

Tillæg til Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til førstelinjebehandling af uhelbredelig ikke- småcellet lungekræft

*Anvendelse og klinisk sammenlignings-
grundlag vedrørende lægemidler til patienter
med uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft
og PD-L1-ekspression ≥ 50 %*

Beh



Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

Medicinrådet udarbejder fælles regionale behandlingsvejledninger. Behandlingsvejledningerne indeholder vurderinger af, hvilke lægemidler der er mest hensigtsmæssige at behandle patienter med inden for et terapiområde. De danner dermed grundlag for ensartet høj kvalitet for behandling af patienter på tværs af sygehuse og regioner. Medicinrådet angiver kliniske rækkefølger af de inkluderede lægemidler på baggrund af en redegørelse for evidensen for klinisk effekt og sikkerhed.

Om Medicinrådets behandlingsvejledning

I *Medicinrådets behandlingsvejledning* er datagrundlaget og analyserne, der danner baggrund for Medicinrådets kliniske rækkefølge af lægemidler, beskrevet. Medicinrådet tager i analyserne udgangspunkt i den tidligere udarbejdede protokol. I behandlingsvejledningen tager Medicinrådet stilling til, om der er klinisk betydende forskelle mellem lægemidlerne, eller om to eller flere af disse kan ligestilles.

Medicinrådets behandlingsvejledning danner baggrund for Medicinrådets lægemiddelrekommandation til regionerne.

Se *Metodehåndbog for Medicinrådets vurdering af flere lægemidler inden for samme terapiområde* for yderligere information. Du finder denne på Medicinrådets hjemmeside under siden Metoder.

Fremkommer der nye og væsentlige oplysninger af betydning for behandlingsvejledningens indhold, kan Medicinrådet tage den op til fornyet behandling. Det samme gælder, hvis der er begået væsentlige fejl i forbindelse med sagsbehandlingen.

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	15. december 2021
------------------	-------------------

Dokumentnummer	130982
----------------	--------

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

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

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 15. december 2021



Indholdsfortegnelse

1.	Baggrund	4
2.	Anvendelse af atezolizumab og cemiplimab i relation til den eksisterende behandlingsvejledning	4
3.	Klinisk sammenligningsgrundlag	6
4.	Referencer	9
5.	Sammensætning af fagudvalg	10
6.	Versionslog	11



1. Baggrund

Dette tillæg er udarbejdet som følge af Medicinrådets direkte indplaceringer af henholdsvis atezolizumab og cemiplimab i Medicinrådets behandlingsvejledninger vedrørende førstelinjebehandling af patienter med uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft og PD-L1-ekspression $\geq 50\%$. Tillægget relaterer sig til klinisk spørgsmål 3 og 4 i [Baggrund for Medicinrådets Behandlingsvejledning vedrørende førstelinjebehandling af uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft version 1.2](#), som er:

- Er der klinisk betydende forskelle på lægemidler til behandling af patienter med ikke-planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression $\geq 50\%$?
- Er der klinisk betydende forskelle på lægemidler til behandling af patienter med planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression $\geq 50\%$?

2. Anvendelse af atezolizumab og cemiplimab i relation til den eksisterende behandlingsvejledning

Efter udarbejdelsen af Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til førstelinjebehandling af uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft har Medicinrådet vurderet, at behandling med henholdsvis atezolizumab og cemiplimab kan ligestilles med pembrolizumab til patienter med uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft og PD-L1-ekspression $\geq 50\%$. I de to direkte indplaceringer i behandlingsvejledningen, som findes [her](#), vurderer Medicinrådet, at de to lægemidler er klinisk ligeværdige og kan ligestilles med pembrolizumab, jf. tabellerne nedenfor. Tabellerne erstatter de tilsvarende tabeller i Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til førstelinjebehandling af uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft.



Tabel 2.1 Medicinrådets kliniske rækkefølge af lægemidler til patienter med ikke-planocellulær ikke-småcellet lungekræft og PD-L1-ekspression $\geq 50\%$, som er kandidater til behandling med immunterapi

	Lægemiddel	Behandlingsvarighed
Anvend til 95 % af populationen*	Atezolizumab Cemiplimab Pembrolizumab [#]	Til progression eller intolerable bivirkninger i maks. 2 år
Overvej		
Anvend ikke rutinemæssigt		
Anvend ikke	Pembrolizumab [#] i kombination med kemoterapi [§]	

*Procentsatsen beskriver den andel af populationen, der som minimum bør begynde behandling med det lægemiddel, der bliver førstevalg i rekommandationen. I angivelse af procentsats er der ikke taget højde for ressourceforbrug på de enkelte afdelinger afhængigt af doseringsinterval.

