af ét studie), for 'imprecision' ved effektmålene OS, PFS og ORR og for 'indirectness' ved effektmålet *behandlingsophør grundet bivirkninger, alvorlige uønskede hændelser og livskvalitet*. Nærmere overvejelser angående evidensens kvalitet kan ses i bilag 2.

9.3.4 Konklusion for patienter med PD-L1 < 1 %

Fagudvalget vurderer, at pembrolizumab i kombination med platinbaseret kemoterapi til planocellulær ikke-småcellet lungekræft med PD-L1-ekspression < 1 % giver en **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med platinbaseret kemoterapi. Evidensens kvalitet er lav.

Den samlede kategorisering af det kliniske spørgsmål er baseret på gennemgangen af de enkelte effektmål, som er opsummeret i nedenstående tabel.

Table 15: Samlet vurdering af klinisk merværdi – klinisk spørgsmål 3

Effektmål	Vigtighed	Merværdi	Evidensens kvalitet
Overlevelse	Kritisk	Lille	Lav
Behandlingsophør grundet bivirkninger	Kritisk	Negativ	Lav
Progressionsfri overlevelse	Vigtig	Ingen	Lav
Alvorlige uønskede hændelser grad 3-4	Vigtig	Ingen	Lav
Livskvalitet	Vigtig	Ingen	Lav
Objektiv responsrate	Vigtig	Vigtig	Lav
Samlet		Ingen	Lav

Fagudvalget lægger i sin samlede vurdering vægt på, at der var en lille klinisk merværdi på det kritiske effektmål overlevelse, men at denne er forbundet med stor usikkerhed grundet data med kort opfølgningstid. Der var ingen klinisk merværdi for det vigtige effektmål PFS. Da der var en negativ merværdi på det kritiske effektmål behandlingsophør grundet bivirkninger og ingen merværdi på alvorlige uønskede hændelser og livskvalitet, kan den vigtige kliniske merværdi på effektmålet objektiv responsrate ikke trække den samlede kategorisering op fra ingen klinisk merværdi.

Fagudvalget gør opmærksom på, at data har en meget kort median opfølgningstid (7,8 måneder), hvilket medfører stor usikkerhed i vurderingen af både overlevelse og sikkerhed.

10 Andre overvejelser

Fagudvalget ønskede en kvantitativ opgørelse for de patienter, som krydsede over fra kemoterapi i første linje til immunterapi i anden linje. Ansøger har indsendt en narrativ opgørelse. Det er væsentligt at bemærke, at den mediane opfølgningstid i studiet var 7,8 måneder, hvilket er for kort tid til at vurdere to behandlingslinjer. På dette tidspunkt havde 140 patienter i kemoterapiarmen oplevet progression, og 75 af disse fik efterfølgende behandling med pembrolizumab.

I et appendiks har ansøger indsendt en analyse, som estimerer behandlingseffekten på overlevelse, hvis overkrydsning ikke havde været tilladt.

Fagudvalget vægter ikke denne analyse i vurderingen, og kan på det indsendte grundlag ikke konkludere noget om sammenligningen mellem kombinationsbehandlingen og kemoterapi versus immunterapi som andenlinjebehandling.

Fagudvalget bemærker, at vurderingerne i denne rapport er konservative grundet et datagrundlag forbundet med usikkerheder forårsaget af censurering, små PD-L1-subpopulationer samt kort opfølgningstid. Fagudvalget er interesseret i at se på data med længere opfølgningstid, når disse er publiceret, da fagudvalget vurderer tendensen er en positiv effekt af kombinationsbehandlingen. Fagudvalget vurderer, at data tyder på, at der er en konsistent gevinst på effektmålet overlevelse i alle subgrupper for kombinationsbehandlingen, men at denne på det nuværende datagrundlag ikke kan vurderes, om den er højere end den prædefinerede mindste klinisk relevante forskel. På den ene subgruppe, hvor der blev observeret en forskel i overlevelse større end den mindste klinisk relevante forskel (patienter med PD-L1-ekspression < 1 %) angiver EPAR'en at relevante konklusioner er svære at foretage på baggrund af det indleverede datagrundlag [18].

11 Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

Fagudvalget vurderer, at pembrolizumab i kombination med platinbaseret kemoterapi til planocellulær ikke-småcellet lungekræft giver:

- **ikkedokumenterbar klinisk merværdi** hos patienter med PD-L1-ekspression ≥ 50 % sammenlignet med pembrolizumab monoterapi. Evidensens kvalitet kan ikke defineres.
- **ingen klinisk merværdi** hos patienter med PD-L1-ekspression ≥ 1 % og < 50 % sammenlignet med platinbaseret kemoterapi. Evidensens kvalitet er lav.
- **ingen klinisk merværdi** hos patienter med PD-L1-ekspression < 1 % sammenlignet med platinbaseret kemoterapi. Evidensens kvalitet er lav.