[§]Ikke anbefalet af Medicinrådet.

[#]Se Medicinrådets anbefaling [her](#) angående dosering og administrationsfrekvens af pembrolizumab.

Tabel 2.2 Medicinrådets kliniske rækkefølge af lægemidler til patienter med planocellulær ikke-småcellet lungekræft og PD-L1-ekspression $\geq 50\%$, som er kandidater til behandling med immunterapi <Population 2>

	Lægemiddel	Behandlingsvarighed
Anvend til 95 % af populationen*	Atezolizumab Cemiplimab Pembrolizumab [#]	Til progression eller intolerable bivirkninger i maks. 2 år
Overvej		
Anvend ikke rutinemæssigt		
Anvend ikke	Pembrolizumab [#] i kombination med kemoterapi [§]	

*Procentsatsen beskriver den andel af populationen, der som minimum bør begynde behandling med det lægemiddel, der bliver førstevalg i rekommandationen. I angivelse af procentsats er der ikke taget højde for ressourceforbrug på de enkelte afdelinger afhængigt af doseringsinterval.

[§]Ikke anbefalet af Medicinrådet.

[#]Se Medicinrådets anbefaling [her](#) angående dosering og administrationsfrekvens af pembrolizumab.



3. Klinisk sammenligningsgrundlag

I det kliniske sammenligningsgrundlag beskriver fagudvalget sammenligningsdosis for de ligestillede lægemidler og den relevante tidsperiode. Desuden identificeres relevante behandlingsforløbsparametre.

Der er ikke klinisk relevant forskel i effekt og bivirkninger mellem lægemidlerne cemiplimab, atezolizumab og pembrolizumab. Lægemidlerne er derfor ligestillede som behandling til patientpopulationen beskrevet i klinisk spørgsmål 3 og 4.

Medicinrådet vurderer, at der kan være patienter, for hvem ligestillingen ikke gælder på grund af f.eks. kontraindikationer, tidligere bivirkninger etc. Medicinrådet vurderer, at i gruppen af patienter, som er kandidater til behandling med immunterapi (se afsnit 7.2 i [Baggrund for Medicinrådets behandlingsvejledning](#)), vil 95 % af patienterne kunne behandles med det lægemiddel, som bliver 1. valg i rekommandationen. I procentsatsen er der ikke taget højde for ressourceforbrug på de enkelte afdelinger afhængigt af doseringsinterval.

Patientantal

Medicinrådet vurderer, at ca. 165 patienter med planocellulær histologi og PD-L1-ekspression ≥ 50 % og ca. 405 patienter med ikke-planocellulær histologi og PD-L1-ekspression ≥ 50 % er kandidater til immunterapi om året i Danmark.

Patientantallet er estimeret på baggrund af antallet af diagnosticerede patienter med lungekræft i 2020 ([Årsrapport 2019/20](#)). I alt er 3.312 patienter diagnosticeret med uhelbredelig lungekræft, og af dem udgør patienter med ikke-planocellulær histologi og planocellulær histologi henholdsvis 20 % (N=612) og 49 % (N=1622). 1/3 vurderes at have en PD-L1-ekspression ≥ 50 %, svarende til henholdsvis 220 patienter og 540 patienter, og heraf vurderer fagudvalget, at ca. 25 % ikke vil være kandidater til behandling med immunterapi.

Sammenligningsperiode

Behandlingslængden med immunterapi i monoterapi afhænger af progression eller intolerante bivirkninger, men er maks. to år. I praksis vurderes det, at få lungekræftpatienter behandles i to år, og fagudvalget vurderer, at perioden for sammenligningen fastlægges til 24 ugers behandling.

Sammenligningsperioden i det kliniske sammenligningsgrundlag på 24 uger er estimeret på baggrund af et dansk registerstudie [1], der inkluderer patienter med ikke-småcellet lungekræft og PD-L1 > 50 % (95 % af patienterne), og som er behandlet med immunterapi (primært monoterapi). I opgørelsen er median behandlingslængde på 7 behandlingsserier (dosering 2 mg/kg hver 3. uge). Herudover ses mediane behandlingslængder i de kliniske studier EMPOWER-Lung 1 (cemiplimab) og KEYNOTE-024 (pembrolizumab) på henholdsvis 9 serier (dosering 350 mg hver 3. uge) og 10,5 serier (dosering 200 mg hver 3. uge).



Sammenligningsgrundlag

Det kliniske sammenligningsgrundlag fremgår af Tabel 3.1. Sammenligningsgrundlaget er baseret på en behandlingsperiode på 24 uger (uden behandlingspause), da perioden kan sammenlignes på tværs af relevante doseringsintervaller. Følgende dosisintervaller og antal serier vil indgå i sammenligningen:

- For pembrolizumab hver 3. uge højst 8 serier eller hver 6. uge højst 4 serier. I klinikken anvendes pembrolizumab ofte hver 3. uge i en opstartsperiode af varierende længde, hvorefter intervallet skiftes til hver 6. uge. Pembrolizumab doseres efter vægt, og en gennemsnitlig patient antages at veje 72 kg (vægt antaget på baggrund af Medicinrådets tidligere sundhedsøkonomiske analyse for patienter med uhelbredelige ikke små-cellet lungekræft: [her](#)).
- For atezolizumab hver 3. uge højst 8 serier eller hver 4. uge højst 6 serier. Atezolizumab hver 2. uge (højst 12 serier) anvendes ikke i klinikken, og doseringsintervallet indgår derfor ikke i det kliniske sammenligningsgrundlag.
- For cemiplimab hver 3. uge højst 8 serier.

Tabel 3.1. Klinisk sammenligningsgrundlag ved 24 ugers behandling for en gennemsnitlig patient med uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft og PD-L1-ekspression $\geq 50\%$, som er kandidater til behandling med immunterapi

Lægemiddel	Sammenligningsdosis	Sammenligningsperiode	Mængde
Atezolizumab	1.200 mg hver 3. uge	24 uger	Behandlingsophør ved tilbagefald, toksicitet eller patientønske. Behandlingsvarighed højst 8 serier. Det svarer til 9.600 mg.
Atezolizumab	1.680 mg hver 4. uge	24 uger	Behandlingsophør ved tilbagefald, toksicitet eller patientønske. Behandlingsvarighed højst 6 serier. Det svarer til 10.080 mg.
Cemiplimab	350 mg hver 3. uge	24 uger	Behandlingsophør ved tilbagefald, toksicitet eller patientønske. Behandlingsvarighed højst 8 serier. Det svarer til 2.800 mg.



Lægemiddel	Sammenligningsdosis	Sammenligningsperiode	Mængde
Pembrolizumab	2 mg/kg hver 3. uge	24 uger	Behandlingsophør ved tilbagefald, toksicitet eller patientønske. Behandlingsvarighed højst 8 serier. For en gennemsnitlig patient på 72 kg svarer det til 1.152 mg.
Pembrolizumab	4 mg/kg hver 6. uge	24 uger	Behandlingsophør ved tilbagefald, toksicitet eller patientønske. Behandlingsvarighed højst 4 serier. For en gennemsnitlig patient på 72 kg svarer det til 1.152 mg.

Behandlingsrelaterede omkostninger

For både atezolizumab, cemiplimab og pembrolizumab er der ikke nogen fast præmedicinering, og der er ingen forskel i bivirkningshåndtering.

Behov for klinisk kontakt (mhp. opfølgning af bivirkninger) og frekvens af kontrolblodprøver er forskellig pga. intervallerne mellem doseringerne og lokale vejledninger. Denne opfølgning vil ske hver 3. uge eller hver 4. uge for atezolizumab og hver 3. uge for cemiplimab og pembrolizumab. Ved pembrolizumab kan frekvensen ændres til hver 6. uge, når behandlingen overgår til dette interval. Ved dosering af pembrolizumab hver 6. uge fra start kan der indledningsvist være behov for blodprøvekontrol og opfølgende samtale med en kliniker med henblik på at opdage eventuelle bivirkninger hver 3. uge. Derefter vil kontrolblodprøver og klinisk kontakt formentlig kunne neddrogles. Opfølgning ift. bivirkninger kan eventuelt foregå telefonisk.