12 Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

Medicinrådet vurderer, at pembrolizumab i kombination med platinbaseret kemoterapi til planocellulær ikke-småcellet lungekræft giver:

- **ikkedokumenterbar klinisk merværdi** hos patienter med PD-L1-ekspression ≥ 50 % sammenlignet med pembrolizumab monoterapi. Evidensens kvalitet kan ikke defineres.
- **ingen klinisk merværdi** hos patienter med PD-L1-ekspression ≥ 1 % og < 50 % sammenlignet med platinbaseret kemoterapi. Evidensens kvalitet er lav.
- **ingen klinisk merværdi** hos patienter med PD-L1-ekspression < 1 % sammenlignet med platinbaseret kemoterapi. Evidensens kvalitet er lav.

13 Relation til eksisterende behandlingsvejledning

Medicinrådet har besluttet at udarbejde en fælles regional behandlingsvejledning for terapiområdet NSCLC. Her vil man bl.a. tage stilling til, hvilken plads pembrolizumab i kombination med kemoterapi har i forhold til andre lægemidler til behandling af sygdommen. Indtil da vurderer fagudvalget, at patienter med PD-L1-ekspression over 50 % bør behandles med pembrolizumab monoterapi fremfor kombinationsbehandlingen. For patienter med PD-L1-ekspression under 50 % har pembrolizumab i kombination med kemoterapi ikke en klinisk merværdi sammenlignet med nuværende standardbehandling.

I arbejdet med revision af terapiområdet vil fagudvalget tage højde for de konklusioner, som en tværregional arbejdsgruppe vedrørende identifikation af patienter til immunterapi ved hjælp af biomarkør er nået frem til.

14 Referencer

1. Rasmussen TR. Dansk Lunge Cancer Register årsrapport, 2017. 2017;(december):1–150. Tilgængelig fra: <http://lungecancer.dk/documents/BC7459E4-7836-4242-980A-17FEEDD5B219.pdf>
2. 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>
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.* 2016;27(July):V1–27.
4. American Joint Committee On Cancer. Lung Cancer Staging. *Am Jt Comm Lung Cancer Staging.* 2009;1–2.
5. Dansk Lunge Cancer Gruppe & Dansk Lunge Cancer Register. Årsrapport. Copenhagen; 2016.
6. 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>
7. Dansk Lunge Cancer Gruppe & Dansk Lunge Cancer Register. Dansk Lunge Cancer Register årsrapport. Copenhagen; 2016. s. 1–164.
8. Dansk Onkologisk Lungecancer Gruppe (DOLG). Referenceprogram 2017. Kapitel 4 - NSCLC stadie IV. 2018.
9. 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.
10. 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.
11. Martin Reck, M.D., Ph.D., Delvys Rodríguez-Abreu, M.D., Andrew G. Robinson, M.D., Rina Hui, M.B., B.S., Ph.D., Tibor Csósz, M.D., Andrea Fülöp, M.D., Maya Gottfried, M.D., Nir Peled, M.D., Ph.D., Ali Tafreshi MD, Sinead Cuffe, M.D., Mary O’Brien, M.D., Suman Rao, M.D., Katsuyuki Hotta, M.D., Ph.D., Melanie A. Leiby, Ph.D., Gregory M. Lubiniecki, M.D., Yue Shentu, Ph.D., Reshma Rangwala, M.D., Ph.D., and Julie R. Brahmer M. Pembrolizumab versus Chemoterapy for PD-L1 positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2016;375(19):1823–33.
12. (U.S. Department of Health and Human Services). Common Terminology Criterria for Advers Events v4.0 (CTCAE). National Cancer Institute Cancer Therapy Evaluation Program; 2010. s. 1–194.
13. European Organisation for Research and Treatment of Cancer. EORTC QLQ-LC13 scoring manual. s. 1–2.
14. 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.* 1993;85(5):365–76.
15. 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.
16. Bergman B, Aaronson NK, Ahmedzai S, Kaasa S, Sullivan M. The EORTC QLQ-LC13: a modular supplement to the EORTC core quality of life questionnaire (QLQ-C30) for use in lung cancer clinical trials. *Eur J Cancer.* 1994;30(5):635–42.
17. 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.* 1993;85(5):365–76.

18. EMA. EPAR keytruda [internet]. 2019. Tilgængelig fra: [file:///C:/Users/JSK/OneDrive - Danske Regioner/Desktop/keytruda-h-c-3820-ii-0060-epar-assessment-report-variation_en.pdf](file:///C:/Users/JSK/OneDrive%20-%20Danske%20Regioner/Desktop/keytruda-h-c-3820-ii-0060-epar-assessment-report-variation_en.pdf)
19. 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>

15 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende lungekræft

Formand	Indstillet af
Christa Haugaard Nyhus Overlæge	Lægevidenskabelige Selskaber
Medlemmer	Udpeget af
<i>Udpegning i gang</i>	Region Nordjylland
Halla Skuladottir Overlæge, dr.med.	Region Midtjylland
Stefan Starup Jeppesen Overlæge, ph.d.	Region Syddanmark
Jeanette Haar Ehlers Overlæge	Region Sjælland
Lotte Engell-Nørregård Afdelingslæge, ph.d.	Region Hovedstaden
Henrik Hager Overlæge	Inviteret af formanden
Nille Behrendt Overlæge	Dansk Patologiselskab
Peder Fabricius Overlæge	Dansk Selskab for Lungemedicin
Nina Hannover Bjarnason Overlæge, dr.med.	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Annie Lorenzen Farmaceut	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
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
Sekretariatets arbejdsgruppe: Jane Skov (projekt- og metodeansvarlig) Hjalte Holm Andersen (projektdeltager) Charlotte Wulff Johansen (fagudvalgs koordinator) Tenna Bekker (teamleder)

16 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	19. juni 2019	Godkendt af Medicinrådet.

17 Bilag 2: GRADE-evidensprofiler

17.1 Cochrane Risk of Bias

Risk of bias for KEYNOTE-407 [19] er vurderet med *The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias*. Vurderingen af *risk of bias* er således gældende for klinisk spørgsmål 2 og 3. Idet der kun foreligger en naiv sammenstilling af KEYNOTE-407 og KEYNOTE-024 til besvarelse af klinisk spørgsmål 1 kan der ikke foretages en *risk of bias* vurdering.

Bias	Vurdering	Begrundelse
Random sequence generation (Selection bias)	Lav risiko for bias	<p>“In this double-blind trial, randomization was performed with the use of an interactive voice response and integrated Web-response system.”</p> <p>“Randomization was stratified according to PD-L1 tumor proportion score ($\geq 1\%$ vs. $< 1\%$; tumor proportion score is the percentage of tumor cells with membranous PD-L1 staining, with $< 1\%$ indicating PD-L1-negative), choice of taxane (paclitaxel vs. nab-paclitaxel), and geographic region of enrollment (East Asia vs. the rest of the world)”</p> <p>“Subjects will be assigned randomly in a 1:1 ratio to pembrolizumab and chemotherapy or saline placebo and chemotherapy, respectively”</p> <p>Kommentar: studiet anvendte randomisering opnået via et <i>Interactive Voice Response System (IVRS)/Interactive Web Response System (IWRS)</i>.</p>
Allocation concealment (Selection bias)	Lav risiko for bias	<p>“Treatment allocation/randomization will occur centrally using an interactive voice response system / integrated web response system (IVRS/IWRS).”</p> <p>Kommentar: studiet anvendte et centraliseret system til randomisering.</p>
Blinding of participants and personnel (Performance bias)	Lav risiko for bias	<p>“This is a double-blinded trial; therefore, the subject, the investigator and Sponsor personnel or delegate(s) who are involved in the treatment administration or clinical evaluation of the subjects are unaware of the group assignments”</p> <p>Kommentar: studiet er dobbeltblindet. En ublinded farmaceut klargjorde administrationerne.</p>
Blinding of outcome assessment (Detection bias)	Lav risiko for bias	<p>“Progression-free-survival (PFS) is defined as the time from randomization to the first documented disease progression per RECIST 1.1 based on blinded independent central imaging vendor review or death due to any cause, whichever occurs first.”</p> <p>“In the event that unblinding has occurred, the circumstances around the unblinding (e.g., date, reason and person performing the unblinding) must be documented promptly, and the Sponsor Clinical Director notified as soon as possible. Only the principal investigator or delegate and the respective subject's code should be unblinded. Trial site personnel and Sponsor personnel directly associated with the conduct of the trial should not be unblinded.”</p> <p>Kommentar: de to primære endepunkter er PFS og OS. PFS evalueres i centralt uafhængigt review. Der er redegjort for retningslinjer omkring tilfælde af 'unblinding'.</p>
Incomplete outcome data (Attrition bias)	Lav risiko for bias	<p>“The first sensitivity analysis is the same as the primary analysis except that it censors at the last disease assessment without PD when PD or death is documented after more than one missed disease assessment. The second sensitivity analysis is the same as the primary analysis except that it considers discontinuation of treatment or initiation of an anticancer treatment subsequent to discontinuation of study-specified treatments, whichever occurs later, to be a PD event for subjects without documented PD or death”</p> <p>Kommentar: der foretages følsomhedsanalyser for 'attrition' på PFS.</p>
Selective reporting (Reporting bias)	Lav risiko for bias	Kommentar: studiets protokol er publiceret, og alle studiets præspecificerede effektmål af interesse er blevet rapporteret som beskrevet i protokollen.
Other bias	Lav risiko for bias	Kommentar: Ingen anden risiko for bias identificeret.
Dele af risk of bias evalueringen er foretaget på baggrund af den publicerede studieprotokol.		

17.2 GRADE-evaluering af evidenskvaliteten til vurdering af den kliniske merværdi af pembrolizumab i kombination med kemoterapi

17.2.1 Klinisk spørgsmål 1 (population: patienter med PD-L1 \geq 50 %)

Idet der kun foreligger en naiv sammenstilling af KEYNOTE-407 og KEYNOTE-024 til besvarelse af klinisk spørgsmål 1 er der ikke foretaget en GRADE vurdering.

17.2.2 Klinisk spørgsmål 2 (population: patienter med PD-L1 \geq 1 % og $<$ 50 %)

Der er foretaget en GRADE vurdering af KEYNOTE-407 til besvarelse af klinisk spørgsmål 2.

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	pembrolizumab in combination with chemotherapy	Chemotherapy	Relative (95% CI)	Absolute risk reduction		
Overall survival (assessed with: Hazard ratio and ARR at year 1)												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^b	none	65.9%	50.0%	HR 0.57 (0.36 to 0.90)	15.9%	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
AE-associated discontinuations: ITT population (assessed with: Risk ratio)												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	serious ^c	not serious	none	13.3%	6.4%	RR 2.07 (1.21 to 3.55)	6.9%	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Progression free survival (assessed with: Hazard ratio and ARR at year 1)												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^b	none	37%	10%	HR 0.56 (0.39 to 0.80)	27%	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
Adverse events grade 3-5: ITT population (assessed with: Risk ratio)												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	serious ^c	not serious	none	69.8%	68.2%	RR 1.02 (0.91 to 1.14)	-1.6%	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
EORTC QLQ-C30 Improvement rate: ITT population (assessed with: Continuous scale (0-100))												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	serious ^c	not serious	none	278	281	-	Mean increase 4.85 (1.4 to 8.3)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
Objective response rate (assessed with: Risk ratio)												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^b	none	49.5%	41.3%	RR 1.18 (0.88 to 1.59)	8.2%	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT

: Confidence interval; HR: Hazard Ratio; RR: Risk ratio

Explanations

a. Relying on a single study

b. Wide confidence intervals. Reduced sample size of PD-L1 subgroup is non-compliant with 'optimal information size' requirements.

c. Results do not derive from the prespecified PD-L1 subgroup

17.2.3 Klinisk spørgsmål 3 (population: patienter med PD-L1 < 1 %)

Der er foretaget en GRADE vurdering af KEYNOTE-407 til besvarelse af klinisk spørgsmål 3.

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	pembrolizumab in combination with chemotherapy	Chemotherapy	Relative (95% CI)	Absolute risk reduction		
Overall survival (assessed with: Hazard ratio and ARR at year 1)												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^b	none	64.2%	43.3%	HR 0.61 (0.38 to 0.98)	20.9%	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
AE-associated discontinuations: ITT population (assessed with: Risk ratio)												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	serious ^c	not serious	none	13.3%	6.4%	RR 2.07 (1.21 to 3.55)	6.9%	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Progression free survival (assessed with: Hazard ratio and ARR at year 1)												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^b	none	25%	18%	HR 0.68 (0.47 to 0.98)	7%	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
Adverse events grade 3-5: ITT population (assessed with: Risk ratio)												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	serious ^c	not serious	none	69.8%	68.2%	RR 1.02 (0.91 to 1.14)	-1.6%	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
EORTC QLQ-C30 Improvement rate: ITT population (assessed with: Continuous scale (0-100))												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	serious ^c	not serious	none	278	281	-	Mean increase 4.85 (1.4 to 8.3)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
Objective response rate (assessed with: Risk ratio)												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^b	none	63.2%	40.4%	RR 1.56 (1.17 to 2.07)	22.8%	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio; RR: Risk ratio

Explanations

a. Relying on a single study

b. Wide confidence intervals. Reduced sample size of PD-L1 subgroup is non-compliant with 'optimal information size' requirements.

c. Results do not derive from the prespecified PD-L1 subgroup