Antallet af kontrolscanninger og blodprøver i forbindelse hermed antages at være uafhængig af valg af lægemiddel (pembrolizumab, atezolizumab og cemiplimab) og vil derfor ikke indgå i omkostningsanalysen.

Tabel 3.2. Fagudvalgets vurdering af forskelle i behandlingsforløb for de ligestillede lægemidler

Lægemiddel	Sammenligningsdosis	Vurdering af forskelle i behandlingsforløb
Atezolizumab	1.200 mg hver 3. uge	Infusionstid 60 minutter ved første infusion. Hvis veltolereret er infusionstid efterfølgende 30 minutter. Blodprøvekontrol hver 3. uge. Objektiv undersøgelse hver 3. uge. Efter en periode neddrogles disse.
Atezolizumab	1.680 mg hver 4. uge	Infusionstid 60 minutter ved første infusion. Hvis veltolereret er infusionstid efterfølgende 30 minutter. Blodprøvekontrol hver 4. uge. Objektiv undersøgelse hver 4. uge. Efter en periode neddrogles disse.



Lægemiddel	Sammenligningsdosis	Vurdering af forskelle i behandlingsforløb
Cemiplimab	350 mg hver 3. uge	Infusionstid 30 minutter. Blodprøvekontrol hver 3. uge. Objektiv undersøgelse hver 3. uge. Efter en periode kan det formentlig neddroesles.
Pembrolizumab	2 mg/kg hver 3. uge	Infusionstid 30 minutter. Blodprøvekontrol hver 3. uge. Objektive undersøgelser hver 3. uge. Efter en periode neddroesles dette.
Pembrolizumab	4 mg/kg hver 6. uge	Infusionstid 30 minutter. Blodprøvekontrol hver 3. eller 6. uge. Objektiv undersøgelse hver 6. uge. Efter en periode neddroesles disse.

Medicinrådet vil udarbejde en omkostningsanalyse, som inkluderer de behandlingsrelaterede omkostninger/ressourcer ved behandling med atezolizumab, cemiplimab og pembrolizumab hos patienter med uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft og PD-L1-ekspression $\geq 50\%$. I denne bliver der også taget højde for den estimerede gennemsnitlige behandlingslængde i Tabel 3.1. Omkostningsanalysen offentliggøres forud for udbud, og den efterfølgende lægemiddelrekommandation vil være baseret på omkostningsanalysen og lægemiddelpriiserne.

4. Referencer

1. Mouritzen MT, Carus A, Ladekarl M, Meldgaard P, Nielsen AWM, Livbjerg A, et al. Nationwide survival benefit after implementation of first-line immunotherapy for patients with advanced nscl—real world efficacy. *Cancers (Basel)*. 2021;13(19):1–13.



5. Sammensætning af fagudvalg

Medicinrådets fagudvalg vedrørende lungekræft

Sammensætning af fagudvalg	
Formand	Indstillet af
Halla Skuladottir <i>Overlæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber
Medlemmer	Udpeget af
Anja Pagh <i>Afdelingslæge</i>	Region Nordjylland
Hjørdis Hjalting Schmidt <i>Afdelingslæge</i>	Region Midtjylland
Lotte Holm Land <i>Afdelingslæge</i>	Region Syddanmark
Jeanette Haar Ehlers <i>Overlæge</i>	Region Sjælland
Svetlana Borissova <i>Afdelingslæge</i>	Region Hovedstaden
Annie Lorenzen <i>Klinisk farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Nina Hannover Bjarnason <i>Overlæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Amal Durakovic <i>Overlæge</i>	Dansk Lungemedicinsk Selskab
Morten Hiul Suppli <i>Afdelingslæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Onkologi
Nille Behrendt <i>Overlæge</i>	Dansk Patologiselskab
Marianne Cumberland <i>Sygeplejerske</i>	Dansk Sygepleje Selskab
Johnny Volf Jørgensen <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
Finn Klausen <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter



6. Versionslog

Versionslog		
Version	Dato	Ændring
1.0	15. december 2021	Godkendt af Medicinrådet.

Medicinrådets sekretariat

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

+ 45 70 10 36 00

medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk