

Baggrund for Medicinrådets
anbefaling vedrørende
pembrolizumab i kombination
med kemoterapi til
førstelinjebehandling af
uhelbredelig ikke-planocellulær
ikke-småcellet lungekræft med
PD-L1-ekspression < 1 %

Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

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

Om baggrunden for Medicinrådets anbefaling

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

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

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

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

Godkendt af Medicinrådet 21. oktober 2020

Dokumentnummer 89522

Versionsnummer 1.0

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

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

www.medicinraadet.dk

Sprog: dansk

Format: pdf

Indhold

1	Anbefaling vedrørende pembrolizumab i kombination med kemoterapi til førstelinjebehandling af uhelbredelig ikke-planocellulær ikke-småcellet lungekræft med PD-L1-ekspression < 1 %	3
2	Værdi for patienterne	3
3	Omkostninger for sundhedsvæsenet	4
4	Alvorlighed	4
5	Anbefalingen betyder.....	4
6	Sagsbehandlingstid	4
7	Kontaktinformation til Medicinrådet	4
8	Versionslog	5
9	Bilag.....	6

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

Medicinrådet anbefaler pembrolizumab i kombination med kemoterapi til patienter med uhelbredelig ikke-planocellulær ikke-småcellet lungekræft og PD-L1-ekspression < 1 %

Vi anbefaler pembrolizumab i kombination med kemoterapi, fordi

- det samlede set har moderat merværdi. Det betyder, at det er noget bedre for patienterne end platinbaseret kemoterapi, som man bruger i dag.
- Medicinrådet lægger vægt på, at patienter, som i det kliniske studie blev behandlet med kombinationsbehandlingen, i gennemsnit levede 7 måneder længere, end patienter, som fik platinbaseret kemoterapi.
- Samtidig vil omkostningerne til lægemidlet set i forhold til effekten af behandlingen af den enkelte patient være rimelige.

I samråd med fagudvalget opfordrer Medicinrådet til, at der i regi af danske faglige selskaber systematisk indsamles relevante effektdata for patienter med ikke-planocellulær ikke-småcellet lungekræft med PD-L1-ekspression < 1 %, der sættes i behandling med pembrolizumab i kombination med kemoterapi. Efter to års dataindsamling vil Medicinrådet tage stilling til, om anbefalingen fortsat skal gælde.

Desuden ønsker Medicinrådet, at nye data fra relevante kliniske studier præsenteres løbende for Rådet. Rådet kan vælge at tage stilling til anbefalingen igen på baggrund af nye studiedata.

Denne anbefaling erstatter Medicinrådets tidligere anbefaling fra april 2019 vedr. samme lægemiddel til samme subpopulation.

2 Værdi for patienterne

Medicinrådet vurderer, at pembrolizumab i kombination med kemoterapi til uhelbredelig ikke-planocellulær ikke-småcellet lungekræft med PD-L1-ekspression < 1% samlet giver en **moderat merværdi** sammenlignet med platinbaseret kemoterapi.

Medicinrådet lægger vægt på, at pembrolizumab i kombination med kemoterapi giver en forlængelse i overlevelse på i gennemsnit 7 måneder, og at flere patienter er i live efter 18 måneder.

Kombinationsbehandlingen kan medføre flere bivirkninger end kemoterapi alene, men bivirkningerne er velkendte og håndterbare. På grund af risikoen for bivirkninger er det vigtigt at udvælge patienterne nøje, så kombinationsbehandlingen ikke gives til patienter i dårlig almen tilstand eller til patienter med flere andre sygdomme.

Kvaliteten af de data, der er for sammenligningen af pembrolizumab i kombination med kemoterapi med kemoterapi, er lav. Det betyder, at nye studier med moderat sandsynlighed kan ændre konklusionen.

Læs mere i Medicinrådets vurdering af klinisk værdi og den bagvedliggende protokol (bilag 4 og bilag 6).

Høringen har ikke givet anledning til ændringer i vurderingen af lægemidlet (se ansøgers høringssvar i bilag 3)

3 Omkostninger for sundhedsvæsenet

Medicinrådet vurderer, at omkostningerne for sundhedsvæsenet er rimelige.

I officielle priser vil det koste ca. 483.000 kr. mere over en 20-årig tidshorizont at behandle én patient med pembrolizumab i kombination med platinbaseret kemoterapi end den nuværende standardbehandling. Da ca. 200 patienter kan blive behandlet, vil det samlet koste ca. 95,4 mio. kr. om året.

Lægemiddelfirmaet har dog givet en fortrolig rabat, og derfor er de reelle tal lavere. Læs mere i densundhedsøkonomiske afrapportering (bilag 1).

4 Alvorlighed

Medicinrådet har taget højde for alvorligheden af sygdommen og symptomerne i vurderingen af behandlingens værdi for patienterne.

5 Anbefalingen betyder

Anbefalingen betyder, at Medicinrådet råder regionerne til at bruge pembrolizumab i kombination med kemoterapi til patienter med uhelbredelig ikke-planocellulær ikke-småcellet lungekræft, men ikke nødvendigvis som førstevalg til alle patienter. Regionerne er ikke forpligtet til at følge Medicinrådets anbefaling.

Kombinationsbehandlingen er allerede vurderet i Medicinrådets behandlingsvejledning og kommer til at indgå i en opdateret version af Medicinrådets lægemiddelrekommandation for førstelinjebehandling af uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft.

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

6 Sagsbehandlingstid

Medicinrådet har brugt 22 uger på arbejdet med pembrolizumab i kombination med kemoterapi til førstelinjebehandling af patienter med uhelbredelig ikke-planocellulær ikke-småcellet lungekræft og PD-L1-ekspression < 1 %. Sagen har været i udvidet clock-stop mellem den 23. september og den 21. oktober 2020.

7 Kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets sekretariat

Dampfærgevej 27-29, 3. th.

2100 København Ø

+ 45 70 10 36 00

medicinraadet@medicinraadet.dk

8 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	21. oktober 2020	Godkendt af Medicinrådet.

9 Bilag

- 1) Medicinrådets sundhedsøkonomiske afrapportering vedr. pembrolizumab i kombination med kemoterapi, version 1.0
- 2) Forhandlingsnotat fra Amgros vedr. pembrolizumab i kombination med kemoterapi
- 3) Hørings svar fra ansøger inkl. evt. efterfølgende dialog vedr. lægemidlets værdi
- 4) Medicinrådets vurdering vedr. pembrolizumab i kombination med kemoterapi, version 1.0
- 5) Ansøgers endelige ansøgning inkl. det tekniske dokument
- 6) Medicinrådets protokol for vurdering vedr. pembrolizumab i kombination med kemoterapi, version 1.0

Sundhedsøkonomisk afrapportering

Pembrolizumab

*Ikke-planocellulær ikke-småcellet
lungekræft med PD-L1-ekspression < 1 %*



Indholdsfortegnelse

Opsummering.....	4
Liste over forkortelser	6
1. Baggrund for den sundhedsøkonomiske analyse	7
1.1 Patientpopulation.....	7
1.1.1 Komparator	8
1.2 Problemstilling	8
2. Vurdering af den sundhedsøkonomiske analyse	9
2.1 Antagelser og forudsætninger for model	9
2.1.1 Modelbeskrivelse	9
2.1.2 Analyseperspektiv	12
2.2 Omkostninger.....	13
2.2.1 Lægemedelomkostninger.....	13
2.2.2 Hospitalsomkostninger.....	14
2.2.3 Bivirkningsomkostninger	15
2.2.4 Efterfølgende behandling.....	16
2.2.5 Patientomkostninger	17
2.3 Følsomhedsanalyser	18
2.4 Opsummering af basisantagelser	19
3. Resultater	21
3.1 Resultatet af sekretariatets hovedanalyse	21
3.1.1 Resultatet af sekretariatets følsomhedsanalyser	21
4. Budgetkonsekvenser.....	23
4.1 Ansøgers estimat af patientantal og markedsandel	23
4.2 Sekretariatets budgetkonsekvensanalyse	24
5. Diskussion	26
5.1 Usikkerheder	26
6. Referencer.....	27
7. Bilag	28
7.1 Resultatet af ansøgers hovedanalyse	28
7.2 Ansøgers budgetkonsekvensanalyse	28



Dokumentets formål

Dette dokument indeholder en beskrivelse af den sundhedsøkonomiske analyse, som ligger til grund for ansøgningen af pembrolizumab i kombination med platinbaseret kemoterapi til behandling af ikke-planocellulær ikke-småcellet lungekræft med PD-L1-ekspression < 1 % samt en gennemgang af ansøgers modelantagelser til den sundhedsøkonomiske model. Sekretariatet vil kommentere på ansøgers modelantagelser under afsnittene benævnt ”*Sekretariatets vurdering*”. Her vil sekretariatets vurdering fremgå sammen med eventuelle ændrede modelantagelser og begrundelser herfor. Afsnit 2.4 indeholder en tabel, der opsummerer både ansøgers og sekretariatets modelantagelser med det formål tydeligt at vise, hvordan sekretariatets sundhedsøkonomiske analyse afviger fra ansøgers sundhedsøkonomiske analyse. Resultatafsnittet baserer sig på sekretariatets modelantagelser og sundhedsøkonomiske analyse.

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

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 23. september 2020



Opsummering

Baggrund

Pembrolizumab i kombination med kemoterapi (herefter omtalt som pembrolizumab komb.) indiceret til førstelinjebehandling af patienter med uhelbredelig ikke-planocellulær ikke-småcellet lungekræft med PD-L1-ekspression < 1 %. Sekretariatets vurdering tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af MSD (Merck, Sharp and Dohme).

Analyse

Den sundhedsøkonomiske analyse estimerer de inkrementelle omkostninger pr. patient ved behandling med vægtbaseret pembrolizumab komb. over en tidshorisont på 20 år. Pembrolizumab komb. sammenlignes med platinbaseret kemoterapi som førstelinjebehandling til patienter med PD-L1-ekspression < 1 %.

Inkrementelle omkostninger og budgetkonsekvenser

I det scenarie, sekretariatet mener er mest sandsynligt, er de inkrementelle omkostninger for pembrolizumab komb. ca. [REDACTED] DKK sammenlignet med platinbaseret kemoterapi over en tidshorisont på 20 år. Hvis analysen udføres med AIP, bliver de inkrementelle omkostninger til sammenligning ca. 483.000 DKK pr. patient.

Sekretariatet vurderer, at budgetkonsekvenserne for regionerne ved anbefaling af pembrolizumab komb. som standardbehandling vil være ca. [REDACTED] DKK i år 5 ved en antagelse om 200 patienter. Hvis analysen udføres med AIP, er budgetkonsekvenser ca. 95,4 mio. DKK i år 5. Der er dog stor usikkerhed omkring patientantallet, og de reelle budgetkonsekvenser kan både være højere eller lavere.

Konklusion

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



Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato 23. september 2020

Ikrafttrædelsesdato 23. september 2020

Dokumentnummer 70848

Versionsnummer 1.0

Arbejdsgruppe Christian Graves Beck, Camilla Nybo Holmberg



Liste over forkortelser

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



1. Baggrund for den sundhedsøkonomiske analyse

MSD (herefter omtalt som ansøger) er markedsføringstilladelsesindehaver af pembrolizumab og har den 22. april 2020 indsendt en ansøgning til Medicinrådet om anbefaling af pembrolizumab som standardbehandling på danske hospitaler af den nævnte indikation. Der er tale om en revurdering på baggrund af nye publicerede data. Medicinrådet anbefalede ikke lægemidlet til denne indikation på mødet i april 2019. Som et led i denne ansøgning vurderer Medicinrådets sekretariat, på vegne af Medicinrådet, den sundhedsøkonomiske analyse, ansøger har indsendt. Denne rapport er sekretariatets vurdering af den fremsendte sundhedsøkonomiske analyse (herefter omtalt som analysen).

1.1 Patientpopulation

Omtrent 4.600 danskere diagnosticeres årligt med lungekræft, og dermed er lungekræft en af de hyppigst forekommende kræftsygdomme i Danmark [1,2]. Af de diagnosticerede har ca. 85-90 % ikke-småcellet lungekræft (NSCLC) [3]. Ikke-småcellet lungekræft inddeles i planocellulære og ikke-planocellulær tumorer. Fagudvalget estimerer, at ca. 25 % af patienterne har planocellulære tumorer, og ca. 75 % har ikke-planocellulære tumorer. Langt de fleste ikke-planocellulære tumorer er såkaldte adenokarcinomer.

Patienter med PD-L1-ekspression $< 1\%$ udgør ca. 1/3 af patienter med uhelbredelig ikke-planocellulær NSCLC. Fagudvalget vurderer, at kun patienter i performance status (PS) 0-1 kan komme i betragtning til behandling med pembrolizumab i kombination med kemoterapi. Derudover kan patienter, som modtager højdosis prednisolon behandling, patienter med alvorlige autoimmune sygdomme, samt patienter med andre relevante kliniske kontraindikationer, ikke modtage kombinationsbehandlingen.

Fagudvalget har tidligere estimeret, at populationen af patienter med uhelbredelig ikke-planocellulær NSCLC med PD-L1-ekspression $< 1\%$ udgør ca. 350 patienter om året. I Medicinrådets protokol vurderede fagudvalget, at omkring 250 patienter vil være kandidater til behandlingen. I vurderingen af lægemidlet har fagudvalget lagt stor vægt på, at behandlingen kun bør tilbydes patienter, som er i lige så god almentilstand som patienterne, der indgik i det kliniske studie. Derfor vurderer fagudvalget, at det snarere er omkring 200 patienter, der vil være kandidater til behandling med pembrolizumab i kombination med platinbaseret kemoterapi. De resterende patienter vil enten være i PS 2 eller højere, eller have kontraindikationer.



1.1.1 Komparator

Medicinerådet har defineret platinbaseret kemoterapi som komparator til pembrolizumab i kombination med platinbaseret kemoterapi, se Tabel 1.

Tabel 1: Definerede populationer og komparatorer.

Population	Komparator
Voksne patienter med uhelbredelig ikke-planocellulær NSCLC, PD-L1-ekspression < 1 % og uden ALK-translokation eller aktiverende EGFR-mutation.	Platinbaseret kemoterapi

1.2 Problemstilling

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

Medicinerådet har vurderet den kliniske merværdi af pembrolizumab komb. som vedligeholdelsesbehandling og specificeret følgende kliniske spørgsmål:

Klinisk spørgsmål 1:

Hvilken værdi har pembrolizumab i kombination med platinbaseret kemoterapi sammenlignet med platinbaseret kemoterapi for patienter med PD-L1-ekspression < 1 %?



2. Vurdering af den sundhedsøkonomiske analyse

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

2.1 Antagelser og forudsætninger for model

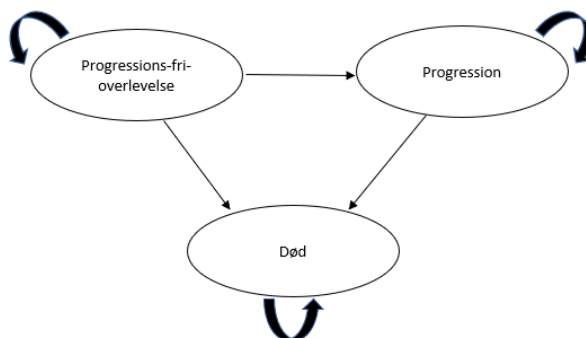
Den sundhedsøkonomiske model har til formål at estimere de inkrementelle omkostninger ved 1. linjebehandling af uhelbredelig ikke-planocellulær NSCLC med PD-L1-ekspresion < 1 .

Sammenligningen mellem pembrolizumab komb. og platinbaseret kemoterapi er lavet på baggrund af et klinisk studie, KN189 [4]. KN189-studiet er et randomiseret, dobbeltblindet fase III-studie, der direkte sammenligner pembrolizumab komb. overfor platinbaseret kemoterapi for patienter med uhelbredelig ikke-planocellulær NSCLC med PD-L1-ekspresion < 1 .

2.1.1 Modelbeskrivelse

Ansøger har indleveret en *partitioned survival model*, der estimerer omkostninger baseret på den tid, patienten er i de tre stadier: progressionsfri overlevelse (PFS), progression (PD) og død. Patienterne er i PFS-stadiet, indtil de progredierer, hvorefter de er i PD-stadiet, indtil de dør, men der vil dog også være nogle patienter der går direkte fra PFS-stadiet til død af naturlige årsager. I løbet af PFS-stadiet bliver patienter behandlet med 1. linjebehandling, og behandlingsvarigheden estimeres ud fra data for ToT.

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

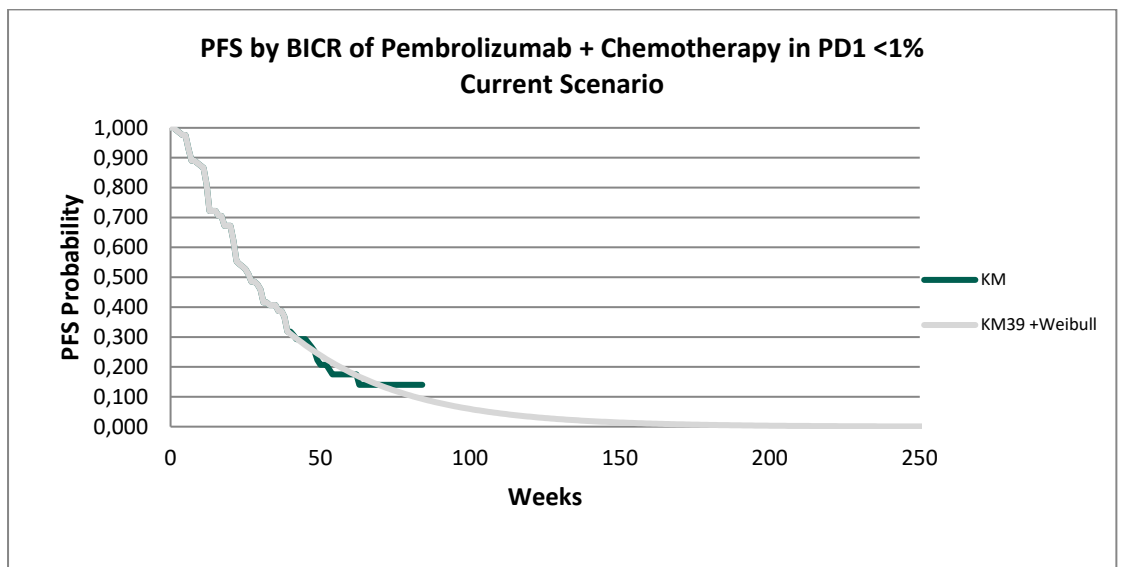


Figur 1: Beskrivelse af modelstrukturen i omkostningsanalysen.

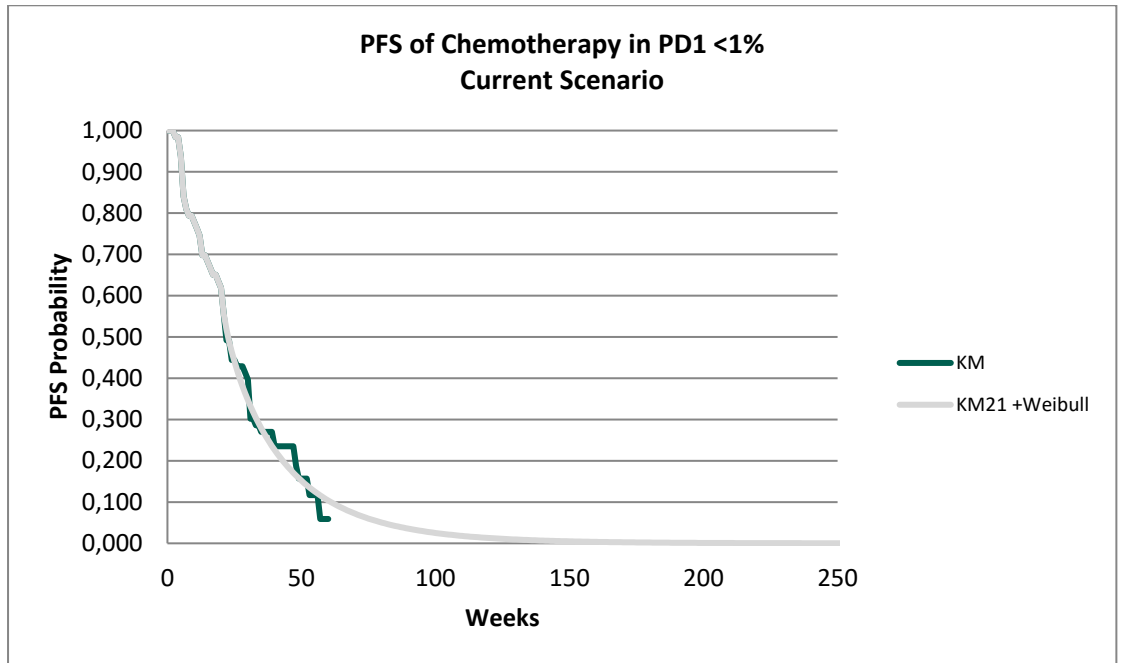


Ansøger modellerer tiden i de forskellige stadier ud fra en *piecewise modelling approach*, da ansøger både anvender Kaplan-Meier (KM)-data for PFS og OS samt ekstrapolerede data for PFS og OS. For PFS har ansøger valgt et cut-off point ved 39 uger for pembrolizumab komb., mens ansøger har valgt et cut-off point ved 21 uger for platinbaseret kemoterapi. For OS har ansøger valgt et cut-off point på 31 uger for både pembrolizumab komb. og platinbaseret kemoterapi.

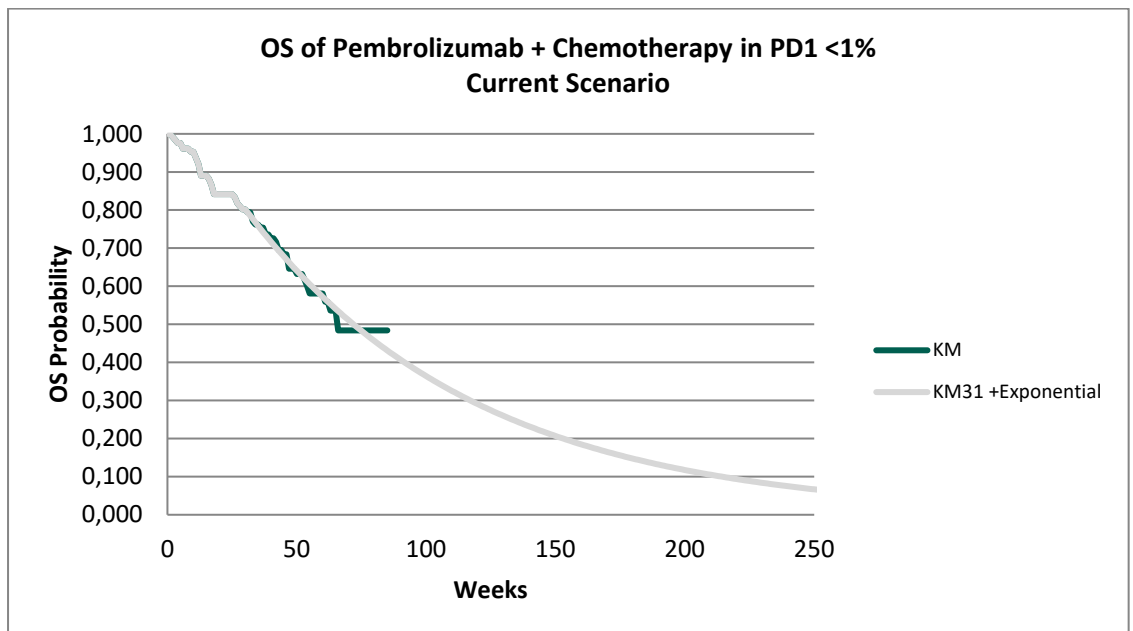
Ansøger har anvendt en Weibull-funktion til at ekstrapolere PFS for både pembrolizumab og platinbaseret kemoterapi, se Figur 2. For OS har ansøger valgt at ekstrapolere data med en eksponentiel funktion for både pembrolizumab komb. og platinbaseret kemoterapi, se Figur 4 og Figur 5.



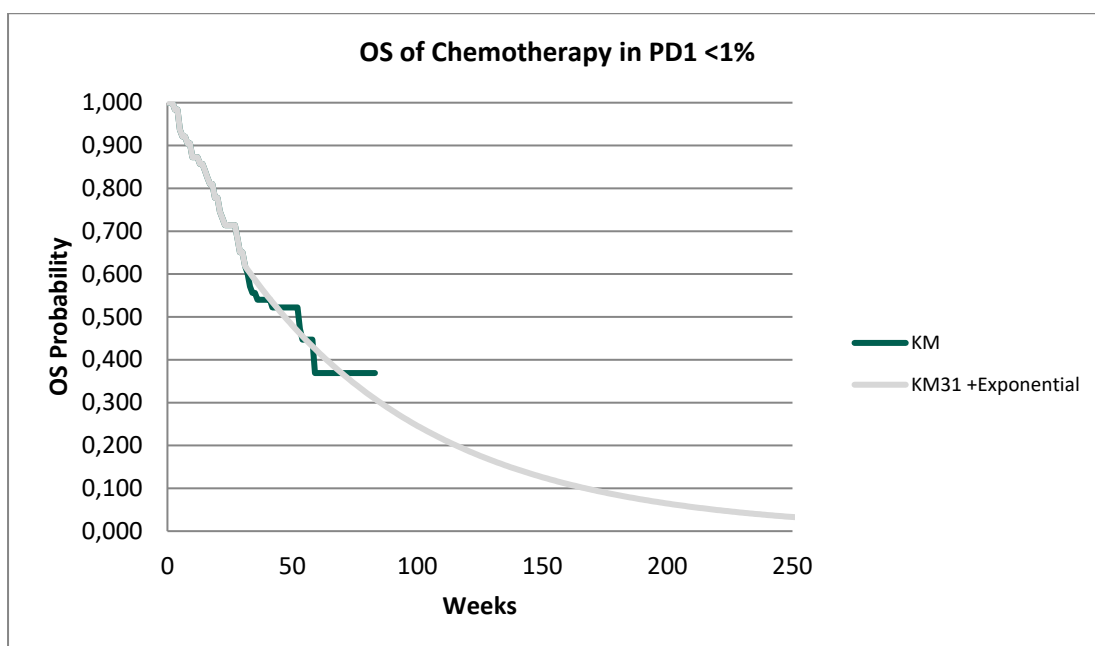
Figur 2: PFS for pembrolizumab komb.



Figur 3: PFS for platinbaseret kemoterapi.



Figur 4: OS for pembrolizumab komb.



Figur 5: OS for platinbaseret kemoterapi.

Da data for ToT er modent både for pembrolizumab komb. og for platinbaseret kemoterapi, har ansøger estimeret ToT direkte fra KM-data for ToT. Den gennemsnitlige tid i de respektive stadier er præsenteret i Tabel 2.

Tabel 2: Tid i behandling samt tid i stadierne PFS og PD ved cut-off points i uge 21 for PFS og uge 39 for PD.

Behandling	ToT [måneders]	PFS [måneders]	PD [måneders]
Pembrolizumab komb.	7,8	8,6	14,0
Platinbaseret kemoterapi	6,1	6,8	9,8

Sekretariatets vurdering

Sekretariatet accepterer ansøgers tilgang men vælger at teste robustheden af modellen ved at præsentere en følsomhedsanalyse, som anvender den gennemsnitlige PFS i studiet, KN-189 [4], i stedet for den gennemsnitlige behandlingslængde (ToT) i studiet, KN-189 [4] til at estimere den gennemsnitlige behandlingslængde. Desuden foretages en følsomhedsanalyse hvor tidshorisonten varieres.

2.1.2 Analyseperspektiv

Ansøgers omkostningsanalyse har et begrænset samfundsperspektiv og en tidshorisont på 20 år. Dette er valgt, da ansøger argumenterer for, at den gennemsnitlige behandlingslængde med pembrolizumab komb. og platinbaseret kemoterapi ligger inden for denne



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

Sekretariatets vurdering

Sekretariatet accepterer ansøgers valg.

2.2 Omkostninger

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

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

2.2.1 Lægemiddelomkostninger

De anvendte doser er hentet i de respektive produkters produktresuméer (SPC'er), se Tabel 3. Ansøger anvender følgende doser:

Pembrolizumab komb.:

Pembrolizumab 200 mg hver 3. uge.

Cisplatin 75 mg/m² hver 3. uge af 4 serier.

Pemetrexed 500 mg/m² hver 3. uge.

Platinbaseret kemoterapi:

Cisplatin 75 mg/m² hver 3. uge af 4 serier.

Pemetrexed 500 mg/m² hver 3. uge.

For lægemidler, der doseres efter kropsoverfladeareal (BSA), anvender ansøger den gennemsnitlige vægt og højde fra KN189-studiet, som giver en gennemsnitlig BSA på 1,82 m².

Tabel 3: Anvendte lægemiddelpriser, SAIP, (juni 2020).

Lægemiddel	Styrke	Mg/dosis	Pakningsstørrelse	Pris [DKK]	Kilde
Pembrolizumab	25 mg/ml	200 mg	4 ml	████████	Amgros
Cisplatin	1 mg/ml	75 mg/m ²	100 ml	██████	Amgros
Pemetrexed	500 mg	500 mg/m ²	1 htgl.	████████	Amgros



Sekretariatets vurdering

Fagudvalget vurderer, at det i det meste af landet er dansk klinisk praksis at anvende carboplatin i stedet for cisplatin. Sekretariatet erstatter derfor cisplatin med carboplatin i sekretariatets hovedanalyse. Fagudvalget vurderer desuden, at det er dansk klinisk praksis at anvende pembrolizumab vægtbaseret og ikke i fast dosis, hvorfor sekretariatet ændrer doseringen af pembrolizumab til vægtbaseret dosis samt inkluderer et lægemiddelspild på 5 %, da der som regel vil opstå spild ved vægtbaseret dosis. Sekretariatet anvender den gennemsnitlige vægt fra KN189-studiet på 72,64 kg.

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

2.2.2 Hospitalsomkostninger

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

Ansøger tager udgangspunkt i omkostninger til intravenøs infusion fra et studie omhandlende ressourceforbruget ved intravenøs og subkutan administration af Herceptin til behandling af HER2 positiv brystkræft [5], hvor ansøger benytter infusionstiderne for de respektive lægemidler. Ansøger har derudover antaget, at en sygeplejerske bruger 10 min. pr. 30. min. infusionstid til observation mm. De samlede omkostninger for administrationer kan ses i Tabel 4.

Tabel 4: Hospitalsomkostninger til administrationer i hele behandlingslængden.

	Antal administrationer	Omkostninger [DKK]
Pembrolizumab komb.	11,3	20.414
Platinbaseret kemoterapi	8,8	15.183

Ansøger antager, at patienter, som er progressionsfri, modtager en klinisk vurdering hver 3. uge og en CT-scanning hver 3. måned, mens patienter, som har oplevet progression, vil modtage både en klinisk vurdering og en CT-scanning hver 3. måned indtil 24 måneder, hvorefter frekvensen forlænges til hver 4. måned. Ansøger anvender den gennemsnitlige tid som progressionsfri og efter progression til at estimere det gennemsnitlige antal kliniske vurderinger og CT-scanninger for hver patient. Det gennemsnitlige antal ganges med de respektive DRG-takster fra 2020 for at estimere de samlede omkostninger til monitorering, se Tabel 5. Ansøger benytter 2020 DRG-taksten DRG04MA98 på 1.799 DKK som enhedsomkostning for et ambulant besøg, mens 2020 DRG-taksten DRG30PR07 på 1.862 DKK er benyttet som enhedsomkostning for en CT-scanning.



Tabel 5: Hospitalsomkostninger til monitorering i hele behandlingslængden.

	Pembrolizumab komb.		Platinbaseret kemoterapi	
	Progressionsfri	Efter progression	Progressionsfri	Efter progression
Gennemsnitligt antal kliniske vurderinger	12,41	5	9,77	4
Gennemsnitligt antal CT-scanninger	2,86	5	2,25	4
Omkostning [DKK]	27.649	18.305	21.768	14.644
Samlede omkostninger	45.954		36.412	

Sekretariatets vurdering

Fagudvalget vurderer, at det er dansk klinisk praksis at anvende carboplatin i stedet for cisplatin. Sekretariatet erstatter derfor cisplatin med carboplatin i sekretariatets hovedanalyse, hvilket resulterer i lavere administrationsomkostninger, da carboplatin kan administreres over kortere tid end cisplatin. Desuden vurderer fagudvalget, at man i dansk klinisk praksis ikke vil monitorere efter progression og derfor udlades disse omkostninger fra sekretariatets hovedanalyse – dog vil 2/3 monitoreres i 2. linjebehandling. Desuden ændres enhedsomkostninger for patienttid, sygeplejerske samt serviceassistent, så der er overensstemmelse med Medicinrådets værdisætning af enhedsomkostninger.

Sekretariatet accepterer ansøgers antagelser om hospitalsomkostninger, men vælger at erstatte cisplatin med carboplatin samt ikke at inkludere omkostninger til monitorering efter progression i sekretariatets hovedanalyse. Desuden ændres enhedsomkostninger for patienttid, sygeplejerske samt serviceassistent.

2.2.3 Bivirkningsomkostninger

Ansøger har inkluderet bivirkningsomkostninger ved behandlingsstart, da bivirkninger forekommer oftere ved behandlingsstart, se Tabel 6.

Ansøger benytter de rapporterede bivirkningsrater for hele patientpopulationen fra KN189; dog inkluderer ansøger kun bivirkning af grad 3 eller mere og inkluderer kun bivirkninger med en hyppighed over 5 %, og hvor forskellen mellem de to behandlinger er større end 2 %-point.

Ressourcerne brugt i forbindelse med de forskellige bivirkninger har ansøger baseret på 2020 DRG-takster. Ansøger har i forbindelse med ressourceforbruget ved bivirkninger



antaget, at de lægemidler, der benyttes i forbindelse med bivirkninger, ikke udgør nogen stor omkostning og har derfor valgt at ekskludere dem.

Tabel 6: Rapporterede bivirkningsfrekvenser ved behandling med pembrolizumab komb. og platinbaseret kemoterapi.

	Pembrolizu- mab komb. [%]	Platinbaseret kemoterapi [%]	Kilde
Anæmi	18,3 %	15,8 %	2020 DRG 16MA05
Diarré	5,2 %	3,0 %	2020 DRG 06MA14
Febril neutro- peni	6,9 %	2,0 %	2020 DRG 18MA04
Pneumoni	6,4 %	8,4 %	2020 DRG 04MA13

Sekretariatets vurdering

Sekretariatet accepterer ansøgers tilgang.

2.2.4 Efterfølgende behandling

Ansøger inkluderer omkostninger til efterfølgende behandling, da OS forventes at afspejle både effekten af 1. linjebehandling, men også effekten af de efterfølgende behandlinger. Som efterfølgende behandling har ansøger antaget, at patienter, som progredierer, vil modtage docetaxel som 2. linjebehandling. Ansøger anvender en dosis på 75 mg/m² hver 3. uge og anvender ligeledes den gennemsnitlige vægt og højde fra KN189-studiet, som giver en gennemsnitlig BSA på 1,82 m².

Ansøger antager, at den gennemsnitlige behandlingstid for efterfølgende behandling for patienter, der behandles med docetaxel, er 4,8 måneder for pembrolizumab komb. og 2,4 måneder for platinbaseret kemoterapi. Dette estimat er opgjort på baggrund af KN189.

Alle anvendte lægemiddelpriser til efterfølgende behandling er i SAIP, se Tabel 7.

Tabel 7: Anvendte lægemiddelpriser for efterfølgende behandling, SAIP (juni 2020).

Lægemiddel	Styrke	Mg/dosis	Pakningsstørrelse	Pris [DKK]
Docetaxel	20 mg/ml	75 mg/m ²	8 ml	■

Ansøger estimerer den årlige gennemsnitlige omkostning til administration af docetaxel på samme måde, som omkostninger til administration for 1. linjebehandling. Ansøger udregner den samlede omkostninger som den årlige andel i 2. linjebehandling ganget med den årlige omkostning, se Tabel 8.



Tabel 8: Hospitalsomkostninger til administrationer af 2. linjebehandling i hele behandlingslængden.

	Gennemsnitlig behandlingslængde [måneder]	Årlige omkostninger ved docetaxel [DKK]	Samlede omkostning til docetaxel [DKK]
Pembrolizumab komb.	4,8	21.251	6.075
Platinbaseret kemoterapi	2,4	21.251	4.189

Sekretariatets vurdering

Sekretariatet accepterer ansøgers tilgang.

2.2.5 Patientomkostninger

Patientomkostninger er estimeret på baggrund af lægemiddeladministration og monitoreringsbesøg på hospitalet og inkluderer den effektive tid på hospitalet samt transport. Ansøger anvender ligeledes en mikrobaseret tilgang til at estimere tidsomfanget. Ansøger anvender en timeomkostning på 180 kr. og transportomkostninger på 100 kr. pr. besøg. Ansøgers estimerede patienttid kan ses i Tabel 9.

Tabel 9: Ansøgers estimerede patientomkostninger i hele behandlingsperioden.

	Pembrolizumab komb.	Platinbaseret kemoterapi
Patienttid pr. administration af pembrolizumab + pemetrexed	135 min.	0 min.
Antal administrationer af pembrolizumab + pemetrexed	11,3	0
Patienttid pr. administration af pemetrexed	0 min.	105 min.
Antal administrationer af pemetrexed	0	8,8
Patienttid pr. administration af platinbaseret kemoterapi	300 min.	300 min.
Antal administrationer af platinbaseret kemoterapi	4	4
Omkostninger i alt [DKK]	9.282	7.250

Ansøger anvender samme fremgangsmåde til at udregne patientomkostninger til 2. linjebehandling. Ansøger udregner først de årlige patientomkostninger ved docetaxel og



ganger med den gennemsnitlige tid i 2. linjebehandling. Desuden tilføjer ansøger en transportomkostning på 100 kr. pr. administration. De samlede patientomkostninger ved 2. linjebehandling er præsenteret i Tabel 10.

Tabel 10: Ansøgers estimerede patientomkostninger 2. linjebehandling i hele behandlingsperioden.

	Gennemsnitlig tid i 2. linjebehandling [måneder]	Årlig omkostning [DKK]	Samlede patientomkostninger ved 2. linje [DKK]
Pembrolizumab komb.	4,8	9.820	3.982
Platinbaseret kemo-terapi	2,5	9.820	1.936

Sekretariatets vurdering

Ansøger anvender en enhedsomkostning for patienttid på 180 DKK pr. time. Denne enhedsomkostning ændrer sekretariatet til 179 DKK pr. time, jf. Medicinrådets værdisætning af enhedsomkostninger. Denne ændring vurderes at have minimal betydning for resultaterne.

Sekretariatet accepterer ansøgers tilgang, men ændrer timeomkostningen til 179 kr. i sekretariatets hovedanalyse.

2.3 Følsomhedsanalyser

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

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

Sekretariatets vurdering

Sekretariatet vælger at præsentere følsomhedsanalyserne vedr. ekskludering af omkostninger til efterfølgende behandling og patientomkostninger. I sekretariatets hovedanalyse vælger sekretariatet at tage udgangspunkt i ansøgers følsomhedsanalyse vedr. vægtbaseret dosis og lægemiddelspild. Desuden vælger sekretariatet at udføre en følsomhedsanalyse, hvor behandlingslængde er baseret på PFS i stedet for ToT samt en følsomhedsanalyse af tidshorisonten.

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

- *Ekskludering af efterfølgende behandling.*



- Ekskludering af patientomkostninger.
- Anvendelse af PFS i stedet for ToT til estimering af behandlingsslængden.
- Ændring af tidshorisonten.

2.4 Opsummering af basisantagelser

I Tabel 11 opsummeres basisantagelserne for ansøgers hovedanalyse sammenlignet med de ændringer, som sekretariatet har lavet i egen hovedanalyse.

Tabel 11: Basisantagelser for ansøgers og sekretariatets hovedanalyse.

Basisantagelser	Ansøger	Sekretariatet
Tidshorisont	20 år	20 år
Diskonteringsrate	4 %	4 %
Inkluderede omkostninger	Lægemediomkostninger Administrationsomkostninger Bivirkningsomkostninger Patient- og transportomkostninger Efterfølgende behandling	Lægemediomkostninger Administrationsomkostninger Bivirkningsomkostninger Patient- og transportomkostninger Efterfølgende behandling
Dosering	Fast dosis: 200 mg hver 3. uge	Vægtbaserede dosis: 2 mg/kg
Behandlingslinje	1. linjebehandling	1. linjebehandling
Behandlingslængder		
Intervention:	7,77 måneder	7,77 måneder
Komparator:	6,07 måneder	6,07 måneder
Parametriske overlevelsesfunktioner for TOT		
Intervention:	Ekspontiel	Ekspontiel
Komparator:	Ekspontiel	Ekspontiel
Parametriske overlevelsesfunktioner for PFS		
Intervention:	Weibull	Weibull
Komparator:	Weibull	Weibull



Parametriske overlevelsesh-
funktioner for OS

Intervention:	Eksponentiel	Eksponentiel
Komparator:	Eksponentiel	Eksponentiel

Inkludering af spild	Nej	Ja
----------------------	-----	----



3. Resultater

3.1 Resultatet af sekretariatets hovedanalyse

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

- Vægtbaseret dosis
- Inkludering af spild
- Enhedsomkostning jf. Medicinrådets værdisætning af enhedsomkostninger
- Anvendelse af carboplatin i stedet for cisplatin

Den inkrementelle omkostning pr. patient bliver ca. [REDACTED] DKK over en tidshorisont på 20 år i sekretariatets hovedanalyse. Udføres analysen med AIP bliver den inkrementelle omkostning pr. patient ca. 483.000 DKK.

Resultaterne fra sekretariatets hovedanalyse præsenteres i Tabel 12.

Tabel 12: Resultatet af sekretariatets hovedanalyse ved sammenligning med placebo, DKK, diskonterede tal.

	Pembrolizumab komb.	Platinbaseret kemoterapi	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalsomkostninger	44.676	33.966	10.709
Bivirkningsomkostninger	12.450	10.709	1.741
Efterfølgende behandling	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Patientomkostninger	6.372	4.351	2.021
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

3.1.1 Resultatet af sekretariatets følsomhedsanalyser

Ved samme antagelser som i sekretariatets hovedanalyse for meromkostninger udfører sekretariatet en følsomhedsanalyse, se Tabel 13.



Tabel 13: Resultatet af sekretariatets følsomhedsanalyse sammenlignet med hovedanalysen, DKK.

Scenarie	Inkrementelle omkostninger [DKK]
Resultatet af hovedanalysen	████████
Behandlingslængde estimeret fra PFS	████████
Ekskludering af patientomkostninger	████████
Ekskludering af efterfølgende behandling	████████
Ændring af tidshorisont til 10 år	████████
Ændring af tidshorisont til 40 år	████████



4. Budgetkonsekvenser

Budgetkonsekvenserne pr. år er baseret på antagelsen om, at pembrolizumab i kombination med platinbaseret kemoterapi vil blive anbefalet som standardbehandling. Man ser derfor på to scenarier:

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

Budgetkonsekvenserne bliver differencen mellem budgetkonsekvenserne i de to scenarier.

4.1 Ansøgers estimat af patientantal og markedsandel

Ansøger antager, at patientpopulationen udgør 250 patienter, og at pembrolizumab komb. vil opnå et markedsoptag på 50 % det første år og 80 % de efterfølgende år.

Tabel 14 viser ansøgers estimat af årlige antal patienter i budgetkonsekvenserne.

Tabel 14: Ansøgers estimat af antal nye patienter pr. år, 1. linjebehandling.

Anbefales					
	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Pembrolizumab komb.	125	200	200	200	200
Platinbaseret kemoterapi	125	50	50	50	50
Anbefales ikke					
	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Pembrolizumab komb.	0	0	0	0	0
Platinbaseret kemoterapi	250	250	250	250	250



Ansøger antager desuden, at 90 % af alle patienter vil modtage 2. linjebehandling. Ansøgers antagelse om patientantal i 2. linjebehandling er præsenteret i Tabel 15.

Tabel 15: Ansøgers estimat af antal nye patienter pr. år til 2. linjebehandling.

Anbefales					
	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Pembrolizumab komb.	113	180	180	180	180
Platinbaseret kemoterapi	113	45	45	45	45

Anbefales ikke					
	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Pembrolizumab komb.	0	0	0	0	0
Platinbaseret kemoterapi	225	225	225	225	225

Sekretariatets vurdering

Fagudvalget mener, at ansøgers estimat af patientantallet er for højt. Fagudvalget vurderer, at patientantallet udgør ca. 200 patienter om året, samt at pembrolizumab komb. vil opnå et markedsoptag på 90 % det første år og 100 % i de efterfølgende år. Desuden vurderer fagudvalget, at 2/3 af patienterne vil modtage 2. linjebehandling.

Sekretariatet accepterer ansøgers tilgang, men vælger at justere patientantallet til 200 patienter samt anvender et markedsoptag på 90 % det første år og 100 % de efterfølgende år. Derudover justeres andelen, som modtager 2. linjebehandling til 2/3.

4.2 Sekretariatets budgetkonsekvensanalyse

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

- Incidens af patienter, der vurderes at være kandidater til den pågældende indikation, er ca. 200 personer pr. år
- Markedsoptag på 90 % det første år.
- Justering af andel af patienter, som modtaget 2. linjebehandling.

Sekretariatet estimerer, at anvendelse af pembrolizumab vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5. Resultatet er præsenteret i Tabel 16.

Hvis analysen udføres med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 95,4 mio. DKK i år 5.



Tabel 16: Sekretariatets analyse af totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal.

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



5. Diskussion

Behandling med pembrolizumab komb. er forbundet med betydelige inkrementelle omkostninger sammenlignet med behandling med platinbaseret kemoterapi. De inkrementelle omkostninger er næsten udelukkende drevet af lægemiddelomkostningerne for pembrolizumab.

5.1 Usikkerheder

De inkrementelle omkostninger er drevet af lægemiddelomkostningerne, og derfor har dosis stor betydning for analysens resultat. Giver pembrolizumab vægtbaseret, reduceres de inkrementelle omkostninger betydeligt, da den samlede dosis reduceres med omkring 25 %. Yderligere omkostninger til både patienter, efterfølgende behandling og administration har kun mindre betydning for analysens resultat.

Der er stor usikkerhed omkring patientantallet, da fagudvalget vurderer, at der er omkring 200 patienter, som kan være kandidater til behandlingen, men at det reelle antal patienter, som vurderes at kunne tåle behandlingen, kan være højere eller lavere.



6. Referencer

1. Kræftens Bekæmpelse. De hyppigste kræftformer [internet]. 2018. Tilgængelig fra: <https://www.cancer.dk/hjaelp-viden/fakta-om-kræft/kraeft-i-tal/de-hyppigste-kræftformer/>
2. NORDCAN - Association of the Nordic Cancer Registries. Kræftstatistik: Nøgletal og figurer. Danmark - Lunge (inkl. luftrør) [internet]. 2017. Tilgængelig fra: <https://www-dep.iarc.fr/NORDCAN/DK/StatsFact.asp?cancer=180&country=208>
3. Novello S, Barlesi F, Califano R, Cufer T, Ekman S, Levra MG, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* [internet]. 2016;27(Supplement 5):V1–27. Tilgængelig fra: <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdw326>
4. Gadgeel S, Rodr D. rapid communications abstract Updated Analysis From KEYNOTE-189 : Pembrolizumab or Placebo Plus Pemetrexed and Platinum for Previously Untreated Metastatic Nonsquamous Non – Small-Cell Lung Cancer. 2020;38(14).
5. Sørensen J. Analyse af forskelle i ressourceforbrug og omkostninger ved intravenøs og subkutan administration af Herceptin til behandling af HER2 positiv brystkræft. *Hosp (Lond 1886)* [internet]. 2014;(978). Tilgængelig fra: http://www.sdu.dk/-/media/files/om_sdu/centre/cast/pdf_filer/mabtherarapport_januar2014+final.pdf



7. Bilag

7.1 Resultatet af ansøgers hovedanalyse

I ansøgers hovedanalyse bliver den inkrementelle omkostning pr. patient ca. [REDACTED] over en tidshorizont på 20 år. Resultaterne fra ansøgers hovedanalyse er præsenteret i Tabel 17.

Tabel 17: Resultatet af ansøgers hovedanalyse, DKK, diskonterede tal.

	Pembrolizumab komb.	Platinbaseret kemoterapi	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalsomkostninger	65.542	51.212	14.330
Bivirkningsomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Efterfølgende behandling	14.055	7.008	7.047
Patientomkostninger	9.282	7.250	2.031
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

7.2 Ansøgers budgetkonsekvensanalyse

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

Ansøgers estimerer de samlede budgetkonsekvenser til at udgøre ca. [REDACTED] DKK i år 5.



Ansøgers estimat af budgetkonsekvenserne fremgår af Tabel 18.

Tabel 18: Ansøgers hovedanalyse for totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	■	■	■	■	■
Anbefales ikke	■	■	■	■	■
Totale budget- konsekvenser	■	■	■	■	■

Medicinrådets sekretariat

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

+ 45 70 10 36 00

medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk

Amgros I/S
Dampfærgevej 22
2100 København Ø
Danmark

T +45 88713000
F +45 88713008

Medicin@amgros.dk
www.amgros.dk

Forhandlingsnotat

Dato for behandling i Medicinrådet	23.09.2020. Genbehandling
Leverandør	MSD
Lægemiddel	Keytruda, pembrolizumab
EMA-indikation	Keytruda i kombination med pemetrexed og platinbaseret kemoterapi er indiceret til førstelinjebehandling af metastatisk ikke-planocellulær NSCLC hos voksne uden EGFR- eller ALK-positive mutationer i tumorer.

Forhandlingsresultat

Amgros har følgende pris på pembrolizumab:

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

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

██

Vurdering af forhandlingsresultatet

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

Konklusion

Amgros vurderer, at prisen på pembrolizumab er acceptabel til behandling af 1. linje NSCLC, PD1 <1%.

Medicinrådet
Jane Skov

København, den 16. september 2020

Kære Jane Skov

Høringssvar fra MSD Danmark vedrørende revurdering af pembrolizumab i kombination med kemoterapi til behandling af ikke-planocellulær ikke-småcellet lungekræft med PD-L1-ekspression < 1 %

MSD Danmark takker for muligheden for at komme med bemærkninger til udkast til Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi af pembrolizumab i kombination med kemoterapi til 1L behandling af ikke-planocellulær ikke-småcellet lungekræft med PD-L1-ekspression < 1 %.

Revurderingen bygger på nye data, som er publiceret i Journal of Clinical Oncology, med henblik på efterfølgende, at kunne indgå i revurdering i Medicinrådet. Vi har i forbindelse med denne proces oplevet, at Sekretariatet har været meget professionelt og tilgængeligt, særligt i forhold til vurdering af relevansen af en revurdering.

MSD mener, at vurderingen afspejler metodebeskrivelsen. Vi ser således ingen anledning til, at der skal ændres i kategoriseringen af den kliniske merværdi. Vi bemærker særligt følgende fra fagudvalgets kliniske overvejelser:

- Fagudvalget beskriver en stor merværdi ved behandling med pembrolizumab i kombination med kemoterapi for effektmålet overlevelse, baseret på en markant længere median overlevelse og flere patienter i live efter 18 måneder
- Statistisk signifikant progressionsfri overlevelse, hvor den relative forskel afspejler en moderat merværdi og markant flere patienter uden progression efter 18 måneder ved behandling med pembrolizumab i kombination med kemoterapi.
- Der er ikke kvantitativt flere patienter, som har alvorlige bivirkninger ved kombinationsbehandlingen, og de bivirkninger, der ses, er velkendte og håndterbare.

MSD er enig i ovenstående kliniske overvejelser fra fagudvalget og vi er enige i den samlede konklusion fra fagudvalget om, at den øgede overlevelse er et markant fremskridt for en patientgruppe med dårlig prognose og kort forventet overlevelse.

Med venlig hilsen

Simon Leth
Chef for sundhedsøkonomi

Medicinrådets revurdering
af pembrolizumab i
kombination med
kemoterapi til behandling
af ikke-plancellulær ikke-
småcellet lungekræft med
PD-L1-ekspression < 1 %

Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

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

Om vurderingsrapporten

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

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

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

Godkendt af Medicinrådet 26. august 2020

Dokumentnummer 85006

Versionsnummer 1.0

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

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

www.medicinraadet.dk

Sprog: dansk

Format: pdf

Indhold

1	Medicinrådets konklusion.....	3
2	Begreber og forkortelser	4
3	Introduktion.....	5
3.1	Ikke-småcellet lungekræft.....	5
3.2	Pembrolizumab	6
3.3	Nuværende behandling	7
4	Metode	7
5	Resultater	7
5.1	Klinisk spørgsmål 1	7
5.1.1	Litteratur	8
5.1.2	Databehandling og analyse.....	8
5.1.3	Evidensens kvalitet	9
5.1.4	Effektestimater og kategorier	9
5.1.5	Fagudvalgets konklusion	16
6	Andre overvejelser	17
7	Relation til behandlingsvejledning.....	17
8	Referencer	18
9	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet.....	19
10	Versionslog	20

1 Medicinrådets konklusion

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

Medicinrådet kategoriserer lægemidlers værdi i en af følgende kategorier:

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

Samlet værdi kan ikke kategoriseres: På grund af usikkerheder omkring effektforhold er det ikke muligt at kategorisere lægemidlets samlede værdi.

Medicinrådet vurderer kvaliteten af de data, der ligger til grund for vurderingen af lægemidlet (evidensens kvalitet) i en af følgende GRADE-kategorier:

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

2 Begreber og forkortelser

AUC:	<i>Area under the Curve</i>
CI:	Konfidensinterval
DOLG:	Dansk Onkologisk Lungecancer Gruppe
EMA:	<i>European Medicines Agency</i>
EORTC– CTAE:	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
EORTC QLQ-C30:	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-life Questionnaire-Core 30</i>
EPAR:	<i>European public assessment report</i>
GRADE:	System til vurdering af evidens (<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>)
HR:	<i>Hazard Ratio</i>
IASCL:	<i>International Association for the Study of Lung Cancer</i>
ITT:	<i>Intention-to-treat</i>
MKRF:	Mindste klinisk relevante forskel
NSCLC:	Ikke-småcellet lungekræft (<i>non small-cell lung cancer</i>)
OR:	<i>Odds ratio</i>
OS:	<i>Overall survival</i>
PD-1:	<i>Programmed cell death protein 1</i>
PD-L1:	<i>Programmed death-ligand 1</i>
PFS:	<i>Progression Free Survival</i>
PS:	<i>Performance Status</i>
RR:	Relativ risiko

3 Introduktion

Formålet med Medicinrådets revurdering af pembrolizumab i kombination med kemoterapi til førstelinjebehandling af uhelbredelig ikke-planocellulær ikke-småcellet lungekræft (NSCLC) med PD-L1-ekspression $< 1\%$ er at vurdere den værdi, lægemidlet har, sammenlignet med dansk standardbehandling.

Der er tale om en revurdering på baggrund af nye data for subgruppen af patienter med PD-L1-ekspression $< 1\%$. Den samlede indikation uanset PD-L1-ekspression er vurderet af Medicinrådet, både som nyt lægemiddel og i Medicinrådets behandlingsvejledning for førstelinjebehandling af ikke-småcellet lungekræft. Behandlingen blev vurderet til tre populationer: patienter med PD-L1-ekspression $\geq 50\%$, patienter med PD-L1-ekspression $\geq 1\%$ og $< 50\%$ og patienter med PD-L1-ekspression $< 1\%$.

Medicinrådet anbefalede ikke lægemidlet til patienter med PD-L1-ekspression $< 1\%$ på mødet i april 2019. Medicinrådet vurderede, at der for denne population ikke var et rimeligt forhold mellem den kliniske effekt og omkostninger, da der ikke var en konsistent forlængelse af overlevelse og progressionsfri overlevelse ved kombinationsbehandlingen.

Revurderingen er udarbejdet, fordi Medicinrådet har modtaget en endelig ansøgning fra MSD. Vi modtog ansøgningen den 22. april 2020.

Det kliniske spørgsmål er:

Hvilken værdi har pembrolizumab i kombination med platinbaseret kemoterapi sammenlignet med platinbaseret kemoterapi for patienter med uhelbredelig ikke-planocellulær ikke-småcellet lungekræft (NSCLC) med PD-L1-ekspression $< 1\%$?

3.1 Ikke-småcellet lungekræft

Omtrent 4.600 danskere diagnosticeres årligt med lungekræft, og dermed er lungekræft en af de hyppigst forekommende kræftsygdomme i Danmark [1,2]. Af de diagnosticerede har ca. 85-90 % ikke-småcellet lungekræft (NSCLC) [3]. Ikke-småcellet lungekræft inddeles i planocellulære og ikke-planocellulære tumorer. Fagudvalget estimerer, at ca. 25 % af patienterne har planocellulære tumorer, og at ca. 75 % har ikke-planocellulære tumorer. Langt de fleste ikke-planocellulære tumorer er adenokarcinomer.

Symptomer på lungekræft kan være hoste, åndenød og smerter i brystkassen. Hvis kræften spreder sig til andre organer (f.eks. andre strukturer i brystkassen, knogler eller hjerne), kan patienterne få symptomer fra disse i form af kvalme, opkast, smerter, forvirring og kognitive problemer.

Lungekræft er inddelt i stadier afhængigt af udbredelsesgrad, jævnfør International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) Tumor, Node, Metastasis (TNM)-klassifikation for lungekræft. De epidemiologiske data i protokollen er relateret til TNM-version 7 [4], mens man i dansk klinisk praksis i dag anvender version 8. I henhold til version 7 har patienter med spredning til mediastinale lymfeknuder stadium IIIB, mens stadium IV betegner metastatisk sygdom. Disse stadier betragtes som udgangspunkt som uhelbredelig NSCLC.

I slutningen af 2015 levede knap 10.450 personer med lungekræft i Danmark, og årligt dør cirka 3.700 personer af lungekræft [2]. Den seneste årsrapport for danske patienter med lungekræft viser, at 1-årsoverlevelseshraten for patienter med lungekræft uanset stadiet i 2017 var 51,4 %, mens 5-årsoverlevelsen for patienter udredt i 2013 var 15,9 % [5]. Der er altså tale om en sygdom med en relativt dårlig prognose og kort overlevelse efter diagnosetidspunkt for størstedelen af patienterne.

Behandlingsmålet for uhelbredelig NSCLC er symptomlindring og levetidsforlængelse. Patienter med uhelbredelig NSCLC kan få forskellige typer behandling afhængig af tumorkarakteristika. Hvis tumoren har

mutationer, som en behandling kan målrettes mod (i dansk klinisk praksis drejer det sig om aktiverende Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)-mutationer samt anaplastisk lymfom kinase (ALK)-translokationer), er en såkaldt targeteret behandling første valg. Ellers vælges behandlingen ud fra, om tumor er planocellulær eller ikke-planocellulær samt mængden af overfladeproteinet Programmed-Death-Ligand 1 (kaldet PD-L1-ekspression).

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

PD-L1-ekspressionen angives som andelen af tumorceller med PD-L1-ekspression på overfladen [6]. PD-L1-ekspression indgår i EMAs indikation for flere lægemidler i kategorien *check-point inhibitor*-immunterapi og indgår i valg af behandling til patienter med uhelbredelig NSCLC i Danmark [7].

3.2 Pembrolizumab

Pembrolizumab er en *check-point inhibitor* i form af et monoklonalt, humaniseret antistof rettet mod PD-1-receptoren. Ved at blokere interaktionen mellem liganderne PD-L1 og PD-1 forhindrer lægemidlet tumorcellernes hæmning af immunresponsen. Pembrolizumab som monoterapi eller i kombination med andre lægemidler er EMA-indiceret til behandling af flere kræftsygdomme, heriblandt lungekræft, modermærkekræft, Hodgkin lymfom, blærekræft, hovedhalskræft og nyrekræft.

Kemoterapi er en samlet betegnelse for en bred vifte af lægemidler, som på forskellig vis hæmmer cellecyklus. I kombinationen med pembrolizumab til NSCLC anvendes platinbaseret kemoterapi. I Medicinrådets behandlingsvejledning og Dansk Onkologisk Lungecancer Gruppens (DOLG) referenceprogram beskrives behandlingen som cisplatin eller carboplatin sammen med vinorelbine eller pemetrexed efterfulgt af vedligeholdelsesbehandling med pemetrexed [6][7].

Pembrolizumab til ikke-planocellulær NSCLC har følgende EMA-indikation:

Keytruda i kombination med pemetrexed og platinbaseret kemoterapi er indiceret til førstelinjebehandling af metastatisk ikke-planocellulær NSCLC hos voksne uden EGFR- eller ALK-positive mutationer i tumorer.

I det følgende kaldes behandlingen ”pembrolizumab i kombination med kemoterapi” eller kombinationsbehandlingen.

Pembrolizumab kan, jf. EMA's EPAR, gives vægtbaseret eller i fast dosis. Interventionen, som er beskrevet i ansøgers endelige ansøgning, er fire serier a 200 mg pembrolizumab i kombination med pemetrexed 500 mg/m² og enten carboplatin area under the curve (AUC) 5 eller cisplatin 75 mg/m². Seriene gives med tre ugers mellemrum.

Det anbefales at fortsætte i vedligeholdelsesbehandling med pembrolizumab 200 mg i kombination med pemetrexed 500 mg/m² hver tredje uge i yderligere 31 serier eller indtil progression i sygdommen eller uacceptable bivirkninger.

Patienter med PD-L1 ekspression < 1 % udgør ca. 1/3 af patienter med uhelbredelig ikke-planocellulær NSCLC i dansk klinisk praksis [8]. I det kliniske studie indgik patienter i Performance Status (PS) 0-1, og fagudvalget vurderer, at kun patienter i Performance Status (PS) 0-1 kan komme i betragtning til behandling med pembrolizumab i kombination med kemoterapi. Derudover kan patienter, som behandles med højdosis

prednisolon, patienter med alvorlige autoimmune sygdomme samt patienter med andre relevante kliniske kontraindikationer, ikke modtage kombinationsbehandling.

Fagudvalget estimerer, at populationen af patienter med uhelbredelig ikke-planocellulær NSCLC med PD-L1-ekspression $< 1\%$ udgør ca. 350 patienter om året. Af disse vurderer fagudvalget, at omkring 200 kan være kandidater til behandling med pembrolizumab i kombination med platinbaseret kemoterapi. De resterende patienter vil f.eks. være i PS 2 eller højere eller have kontraindikationer.

3.3 Nuværende behandling

Den nuværende behandling i Danmark for patienter med ikke-planocellulær NSCLC uden ALK-translokation eller aktiverende EGFR-mutationer er baseret på PD-L1-ekspression. For patienter med PD-L1-ekspression $< 1\%$ benyttes platinbaseret kemoterapi (oftest carboplatin) i første linje. I anden linje bliver patienterne behandlet med anden kemoterapi, f.eks. docetaxel [6].

4 Metode

Medicinrådets protokol for vurdering af pembrolizumab i kombination med kemoterapi beskriver sammen med Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser, hvordan lægemidlets værdi for patienterne vurderes.

Det kliniske spørgsmål er:

Hvilken værdi har pembrolizumab i kombination med platinbaseret kemoterapi sammenlignet med platinbaseret kemoterapi for patienter med uhelbredelig ikke-planocellulær NSCLC, PD-L1-ekspression $< 1\%$?

Population

Voksne patienter med uhelbredelig ikke-planocellulær NSCLC, PD-L1-ekspression $< 1\%$ og uden ALK-translokation eller aktiverende EGFR-mutation.

Intervention

Pembrolizumab i kombination med kemoterapi, jf. afsnit 3.2.

Komparator

Pemetrexed eller vinorelbine i kombination med cisplatin eller carboplatin, efterfulgt af evt. vedligeholdelsesbehandling med pemetrexed. Dette regime er dansk standardbehandling.

Effektmål

De valgte effektmål fremgår af tabel 1.

5 Resultater

5.1 Klinisk spørgsmål 1

Hvilken værdi har pembrolizumab i kombination med platinbaseret kemoterapi sammenlignet med platinbaseret kemoterapi for patienter med uhelbredelig ikke-planocellulær NSCLC, PD-L1-ekspression $< 1\%$?

5.1.1 Litteratur

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

Ansøgningen baserer sig på de 2 artikler, der er angivet i Medicinrådets protokol:

- Gandhi L et al: Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018;378(22):2078–92. [9]
- Gadgeel et al: Updated analysis from KEYNOTE-189: pembrolizumab or placebo plus pemetrexed or platinum for previously untreated metastatic nonsquamous non-small-cell lung cancer. *Epub ahead of print, Journal of Clinical Oncology* March 2020 [10]

Desuden har ansøger inkluderet en artikel med data om livskvalitet:

- Garassino et al: Patient-reported outcomes following pembrolizumab or placebo plus pemetrexed and platinum in patients with previously untreated, metastatic, non-squamous non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-189): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020 [11]

Der er ikke publiceret en EPAR-variation, siden kombinationsbehandlingen senest blev vurderet i Medicinrådet, hvorfor EPAR for lægemidlet ikke er blevet konsulteret yderligere siden seneste vurdering [12].

Alle artiklerne rapporterer data fra KEYNOTE-189 studiet, der 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 ikke-planocellulær NSCLC uden ALK-translokation eller aktiverende EGFR-mutation. Patienterne i studiet havde ikke tidligere modtaget systemisk behandling for uhelbredelig NSCLC. Patienterne blev randomiseret 2:1 til 200 mg pembrolizumab (n = 410) eller placebo (n = 206) sammen med pemetrexed og platinbaseret kemoterapi. Randomiseringen var stratificeret på PD-L1 ekspression ($\geq 1\%$ vs. $< 1\%$).

Effektanalyser er baseret på alle randomiserede patienter (n = 616), og sikkerhedsanalyser er baseret på alle patienter, der modtog mindst én dosis af studiebehandlingen (n = 607). Der foreligger relevante subgruppeanalyser, hvor subgruppen af patienter med PD-L1-ekspression $< 1\%$ er baseret på en stratificeret subgruppe. Studiets relevante effektmål er overlevelse (OS), behandlingsophør grundet bivirkninger, progressionsfri overlevelse (PFS) og bivirkninger af grad 3-5.

Patienterne i studiet fordelte sig jævnt med ca. 1/3 i hver af de tre grupper af PD-L1-ekspression ($< 1\%$, 1-49 % og $\geq 50\%$ (for enkelte patienter kunne PD-L1-ekspression ikke evalueres)). Der var 131 (31 %) af den samlede patientpopulation, som fik kombinationsbehandlingen, der havde PD-L1-ekspression $< 1\%$, og 63 (30,6 %) af den samlede population, som fik platinbaseret kemoterapi, der havde PD-L1-ekspression $< 1\%$.

Fagudvalget har tidligere vurderet studiepopulationen [12] og fandt, at der ikke var relevante forskelle i baselinekarakteristika mellem de to studiearme.

Fagudvalget vurderede samtidig, at patientkarakteristika [12] i studiet ikke afviger væsentligt fra den danske patientpopulation af patienter med PS 0-1.

5.1.2 Databehandling og analyse

Nedenfor beskriver vi ansøgers datagrundlag, databehandling og analyse for hvert effektmål.

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

Der er data med en median opfølgningstid på 18,7 måneder.

For behandlingsophør grundet bivirkninger, grad 3-4-bivirkninger samt livskvalitet har ansøger kun opgjort data for den samlede *intention-to-treat* (ITT)-population i KEYNOTE 189. Bivirkninger og livskvalitet forventes dog ikke at være påvirket af PD-L1-ekspressionsniveauet, hvorfor fagudvalget har accepteret denne tilgang.

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

5.1.3 Evidensens kvalitet

Fagudvalget har anvendt GRADE til at foretage en systematisk og transparent vurdering af kvaliteten af evidensen, da lægemidlet blev vurderet i 2019. Fagudvalget vurderer ikke, at det har medført væsentlige ændringer i vurderingen af evidensens kvalitet, at der er publiceret data med længere opfølgningstid. I GRADE-vurderingen fra ”Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi for pembrolizumab i kombination med kemoterapi til behandling af ikke-planocellulær ikke-småcellet lungekræft”, der blev offentliggjort i januar 2019, blev evidensens kvalitet for patienter med PD-L1-ekspression < 1 % samlet set vurderet at være **lav** [12]. Der blev nedgraderet for inkonsistens (komparative analyser udført på baggrund af ét studie), for unøjagtighed ved effektmålet OS og for indirekte evidens ved effektmålet behandlingsophør grundet bivirkninger. I revurderingen er der fortsat de samme årsager til at nedgradere, hvorfor evidensens kvalitet stadig er **lav**.

5.1.4 Effektestimater og kategorier

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

Table 2. Resultater for klinisk spørgsmål 1

Effekt mål	Måleenhed (MKRF)	Vigtighed	Forskel i absolutte tal		Forskel i relative tal		Aggregeret værdi for effekt målet
			Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	
OS (overlevelse)	Median OS i antal måneder (MKRF: 3 mdr.)	Kritisk	7 mdr.	Kan ikke kategoriseres	HR: 0,52 (0,36 - 0,74)	Stor merværdi	Stor merværdi
	Rate 18 måneder (MKRF 5 %)		24 %	Kan ikke kategoriseres	Ikke tilgængelig	Kategorisering ikke mulig	
Behandlingsophør grundet uønskede hændelser*	Andel patienter (MKRF 5 %-point)	Kritisk	17,3 % (10,4 - 24,1)	Negativ værdi	RR 2,06 (1,46 - 2,89)	Negativ værdi	Negativ værdi
Progressionsfri overlevelse (PFS)	Median PFS i antal måneder (MKRF: 3 mdr.)	Vigtig	1,1 mdr.	Kan ikke kategoriseres	HR: 0,64 (0,47 - 0,89)	Moderat merværdi	Ingen dokumenteret merværdi
Bivirkninger	Andel patienter, der oplever én eller flere grad 3-4 uønskede hændelser (MKRF 5 %-point)	Vigtig	4,8 % (-3,4 - 13,0)	Kan ikke kategoriseres	RR 1,08 (0,95 - 1,24)	Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres
Livskvalitet	Gennemsnitlig ændring over tid i EORTC-QLQ-C30 (MKRF 10 point)	Vigtig	5,3 (1,1 - 9,5)	Ingen dokumenteret merværdi	Ikke tilgængelig	Kategorisering ikke mulig	Ingen dokumenteret merværdi
Samlet kategori for lægemidlets værdi		Moderat					
Kvalitet af den samlede evidens		Lav					

CI = konfidensinterval, HR = Hazard Ratio, OR = Odds Ratio, RR = relativ risiko

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

Overlevelse

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

Median OS

Punktestimatet (7 mdr.) for den absolutte effektforskel i median OS afspejler en klinisk relevant effektforskel, da den ligger over MKRF på 3 måneder. Da der ikke findes anerkendte metoder til beregning af konfidensintervaller for forskelle i medianværdier, kan væsentlighedskriterierne for absolutte effektforskelle, jf. tabel 3 i Medicinrådets metodehåndbog, ikke anvendes. Derfor kan den foreløbige værdi af pembrolizumab i kombination med kemoterapi vedr. den absolutte forskel i median OS ikke kategoriseres efter Medicinrådets metoder.

Baseret på den relative effektforskel for median OS (HR: 0,52 (0,36 – 0,74)) har pembrolizumab i kombination med kemoterapi foreløbigt en stor merværdi vedr. median OS.

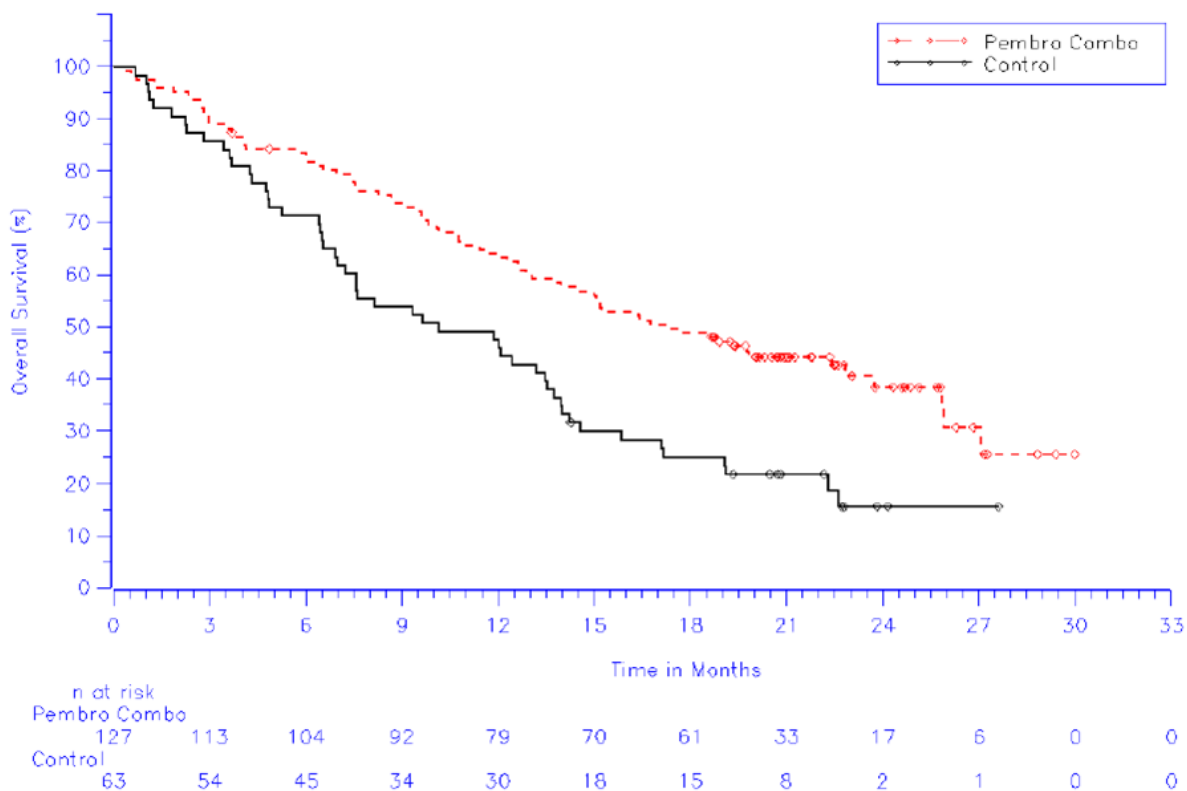
Overlevelseshastighed ved 18 måneder

I Medicinrådets protokol bad fagudvalget også om data for overlevelseshastigheden ved 18 måneder.

Overlevelseshastigheden var 49 % for patienter, som fik kombinationsbehandlingen, og 25 % for patienter, som fik platinbaseret kemoterapi. Punktestimatet (24 %) for den absolutte effektforskel i overlevelseshastighed afspejler en klinisk relevant effektforskel, da den ligger over MKRF på 5 %. Da der ikke findes anerkendte metoder til beregning af konfidensintervaller for rater aflæst fra overlevelseshastighedskurver, kan væsentlighedskriterierne for absolutte effektforskelle, jf. tabel 3 i Medicinrådets metodehåndbog, ikke anvendes. Derfor kan den foreløbige værdi af pembrolizumab i kombination med kemoterapi vedr. 18-måneders overlevelseshastighed ikke kategoriseres efter Medicinrådets metoder.

Overlevelseshastighedskurve

I ansøgers endelige ansøgning indgår en overlevelseshastighedskurve med median opfølgningstid på 18,7 måneder, som ses i figur 1 nedenfor. Overlevelseshastighedskurven stammer fra ansøgers endelige ansøgning og er modificeret fra Gadgeel et al [10]. Fagudvalget vurderer, at de to kurver adskiller sig tidligt og forbliver adskilt. Der er få censureringer indtil 18 måneder, men der er betydelige usikkerheder ved at vurdere kurverne efter 18 måneder pga. censureringer. Medicinrådets sekretariat vurderer, at data er tilstrækkeligt modne til at vurdere median OS og 18-måneders overlevelseshastighed.



Figur 1: Overlevelseskurve fra den endelige ansøgning

Samlet OS

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

Behandlingsophør grundet uønskede hændelser

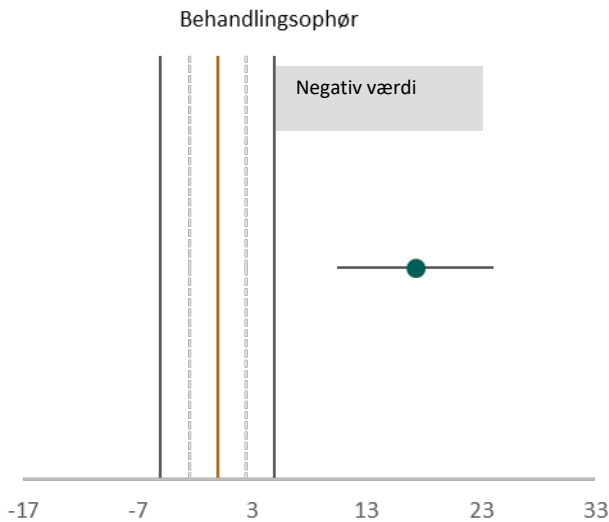
Som beskrevet i protokollen er effektmålet behandlingsophør grundet uønskede hændelser kritisk for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi fagudvalget mener, at ophør med en effektiv behandling er kritisk for patienterne.

Dette effektmål er ikke opgjort separat for patienter med PD-L1-ekspression < 1 %, men for ITT-populationen. Fagudvalget har accepteret denne tilgang, da der ikke er grund til at antage, at behandlingsophør vil afhænge af PD-L1-ekspression.

Punktestimatet på 17,3 %-point (10,4 – 24,1) for den absolutte effektforskel afspejler en negativ klinisk relevant effektforskel, da den nedre grænse for konfidensintervallet ligger over MKRF på 5 %-point. Derfor har pembrolizumab i kombination med kemoterapi foreløbigt en negativ værdi vedr. behandlingsophør grundet uønskede hændelser.

Den absolutte forskel er vist i figur 2 nedenfor.

Baseret på den relative effektforskel (RR 2,06 (1,46 – 2,89)) har pembrolizumab i kombination med kemoterapi foreløbigt en negativ værdi vedr. behandlingsophør grundet uønskede hændelser.



Figur 2: Punktestimat og 95 % konfidensinterval for den absolutte effektforskel for behandlingsophør grundet uønskede hændelser. De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til halvdelen af MKRF.

Fagudvalget gør opmærksom på, at effektmålet dækker patienter, som er ophørt med én eller flere behandlinger. Det betyder, at patienterne ikke nødvendigvis er ophørt med al effektiv behandling (de kan stadig modtage enten immunterapi eller én eller flere dele af kemoterapien), selvom de tæller med i den kvantitative vurdering på dette effektmål. Baseret på tal fra den primære publikation ophørte 27 % af patienterne med mindst én af elementerne af kombinationsbehandlingen, og kun ca. 14 % ophørte med begge behandlinger (opfølgningstid på 10,5 måneder) [9].

Desuden er den gennemsnitlige behandlingstid, som er rapporteret i det opdaterede kliniske studie [10], længere for patienter, som modtog kombinationsbehandlingen, end for patienter, som fik platinbaseret kemoterapi (9,8 mdr. vs. 6,2 mdr.). Fagudvalget betragter det som værende til fordel for kombinationsbehandlingen at behandlingstiden er længere. Fagudvalget finder således, at der er en vis usikkerhed for dette effektmål og dermed en risiko for, at den negative effekt er overestimeret.

Fagudvalget bemærker desuden, at patienter, der modtager *check-point inhibitor*-immunterapi, kan have lang tids behandlingseffekt trods behandlingsstop grundet uønskede hændelser, også selvom patienten kun har modtaget få behandlingsserier.

Pembrolizumab i kombination med kemoterapi har samlet set en **negativ værdi** vedr. behandlingsophør grundet uønskede hændelser sammenlignet med platinbaseret kemoterapi, idet både den absolutte og relative effektforskel viser, at der er tale om en negativ effekt af behandlingen. Fagudvalget bemærker, at der er usikkerheder forbundet med den kvantitative vurdering, og at den bør perspektiveres, som fagudvalget har gjort ovenfor.

Progressionsfri overlevelse

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

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

Baseret på den relative effektforskel (HR: 0,64 (0,47 – 0,89)) har pembrolizumab i kombination med kemoterapi foreløbigt en moderat merværdi vedr. median PFS.

Pembrolizumab i kombination med kemoterapi har samlet set **ingen dokumenteret merværdi** vedr. median PFS sammenlignet med platinbaseret kemoterapi, fordi et lægemiddel i henhold til Medicinrådets metoder ikke kan tildeles merværdi, hvis MKRF ikke er opnået på det absolutte punktestimat.

Fagudvalget fremhæver, at PFS i denne vurdering ikke indgår som et surrogat for OS, men er et selvstændigt effektmål, som afspejler sygdomsprogression og dermed symptombyrde. Fagudvalget har vurderet PFS-kurverne (figur 3D i Gadgeel et al [10]) og finder, at de skilles efter 5-6 måneder, hvilket indikerer, at nogle patienter i gruppen med lav PD-L1-ekspression har forbedret PFS ved kombinationsbehandlingen, men at dette ikke afspejles i medianen. Denne forskel afspejles i PFS-rater ved 12, 18 og 24 måneder, som ansøger har rapporteret i sin endelige ansøgning. Disse rater indgår ikke i den kvantitative vurdering af effektmålet, da de ikke blev efterspurgt i Medicinrådets protokol, men kan perspektivere vurderingen. Fagudvalget fremhæver her PFS-raten ved 18 måneder, som er 17 % hos patienter, som modtog kombinationsbehandlingen, og 3 % hos patienter, som fik platinbaseret kemoterapi. Det er en forskel i risikoraten på 14 %-point (intet konfidensinterval) og afspejler, at der er en større andel patienter i kombinationsbehandlingen, som ikke progredierer i løbet af 18 måneder, sammenlignet med patienter, der modtog platinbaseret kemoterapi. Fagudvalget betragter 18 måneder uden progression som meget lang tid for en patient med uhelbredelig NSCLC.

Bivirkninger

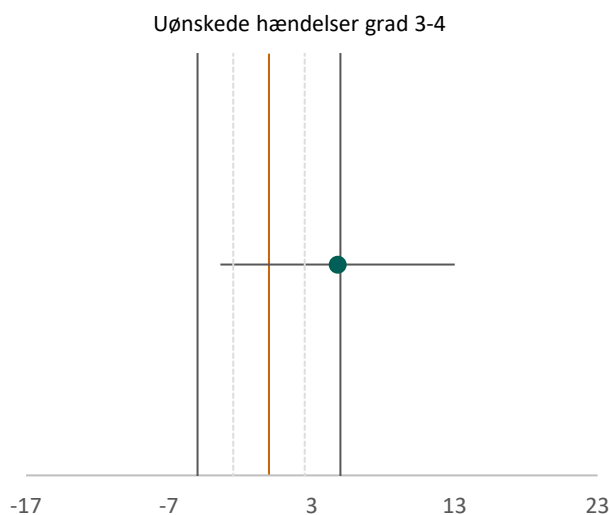
Bivirkninger skulle opgøres som andel patienter, der oplever én eller flere uønskede hændelser af grad 3-4. Som beskrevet i protokollen er effektmålet bivirkninger vigtigt for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi forekomst af uønskede hændelser af grad 3-4 er et udtryk for alvorlig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

Dette effektmål er ikke opgjort separat for patienter med PD-L1-ekspression < 1 %, men for ITT-populationen. Fagudvalget har accepteret denne tilgang, da der ikke er grund til at antage, at bivirkninger vil afhænge af PD-L1-ekspression.

Punktestimatet (4,8 %-point) for den absolutte effektforskel afspejler en klinisk relevant effektforskel, da den ligger under MKRF på 5 %-point. Den øvre grænse for konfidensintervallet ligger tættere på en negativ klinisk relevant forskel end på 0 (ingen effektforskel). Derfor kan den foreløbige værdi af pembrolizumab i kombination med kemoterapi vedr. bivirkninger ikke kategoriseres efter Medicinrådets metoder.

Den absolutte forskel er vist i figur 3 nedenfor.

Baseret på den relative effektforskel (RR 1,08 (0,95 -1,24)) kan den foreløbige merværdi af pembrolizumab i kombination med kemoterapi vedr. bivirkninger ikke kategoriseres efter Medicinrådets metoder, fordi konfidensintervallet er meget bredt, hvilket indikerer stor usikkerhed.



Figur 3: Punkttestimat og 95 % konfidensinterval for den absolutte forskel for uønskede hændelser af grad 3-4. De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til halvdelen af MKRF.

Fagudvalgets kvalitative vurdering af dette effektmål har ikke ændret sig, siden kombinationsbehandlingen sidst blev vurderet [12]. Dengang vurderede fagudvalget, at de immunrelaterede alvorlige bivirkninger var få og forventelige. Fagudvalget har siden fået mere klinisk erfaring med kombinationsbehandlingen og vurderer, at bivirkningerne er håndterbare, så længe patienterne selekteres nøje. De bør være i tilsvarende almen tilstand (PS 0-1) som patienterne i det kliniske studie og have et tilsvarende lavt niveau af komorbiditet.

I ansøgers endelige ansøgning er der også rapporteret data for uønskede hændelser, der fører til patientens død. Efter 18,7 måneders median opfølgningstid var andelen af samme størrelsesorden i begge studiearme, nemlig 7,2 % (kombinationsbehandling) og 6,9 % (platinbaseret kemoterapi).

Pembrolizumab i kombination med kemoterapi har samlet set en merværdi vedr. bivirkninger, som **ikke kan kategoriseres**, sammenlignet med komparatoren platinbaseret kemoterapi. Det skyldes, at hverken den absolutte eller relative effektforskel kan kategoriseres i henhold til Medicinrådets metoder.

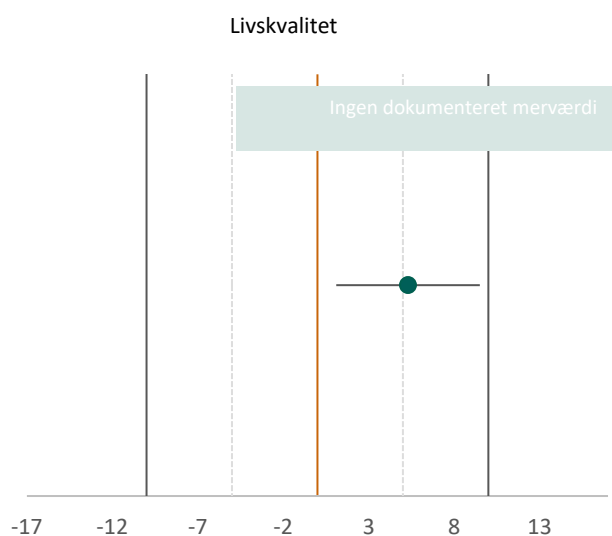
Livskvalitet

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

Dette effektmål er ikke opgjort separat for patienter med PD-L1-ekspression < 1 %, men for ITT-populationen. Fagudvalget har accepteret denne tilgang, da der ikke er grund til at antage, at bivirkninger vil afhænge af PD-L1-ekspression.

Punkttestimatet (5,3 point) for den absolutte effektforskel afspejler ikke en klinisk relevant effektforskel, da det ligger under MKRF på 10 point. Den nedre grænse for konfidensintervallet er tættere på 0 (ingen effekt) end på en negativ klinisk relevant forskel. Derfor har pembrolizumab i kombination med kemoterapi foreløbigt ingen dokumenteret merværdi vedr. livskvalitet.

Den absolutte forskel er vist i figur 4 nedenfor.



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

Der foreligger ingen data på den relative effektforskel.

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

5.1.5 Fagudvalgets konklusion

Fagudvalget vurderer, at pembrolizumab i kombination med kemoterapi til uhelbredelig ikke-planocellulær ikke-småcellet lungekræft med PD-L1-ekspression < 1% samlet giver en **moderat merværdi** sammenlignet med platinbaseret kemoterapi.

I den samlede vurdering vægter fagudvalget højt, at der var en stor merværdi for det kritiske effektmål overlevelse. Der var både en markant længere median overlevelse samt flere patienter i live efter 18 måneder ved kombinationsbehandlingen, og den relative forskel afspejlede en stor merværdi.

Den samlede kategorisering reflekterer, at der ikke var en merværdi på det vigtige effektmål PFS, hvor der kun var 1 måneds længere median PFS ved kombinationsbehandlingen, selvom den relative forskel indikerer

en positiv merværdi. Fagudvalget perspektiverede vurderingen ved at se på 18-måneders PFS-rate, hvor der var markant flere patienter uden progression efter 18 måneder ved kombinationsbehandlingen.

Fagudvalget tillægger ikke den negative værdi på det kritiske effektmål behandlingsophør stor vægt, da ca. halvdelen af patienterne, som ophørte med én behandling, forblev i behandling med de øvrige lægemidler. Da den gennemsnitlige behandlingstid var længere for kombinationsbehandlingen, er ophør ikke et alvorligt problem.

Der er ikke kvantitativt flere patienter, som har alvorlige bivirkninger ved kombinationsbehandlingen, og de bivirkninger, der ses, er velkendte og håndterbare. Da kombinationsbehandlingen er mere toksisk end platinbaseret kemoterapi, gør fagudvalget opmærksom på, at det er vigtigt at selekttere patienterne nøje, så kombinationsbehandlingen ikke gives til patienter i dårlig almen tilstand eller med høj grad af komorbiditet.

Tilsvarende er det positivt ved kombinationsbehandlingen, at der ikke var en negativ værdi på livskvalitet, selvom patienterne får kombinationsbehandling med risiko for mere toksicitet.

I en samlet vægtning finder fagudvalget, at selvom der er en stor merværdi på overlevelse, bør den samlede merværdi trækkes ned pga. manglende merværdi på median PFS og muligheden for øgede gener for patienterne ved evt. bivirkninger eller justering af behandling (evt. ophør med ét eller flere lægemidler). Den øgede overlevelse er et markant fremskridt for en patientgruppe med dårlig prognose og kort forventet overlevelse. Fagudvalget understreger, at vurderingen kun gælder patienter i god almentilstand og uden kontraindikationer.

6 Andre overvejelser

Fagudvalget ønskede en opgørelse over patienter, der krydsede over fra kontrolarmen til immunterapi i anden linje. Her har ansøger indleveret en analyse af PFS2 fra ITT-populationen fra KEYNOTE-189. PFS2 dækker tiden fra randomisering til objektivt vurderet tumorprogression på næste behandlingslinje. Fagudvalget finder ikke, at den er relevant i revurderingen af effekten hos subgruppen af patienter med PD-L1-ekspression < 1 %. Fagudvalget finder ikke, at der er datagrundlag med tilstrækkelig opfølgningstid til at lade overvejelser om efterfølgende behandling indgå i en perspektivering af kategorisering.

7 Relation til behandlingsvejledning

Fagudvalget har placeret pembrolizumab i kombination med kemoterapi i kategorien ”anvend” til patienter med ikke-planocellulær ikke-småcellet lungekræft og PD-L1-ekspression < 1 %, men da kombinationen ikke er anbefalet, indgår den ikke i lægemiddelrekommandationen. Hvis kombinationen anbefales af Medicinrådet på baggrund af revurderingen, kan den blive første valg i en lægemiddelrekommandation.

I Medicinrådets behandlingsvejledning for førstelinjebehandling af ikke-småcellet lungekræft vurderede fagudvalget, at der på det foreliggende datagrundlag ikke blev fundet klinisk betydende forskelle mellem fast dosering og vægtbaseret dosering af pembrolizumab.

Medicinrådet vurderede, at konklusionen kunne overføres til de interventioner, der omhandler pembrolizumab alene, eller i kombination med andre lægemidler. Det gælder, uanset hvilken type dosering indikationen angiver. Det gælder også interventionen og populationen i denne vurdering, og sekretariatets sundhedsøkonomiske hovedanalyse er derfor udført med en vægtbaseret dosering.

8 Referencer

1. Kræftens Bekæmpelse. De hyppigste kræftformer [internet]. 2018. Tilgængelig fra: <https://www.cancer.dk/hjaelp-viden/fakta-om-kræft/kræft-i-tal/de-hyppigste-kræftformer/>
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 7th edition. 2009;1–2. Tilgængelig fra: <http://cancerstaging.org/references-tools/quickreferences/documents/lungmedium.pdf>
5. Dansk Lunge Cancer Gruppe. Dansk Lunge Cancer Register årsrapport. 2017. s. 1–150.
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. Medicinrådet. Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til førstelinjebehandling af uhelbredelig ikke- småcellet lungekræft. :0–14.
8. Skov BG, Rørvig SB, Jensen THL, Skov T. The prevalence of programmed death ligand-1 (PD-L1) expression in non-small cell lung cancer in an unselected, consecutive population. *Mod Pathol* [internet]. 2019;1. Tilgængelig fra: <http://www.nature.com/articles/s41379-019-0339-0>
9. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* [internet]. 2018;378(22):2078–92. Tilgængelig fra: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1801005>
10. Gadgeel S. Updated analysis from KEYNOTE-189: pembrolizumab or placebo plus pemetrexed or platinum for previously untreated metastatic nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2020; epub ahead.
11. Garassino MCGSEE. Patient-reported outcomes following pembrolizumab or placebo plus pemetrexed and platinum in patients with previously untreated, metastatic, non-squamous non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-189): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled. *Lancet Oncol.* 2020;3:387–97.
12. Medicinrådet Danmark. Vurdering af pembrolizumab i kombination med kemoterapi til patienter med ikke-planocellulær ikke-småcellet lungekræft. 2019.

9 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende lungekræft

Formand	Indstillet af
Halla Skuladottir Overlæge, dr.med.	Lægevidenskabelige Selskaber
Medlemmer	Udpeget af
<i>Kan ikke opfylde Medicinrådets habilitetskrav</i>	Region Nordjylland
<i>Udpegning i gang</i>	Region Midtjylland
Stefan Starup Jeppesen Overlæge, ph.d.	Region Syddanmark
Jeanette Haar Ehlers Overlæge	Region Sjælland
Lotte Engell-Nørregård Overlæge, ph.d.	Region Hovedstaden
Nille Behrendt Overlæge	Dansk Patologiselskab
Peder Fabricius Ledende overlæge	Dansk Selskab for Lungemedicin
Nina Hannover Bjarnason Overlæge, dr.med.	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Annie Lorenzen Klinisk farmaceut	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Morten Hiul Suppli Afdelingslæge, ph.d.	Dansk Selskab for Klinisk Onkologi
<i>Ønsker ikke at udpege yderligere medlemmer</i>	Dansk Onkologisk Lungecancer Gruppe
<i>Ønsker ikke at udpege yderligere medlemmer</i>	Dansk Lunge Cancer Gruppe
Finn Klausen Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter
Lisbeth Søbæk Hansen Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter

Medicinrådets sekretariat

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

10 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	26. august 2020	Godkendt af Medicinrådet.

Ansøgning om vurdering af den kliniske
merværdi af Keytruda (pembrolizumab) i
kombination med kemoterapi til førstelinie
behandling af metastatisk ikke-planocellulær
ikke-småcellet lungecancer (NSCLC) med PD-L1
ekspression < 1%

Contents

1	Basisinformation.....	4
2	Forkortelser	6
3	Resume	7
3.1	Overvejelser vedrørende indplacering i Medicinrådets behandlingsvejledning.....	8
3.2	Biologisk rationale for behandlingseffekt af pembrolizumab i kombination med kemoterapi hos patienter med PD-L1 ekspresion <1%.....	8
4	Litteratursøgning	10
4.1	Relevante studier.....	10
4.2	Hovedkarakteristika af de inkluderede studier	11
5	Klinisk spørgsmål 1	13
5.1	Hvilken værdi har pembrolizumab i kombination med platinbaseret kemoterapi sammenlignet med platinbaseret kemoterapi for patienter med PD-L1-ekspresion < 1 %?	13
5.1.1	Præsentation af relevante studier.....	13
5.1.2	Resultater per studie	14
5.1.3	Komparative analyser	14
5.1.3a	Overlevelse (OS)	14
5.1.3b	Behandlingsophør grundet bivirkninger.....	16
5.1.3c	Progressionsfri overlevelse (PFS).....	18
5.1.3d	Grad 3-4 bivirkninger	19
5.1.3e	Kvalitativ gennemgang af grad 3-5 bivirkninger	22
5.1.3f	Livskvalitet EORTC-QLQ-C30	23
5.1.3g	Øvrige overvejelser	24
5.1.3h	Opsummering af resultater	26
5.1.4	Konklusion af de komparative analyser.....	27
6	Referencer	29
7	Appendix.....	32

General information

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

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

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

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

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

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

Checklist before submitting the application form:

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

1 Basisinformation

Table 1 Contact information

Name	Katrine Skaarup
Title	Medical Advisor
Area of responsibility	Medical Affairs
Phone	+45 2132 1197
E-mail	katrine.skaarup@merck.com
Name	Thomas Graham
Title	Sundhedsøkonom
Area of responsibility	Sundhedsøkonomi
Phone	+45 23119491
E-mail	thomas.graham4@merck.com

Table 2 Overview of the pharmaceutical

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

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

2 Forkortelser

1L: Førstelinie

2L: Andelinie

AE: Adverse event

ALK: Anaplastisk lymfom kinase

ARR: Absolut risiko reduktion

AUC: Area under the curve

CI: Konfidensinterval

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor

EMA: European Medicines Agency

EPAR: European Public Assessment Report

HR: Hazard ratio

I.v.: Intravenøst

ITT: Intention to treat

LS: Leastsquares

NSCLC: Non-small cell lung cancer

ORR: Objective response rate

OS: Overall survival

PD-1: Programmed cell death protein 1

PD-L1: Programmed death ligand 1

PFS: Progression free survival

PS: Performance score

RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors

RR: Risk ratio

SD: Standard deviation

SPC: Summary of product characteristics

TPS: Tumor proportion score

3 Resume

Keytruda (pembrolizumab) blev godkendt af Europakommissionen i september 2018 til førstelinie (1L) behandling af ikke-planocellulær metastatisk NSCLC (uden EGFR mutationer og ALK translokation) hos voksne patienter i kombination med platin-baseret kemoterapi og pemetrexed [1,2]. EMA godkendelsen er baseret på kliniske resultater fra KEYNOTE-189, som er et randomiseret, dobbelt-blindet, multicenter fase 3 studie, som har undersøgt pembrolizumab i kombination med kemoterapi overfor kemoterapi [3].

Medicinerådet anbefalede den 10. april 2019 pembrolizumab i kombination med kemoterapi som standardbehandling til 1L behandling af ikke-planocellulær NSCLC hos patienter med PD-L1 ekspression på $\geq 1\%$ og $< 50\%$ af tumorcellerne på baggrund af de kliniske resultater fra KEYNOTE-189 [4]. Pembrolizumab i kombination med kemoterapi til patienter med PD-L1 ekspression $< 1\%$ af tumorcellerne blev kategoriseret med en lille klinisk merværdi og blev ikke anbefalet som standardbehandling af Medicinerådet. Medicinerådet begrundede denne beslutning med, at der ikke var en konsistent forlængelse af både overlevelse (OS) og progressionsfri overlevelse (PFS), og overlevelsesgevinsten var lavere end for patienter med højere PD-L1 ekspression [4].

Der foreligger nu data med længere opfølgningstid fra KEYNOTE-189 (median opfølgningstid på 18.7 måneder). MSD indsender derfor nye data til revurdering af Medicinerådet, som er publiceret som fuldtekstartikel i Journal of Clinical Oncology [5]. Disse data dokumenterer den kliniske merværdi af pembrolizumab + kemoterapi til 1L behandling af ikke-planocellulær NSCLC hos patienter med PD-L1 ekspression på $< 1\%$ af tumorcellerne. De væsentligste data er opsummeret herunder:

- Forskellen i median OS for pembrolizumab + kemoterapi vs. kemoterapi er 7 måneder. Denne forskel er over dobbelt så stor som den mindste kliniske relevante forskel på 3 måneder i Medicinerådets protokol.
- Der ses en vedvarende effekt for overlevelse med en 24% absolut forskel i overlevelsesraten ved 18 måneder og 14% absolut forskel i PFS raten ved 18 måneder for pembrolizumab + kemoterapi vs. kemoterapi.
- Der ses en konsistent forbedret overlevelse, som er statistisk signifikant for både OS og PFS for pembrolizumab + kemoterapi vs. kemoterapi:
 - HR for OS er 0.52 (95% CI 0.36-0.74)
 - HR for PFS er 0.64 (95% CI 0.47-0.89)
- Der er en veldokumenteret bivirkningsprofil af pembrolizumab + kemoterapi i KEYNOTE-189. Pembrolizumab øger ikke frekvensen af alvorlige bivirkninger, når det gives i kombination med kemoterapi, og bivirkningerne er velkendte og håndterbare. Det er klinisk betydningsfuldt, at pembrolizumab + kemoterapi ikke øger andelen af patienter med alvorlige bivirkninger sammenlignet med kemoterapi, og det er til trods for, at behandlingstidslængden af pembrolizumab + kemoterapi er længere end kemoterapi i KEYNOTE-189.

De opdaterede kliniske data fra KEYNOTE-189 adresserer således på afgørende vis Medicinerådets ønske om en stærkere overlevelsesgevinst for patienter med PD-L1 ekspression $< 1\%$. Data dokumenterer en konsistent forlænget OS og PFS, som begge er statistisk signifikante for pembrolizumab + kemoterapi sammenlignet med kemoterapi. Disse data understøtter en moderat klinisk merværdi af pembrolizumab + kemoterapi som 1L behandling af ikke-planocellulær NSCLC med PD-L1 ekspression $< 1\%$, som bør føre til anbefaling som standardbehandling af Medicinerådet.

3.1 Overvejelser vedrørende indplacering i Medicinrådets behandlingsvejledning

Det fremgår af protokollen, at fagudvalget i forbindelse med denne vurdering vil udarbejde tillæg til Medicinrådets behandlingsvejledning for førstelinjebehandling af uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft. Med henblik på at muliggøre indplacering i Medicinrådets behandlingsvejledning for førstelinjebehandling af uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft, der blev godkendt af Rådet i august 2019 [6], har fagudvalget valgt at tage udgangspunkt i de samme effektmål som blev anvendt til vurdering i behandlingsvejledningen. PFS-raten ved 18 måneder er dog ikke medtaget i denne protokol til vurdering af pembrolizumab + kemoterapi. I behandlingsvejledningen indgår PFS-raten ved 12 og 18 måneder som vigtige effektmål i forhold til at vurdere, om der er merværdi i form af længerevarende behandlingseffekt. Med henblik på en ensartet vurdering og med efterfølgende mulighed for indplacering i behandlingsvejledningen, så mener MSD, at denne protokol for pembrolizumab + kemoterapi bør vurderes efter samme effektmål som er gældende i den behandlingsvejledning, der skal indplaceres i. Dette er i overensstemmelse med ORR som effektmål som både er udeladt i Medicinrådets protokol for denne revurdering af pembrolizumab + kemoterapi samt i Medicinrådets behandlingsvejledning [6].

3.2 Biologisk rationale for behandlingseffekt af pembrolizumab i kombination med kemoterapi hos patienter med PD-L1 ekspression <1%

MSD finder det relevant indledningsvist at beskrive det biologiske rationale for, at pembrolizumab er undersøgt i kombination med kemoterapi i kliniske studier i ikke-planocellulær NSCLC.

PD-L1 som biomarkør

PD-L1 ekspression på tumorceller er blevet valideret som biomarkør i KEYNOTE-001 studiet, hvor NSCLC patienter uafhængigt af PD-L1 ekspression blev randomiseret til pembrolizumab monoterapi [7]. KEYNOTE-001 studiet dokumenterede en øget responsrate og forlænget overlevelse af pembrolizumab monoterapi hos patienter med stigende PD-L1 ekspressionsniveau. Hos patienter uden PD-L1 ekspression var behandlingseffekten af pembrolizumab monoterapi begrænset, og kun få patienter oplevede respons [7]. Efterfølgende har KEYNOTE-010 og KEYNOTE-024 studierne i metastatisk NSCLC dokumenteret en signifikant overlevelsesgevinst af pembrolizumab monoterapi i PD-L1 selekterede patienter til hhv. 2L behandling (PD-L1 ekspression $\geq 1\%$ på tumorcellerne) [8] og 1L behandling af NSCLC (PD-L1 ekspression $\geq 50\%$ på tumorcellerne) [9]. Dette understreger vigtigheden af patientselektion i NSCLC baseret på PD-L1 ekspressionsniveauet.

Biologisk rationale

I ikke-planocellulær NSCLC med PD-L1 ekspression <1% viser kliniske studier en begrænset effekt af kemoterapi og ligeledes i senere studier med anti-PD-1/L1 monoterapi [8,10,11], hvorfor der er behov for en stærkere aktivering af immunsystemet for at inducere et effektivt immunrespons mod tumoren. Derfor har KEYNOTE-189 studiet undersøgt behandling med pembrolizumab i kombination med kemoterapi til 1L behandling af ikke-planocellulær NSCLC [3]. Det biologiske rationale bygger på, at både pemetrexed og platin-baseret kemoterapi har supplerende immunmodulerende effekter, som kan forstærke effekten af pembrolizumab. Kemoterapi kan dermed danne et favorabelt immunstimuleret tumormikromiljø, der virker i synergi med pembrolizumabs aktivering af T-cellerne, som herved inducerer et effektivt og forstærket immunrespons mod tumoren.

Biologisk rationale - immunstimulerende effekt af platin-baseret kemoterapi

Platin-baseret kemoterapi udøver sin primære cytotoksiske effekt ved at inducere DNA skade som forhindrer celledeling og dermed fører til celledød. Platin-baseret kemoterapi har også en række immunmodulerende effekter på immunsystemet [12-14]:

- Indirekte immunstimulering: Platin-baseret kemoterapi kan indirekte stimulere immunsystemet ved at nedregulere niveauet af regulatoriske T-celler og myeloide celler, da disse celler har en immunsupprimerende funktion i immunsystemet.
- Direkte immunstimulering: Platin-baseret kemoterapi kan direkte stimulere immunsystemet ved at inducere immunogen celledød, hvor der frigøres mange nye tumor neoantigener, som effektivt kan præsenteres for immunsystemet. Dette forstærker aktivering af tumor-specifikke T-celler, som kan infiltrere og bekæmpe tumoren.

I forbindelse med T-celle aktivering kan der ske opregulering af PD-L1 ekspresion induceret af pro-inflammatoriske molekyler, bla. interferon, som frigøres under T-celleaktivering. PD-L1 ekspresion kan også reguleres via en række oncogene transkriptionsfaktorer (feks. MYC og HIF-2 α) [15]. De indirekte og direkte immunstimulerende effekter af platin-baseret kemoterapi kan dermed regulere ekspresionen af PD-L1 i tumormikromiljøet [16,17].

Biologisk rationale - immunstimulerende effekt af pemetrexed

Pemetrexed kan ligesom platin-baseret kemoterapi inducere immunogen celledød og øge præsentationen af neoantigener til immunforsvaret. Prækliniske data indikerer, at pemetrexed har en endnu stærkere evne til at inducere immunogen celledød end platin-baseret kemoterapi og dermed stærkere immunstimulerende effekt [18]. Pemetrexed inducerer ekspresion af gener involveret i T-celle aktivering samt øger respirationen i T-celler, hvilket fører til øget aktivering og stærkere effektor funktion af de aktiverede T-celler. Derudover har pemetrexed også en aktiverende funktion på de vaskulære endothelceller via opregulering af adhæsionsmolekyler og vækstfaktorer (ICAM, VCAM og VEGF-C), hvorved T-cellerne bedre kan infiltrere tumoren [18]. Yderligere er der publiceret prækliniske data som viser, at pemetrexed øger ekspresion af PD-L1 på celleoverfladen samt inducerer udskillelse af pro-inflammatoriske cytokiner [19]. Dette studie konkluderer, at disse data underbygger det biologiske rationale for effekten af pemetrexed-baseret kemoterapi i kombination med pembrolizumab hos patienter uden PD-L1 ekspresion [19].

Biologisk rationale - behandlingseffekt af pembrolizumab i kombination med kemoterapi

Både pemetrexed og platin-baseret kemoterapi kan dermed danne et favorabelt immunstimuleret tumormikromiljø, som således virker i synergi med pembrolizumabs aktivering af T-cellerne via hæmning af PD-1/PD-L1 bindingen. Dette inducerer et effektivt og forstærket immunrespons mod tumoren.

Denne forstærkede behandlingseffekt er underbygget af de kliniske resultater i KEYNOTE-189, som netop dokumenterer, at pembrolizumab i kombination med platin-baseret kemoterapi og pemetrexed signifikant forlænger overlevelsen hos patienter med PD-L1 ekspresion <1% sammenlignet med platin-baseret kemoterapi og pemetrexed [3,5].

4 Litteratursøgning

Effekt og sikkerhed af pembrolizumab i kombination med kemoterapi sammenlignet med kemoterapi alene er undersøgt i KEYNOTE-189 studiet. Der kan derfor foretages en direkte statistisk sammenligning for subgruppen af patienter med PD-L1 ekspression <1% af tumorcellerne på baggrund af dette studie, hvorfor der ikke er foretaget en litteratursøgning i overensstemmelse med Medicinrådets protokol.

EPAR fra KEYNOTE-189 studiet er tilgængelig fra september 2018, hvor pembrolizumab + kemoterapi blev godkendt af EMA til 1L behandling af ikke-planocellulær NSCLC. Data i EPAR er baseret på interim analyse 1 fra KEYNOTE-189 med en median opfølgningstid på 10.5 måneder [1].

Siden EMA godkendelsen er der publiceret data med længere opfølgningstid i KEYNOTE-189 (median opfølgningstid på 18.7 måneder), som derfor vil blive anvendt i denne ansøgning [5].

4.1 Relevante studier

Tabel 3 Relevante studier inkluderet i ansøgningen

Reference (title, author, journal, year)	Trial name	NCT number	Dates of study (start and expected completion date)	Relevant for clinical question*
Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. Gandhi L et al. N Engl J Med 2018 [3]	KEYNOTE-189	02578680	January 15, 2016 - April 15, 2019	Klinisk spørgsmål 1
Updated Analysis From KEYNOTE-189: Pembrolizumab or Placebo Plus Pemetrexed and Platinum for Previously Untreated Metastatic Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. Gadgeel et al. J Clin Oncol 2020 [5]	KEYNOTE-189	02578680	January 15, 2016 - April 15, 2019	Klinisk spørgsmål 1
Patient-reported outcomes following pembrolizumab or placebo plus pemetrexed and platinum in patients with previously untreated, metastatic, non-squamous non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-189): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 2020 [20]	KEYNOTE-189	02578680	January 15, 2016 - April 15, 2019	Klinisk spørgsmål 1

**when multiple clinical questions are defined in the protocol*

4.2 Hovedkarakteristika af de inkluderede studier

Der er udvalgt et primært studie, KEYNOTE-189 [3], som belyser de patientpopulationer og komparatorer, som det kliniske spørgsmål er relateret til i protokollen fra Medicinrådet. Hovedkarakteristika af det udvalgte studie er præsenteret i tabel A2. Der redegøres for relevante forskelle i studiet i afsnit 5.1.1 og 5.1.2 samt for eventuel betydning for resultaterne af de komparative analyser i afsnit 5.1.3.

Følgende publikationer danner baggrund for de kliniske resultater i KEYNOTE-189:

Studie	Beskrivelse	Publikation
KEYNOTE-189	<u>Interimanalyse 1:</u> Median opfølgningstid på 10.5 måneder (0.2-20.4)	Gandhi et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2018 [1] Keytruda (pembrolizumab) European Public Assessment Report (EPAR) EMEA/H/C/003820/II/0043, 26 July 2018 (KEYNOTE-189) [3]
	<u>Interimanalyse 2:</u> Median opfølgningstid på 18.7 måneder (0.2-30.9)	Gadgeel et al. KEYNOTE-189: Updated Overall Survival and Progression After the Next Line of Therapy (PFS2) with Pembrolizumab plus Chemotherapy With Pemetrexed and Platinum vs Placebo plus Chemotherapy for Metastatic Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol 2020 [5]
	Livskvalitet og patient-rapporterede outcomes	Patient-reported outcomes following pembrolizumab or placebo plus pemetrexed and platinum in patients with previously untreated, metastatic, non-squamous non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-189): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 2020 [20]

KEYNOTE-189:

KEYNOTE-189 er det primære studie relevant for denne ansøgning, da det er et randomiseret, dobbelt-blindet fase 3 studie, der har undersøgt effekt og sikkerhed af pembrolizumab (200 mg i.v. hver tredje uge) i kombination med platin-baseret kemoterapi (4 serier) og pemetrexed (hver tredje uge) overfor placebo i kombination med platin-baseret kemoterapi (4 serier) og pemetrexed (hver tredje uge) til 1L behandling af ikke-planocellulær metastatisk NSCLC [3]. Patienterne fortsatte i vedligeholdelsesbehandling med hhv. pembrolizumab eller placebo indtil progression eller bivirkninger indtrådte eller maksimalt 35 doser. I begge behandlingsgrupper fortsatte patienterne også i pemetrexed vedligeholdelsesbehandling indtil progression eller bivirkninger indtrådte. KEYNOTE-189 udgør det kliniske datagrundlag for, at pembrolizumab er godkendt af EMA i kombination med kemoterapi til 1L behandling af ikke-planocellulær NSCLC uden EGFR mutation og ALK translokation i september 2018 [1,2].

De anvendte standardbehandlinger i KEYNOTE-189 (investigators valg af cisplatin eller carboplatin i kombination med pemetrexed efterfulgt af pemetrexed vedligeholdelsesbehandling) er identisk med dansk klinisk praksis beskrevet i klinisk retningslinie fra Dansk Onkologisk Lungecancer Gruppe (DOLG) for pallierende behandling af ikke-småcellet lungekræft [21].

I KEYNOTE-189 blev 410 patienter randomiseret til pembrolizumab + kemoterapi gruppen og 206 patienter blev randomiseret til kemoterapi gruppen. Valg af platin-baseret kemoterapi i studiet var investigators eget valg imellem cisplatin eller carboplatin. Dosis af cisplatin var 75 mg/m², dosis af carboplatin var area under curve (AUC) 5 mg/ml/min, og dosis af pemetrexed var 500 mg/m², hvilket er i overensstemmelse med dansk klinisk praksis. Randomisering blev stratificeret efter PD-L1 ekspresion på tumorcellerne (PD-L1 tumor proportion score (TPS), ≥ 1% vs. <1%), valg af platin-baseret kemoterapi (carboplatin vs. cisplatin) og

ryge historik (aldrig vs. tidligere eller nuværende ryger). Det co-primære endepunkt i KEYNOTE-189 var OS og PFS i ITT populationen vurderet ved centralt, uafhængigt radiologisk review ifølge RECIST 1.1 kriterier.

Patienter i kemoterapi gruppen, som fik progression dokumenteret ved blindet uafhængigt centralt radiologisk review ifølge RECIST 1.1 kriterier, var tilladt at krydse over til behandling med pembrolizumab monoterapi i op til 35 doser i studiet. I alt 54% af patienterne i kemoterapi gruppen med PD-L1 ekspresion <1% krydsede over til efterfølgende behandling med pembrolizumab eller anden anti-PD-1/L1 behandling.

KEYNOTE-189 var designet som et event-baseret klinisk studie, hvor der var præspecificeret to interim analyser og en endelig analyse:

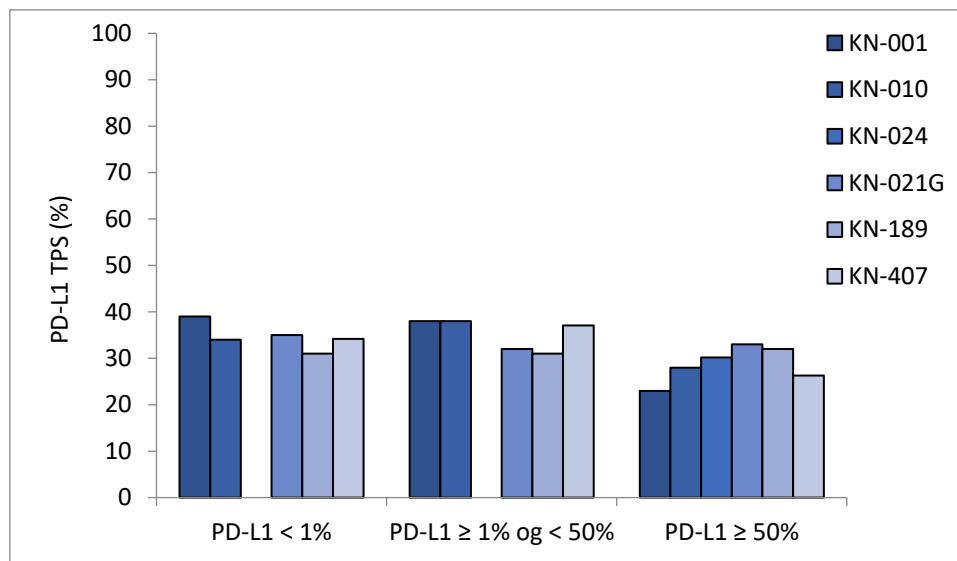
- Første interimanalyse (IA1) blev gennemført med data cut-off 8. November 2017 (median opfølgningstid 10.5 måneder), hvor der var 410 events for progression eller død og 235 patienter var døde i studiet [3].
- Anden interimanalyse (IA2) blev gennemført med data cut-off 21. september 2018 (median opfølgningstid 18.7 måneder), hvor der var 494 events for progression eller død og 357 patienter var døde i studiet [5].

I KEYNOTE-189 blev patienterne inkluderet i studiet uafhængigt af PD-L1 ekspresion. KEYNOTE-189 var derfor designet til at dokumentere en statistisk signifikant forskel i behandlingseffekten for den totale ITT population (uafhængigt af PD-L1 ekspresion). KEYNOTE-189 studieprotokollen præspecificerede, at der skulle foreligge en tumorbiopsi fra patienten for at foretage PD-L1 analyse i et centralt laboratorium med PD-L1 IHC 22C3 pharmDx assay (Agilent) i formalin-fikserede tumor biopsier. Analyse af OS og PFS i tre PD-L1 TPS subgrupper (<1%; ≥1% og <50%; ≥50%) var præspecificerede subgruppeanalyser jf. studieprotokollen for KEYNOTE-189 og blev bestemt med nominale 95% konfidensintervaller (CI).

PD-L1 ekspresion som biomarkør til patientselektion til pembrolizumab behandling:

I KEYNOTE-189 studiet blev PD-L1 ekspresion på tumorcellerne analyseret ved immunhistokemisk analyse med PD-L1 22C3 PharmDx assay i tumorbiopsier i et centralt laboratorium [3]. Samme PD-L1 analyse har været anvendt i samtlige randomiserede kliniske studier med pembrolizumab til behandling af metastatisk NSCLC [7-9,22-23].

I 'Retningslinje for diagnostik af biomarkøren PD-L1 i ikke-småcellet lungecancer (NSCLC)' udarbejdet af en arbejdsgruppe for Medicinrådet, anbefales PD-L1 assay med 22C3 klonen som national PD-L1 analyse i Danmark til diagnostik af NSCLC [24]. Dette er understøttet af kliniske data, som viser at PD-L1 assay med 22C3 klonen har en høj sensitivitet til at påvise enten positiv eller negativ PD-L1 ekspresion på tumorcellerne, og PD-L1 negative patienter er således korrekt selekteret med 22C3 PD-L1 assay [7]. Dette er endvidere underbygget i NSCLC studier med pembrolizumab, som demonstrerer en konsistent fordeling af PD-L1 ekspresion i de tre PD-L1 subgrupper (PD-L1 <1%, PD-L1 ≥1% og <50%, samt PD-L1 ≥50%) på tværs af 6 studier i metastatisk NSCLC [3,7-9,22-23].



PD-L1 ekspresion (TPS) i randomiserede NSCLC studier med pembrolizumab behandling analyseret med PD-L1 22C3 PharmDx assay. Ref.: KEYNOTE-001 [7], KEYNOTE-010 [8], KEYNOTE-024 [9], KEYNOTE-021G [22], KEYNOTE-189 [3], KEYNOTE-407 [23].

I denne ansøgning vil data for OS og PFS fra KEYNOTE-189 for patienter med PD-L1 ekspresion <1% indgå i de komparative analyser til vurdering af den kliniske merværdi af pembrolizumab + kemoterapi til denne patientgruppe [5]. For livskvalitet, bivirkninger og behandlingsophør anvendes data for ITT populationen [5,20].

5 Klinisk spørgsmål 1

5.1 Hvilken værdi har pembrolizumab i kombination med platinbaseret kemoterapi sammenlignet med platinbaseret kemoterapi for patienter med PD-L1-ekspresion < 1 %?

5.1.1 Præsentation af relevante studier

Til besvarelse af dette kliniske spørgsmål anmodes i protokollen om en sammenligning af pembrolizumab i kombination med kemoterapi overfor platinbaseret kemoterapi. Det vurderes relevant at anvende KEYNOTE-189 studiet til denne analyse for subgruppen af patienter med PD-L1 ekspresion <1%:

KEYNOTE-189 [3,5]:

For pembrolizumab + kemoterapi anvendes data fra KEYNOTE-189 [5]. Patientpopulationen i KEYNOTE-189 er ensartet fordelt på tværs af de to behandlingsgrupper ift. baseline karakteristikka med undtagelse af, at andelen af mænd er højere i pembrolizumab + kemoterapi armen. Dette skønnes dog ikke at have betydning for den rapporterede behandlingseffekt eller være til fordel for pembrolizumab + kemoterapi gruppen. I KEYNOTE-189 indgik patienter uafhængigt af PD-L1 ekspresion, og der foreligger PD-L1 status på i alt 94.4% af patienterne i pembrolizumab + kemoterapi gruppen sammenlignet med 92.7% af

patienterne i kemoterapi gruppen. Det mindre antal patienter med ukendt PD-L1 status skyldtes, at deres tumor biopsier indeholdt <100 tumorceller, som er påkrævet for at foretage PD-L1 analysen med 22C3 PharmDx assay, og disse patienter blev ekskluderet fra OS og PFS subanalyser i PD-L1 subgrupper. Patienterne med PD-L1 ekspresion <1% var ensartet fordelt i de to behandlingsgrupper: I pembrolizumab + kemoterapi gruppen havde 31% af patienterne PD-L1 ekspresion <1% og i kemoterapi gruppen havde 30.6% af patienterne PD-L1 ekspresion <1%. Patientpopulation med PD-L1 ekspresion <1% svarede til ITT populationen. I tabel A2 er inkluderet baseline karakteristika af ITT populationen fra KEYNOTE-189.

5.1.2 Resultater per studie

Resultater fra KEYNOTE-189 for subgruppen af patienter med PD-L1 ekspresion <1% er præsenteret i tabel A3. Resultater for klinisk spørgsmål 1 for subgruppen af patienter med PD-L1 ekspresion <1% er præsenteret i tabel A4.

Den definerede patientpopulation inkluderer kun patienter med PD-ekspresion <1%, hvorfor denne subgruppe af patienter vil indgå i de komparative analyser for OS og PFS. For behandlingsophør grundet bivirkninger, grad 3-4 bivirkninger samt livskvalitet er data kun opgjort for ITT populationen i KEYNOTE-189. Bivirkninger og livskvalitet forventes dog ikke at være påvirket af PD-L1 ekspresionsniveauet. Dette er understøttet af data fra KEYNOTE-001, hvor forekomsten af bivirkninger var ensartet fordelt for patienter med PD-L1 ekspresion <1% vs. ≥1% opgjort for 97 pembrolizumab-behandlede NSCLC patienter i KEYNOTE-001 [25].

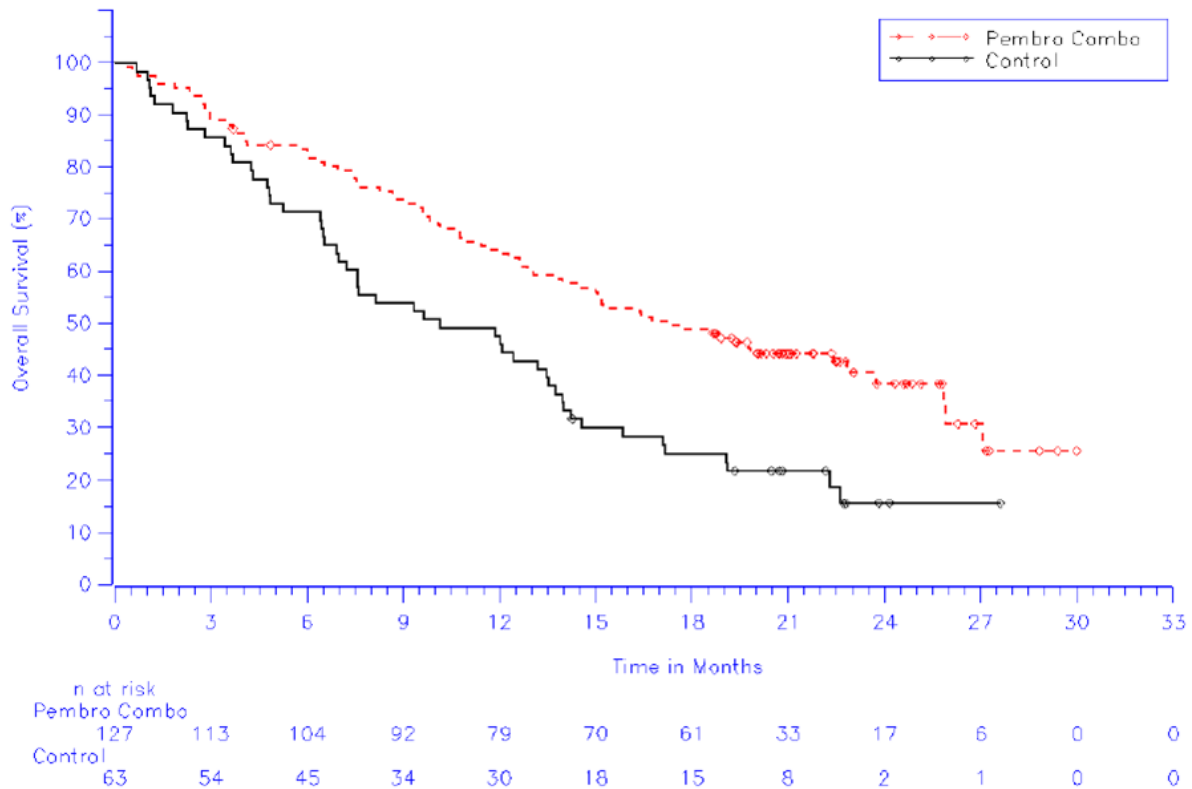
5.1.3 Komparative analyser

Resultater samt metodebeskrivelse per PICO fremgår af tabel A4.

5.1.3a Overlevelse (OS)

Til analysen af overlevelse for subgruppen af patienter med PD-L1 ekspresion <1% anvendes data fra KEYNOTE-189 med en median opfølgningstid på 18.7 måneder (0.2-30.9) [5]. I alt 127 patienter med PD-L1 ekspresion <1% var randomiseret i pembrolizumab + kemoterapi gruppen og 63 patienter var randomiseret i kemoterapi gruppen [3].

Resultat:



Kaplan-Meier kurve for overlevelse for subgruppen af patienter med PD-L1 ekspression <1% i KEYNOTE-189 for pembrolizumab + kemoterapi (rød kurve) vs. kemoterapi (sort kurve). Data cut-off 21. september 2018 og median opfølgningstid 18.7 måneder (0.2-30.9) [5].

Overlevelse i KEYNOTE-189 jf. Medicinrådets protokol [5]:

	Median OS (95% CI)	Forskel i median OS	Mindste klinisk relevante forskel i Medicinrådets protokol	HR (95% CI)
Pembrolizumab + kemoterapi	17.2 mdr. (13.8-22.8 mdr.)	7 mdr.	3 mdr.	0.52 (95% CI 0.36-0.74)
Kemoterapi	10.2 mdr. (7.0-13.5 mdr.)			

	Forskel i OS-rate ved 12 mdr.	Forskel i OS-rate ved 18 mdr.	Forskel i OS-rate ved 24 mdr.	Mindste klinisk relevante forskel i Medicinrådets protokol
Pembrolizumab + kemoterapi	15.8% ARR (63.4% vs. 47.6%)	24% ARR (49% vs. 25%)	23% ARR (38.5% vs. 15.5%)	5% ARR for OS ved 18 mdr.
Kemoterapi				

OS-rate ved 12 og 24 måneder er rapporteret i reference [5]. KEYNOTE-189 studieprotokollen havde præspecificeret analyse af OS-rate ved 6, 12 og 24 mdr. OS-rate ved 18 måneder er derfor aflæst på Kaplan-Meier kurven for hhv. pembrolizumab + kemoterapi vs. kemoterapi. De absolutte OS-rater for hhv. pembrolizumab + kemoterapi vs. kemoterapi er indsat i parentes. Der foreligger ikke 95% CI eller p-værdi [5].

Den mediane OS for pembrolizumab + kemoterapi er 17.2 måneder vs. 10.2 måneder i kemoterapi gruppen. Den absolutte forskel i den mediane overlevelse for pembrolizumab + kemoterapi vs. kemoterapi er dermed 7.0 måneder til fordel for pembrolizumab + kemoterapi [5]. Andelen af patienter i live ved 18 måneder er 49% i pembrolizumab + kemoterapi gruppen sammenlignet med 25% i kemoterapi gruppen (aflæst fra Kaplan-Meier kurven), svarende til en absolut forskel på 24% til fordel for pembrolizumab + kemoterapi [5].

De absolutte effektforskelle for pembrolizumab + kemoterapi vs. kemoterapi viser dermed en markant højere klinisk effekt ift. den mindste klinisk relevante forskel defineret i Medicinrådets protokol: Forskel i median OS på 7 måneder er over det dobbelte af den mindste klinisk relevante forskel på 3 måneder, og tilsvarende er 24% ARR for OS ved 18 måneder næsten 6-fold højere end den mindste klinisk relevante forskel på 5% ARR. Samtidig er det relative effektmål for overlevelse statistisk signifikant for pembrolizumab + kemoterapi vs. kemoterapi med et HR på 0.52 (95% CI 0.36-0.74) [5].

Det er relevant at understrege, at overlevelsesegevinsten af pembrolizumab + kemoterapi i KEYNOTE-189 opnås til trods for, at en stor andel af patienterne i kemoterapi gruppen krydser over til efterfølgende immunterapi behandling (54% af patienterne i kemoterapi gruppen med PD-L1 ekspression <1% modtog efterfølgende pembrolizumab monoterapi eller anden anti-PD-1/L1 behandling).

På Kaplan-Meier kurven for OS adskiller de to behandlingsarme sig meget tidligt i behandlingsforløbet, hvilket underbygger den hurtigt indsættende effekt af pembrolizumab + kemoterapi. Samtidig løfter pembrolizumab + kemoterapi den langvarige overlevelsesevinst ved både 12, 18 og 24 måneder sammenlignet med kemoterapi [5].

Der ses dermed en betydningsfuld og klinisk relevant overlevelsesevinst hos patienter med PD-L1 ekspression <1% for pembrolizumab + kemoterapi, som er væsentligt, da overlevelse er det mest betydningsfulde effektmål i klinisk praksis. Dette er dokumenteret både i form af forbedret median OS, forbedret OS ved 18 måneder samt statistisk signifikant HR for OS.

5.1.3b Behandlingsophør grundet bivirkninger

Behandlingsophør grundet bivirkninger er kun rapporteret for ITT populationen i KEYNOTE-189, hvorfor der ikke kan rapporteres for dette effektmål separat for subgruppen af patienter med PD-L1 ekspression <1%. Nedenfor er beskrevet data for behandlingsophør grundet bivirkninger for ITT populationen fra KEYNOTE-189 [5].

Resultat:

Behandlingsophør grundet bivirkninger i KEYNOTE-189 jf. Medicinrådets protokol [5]:

	Gennemsnitlig behandlings- længde	Behandlingsophør grundet bivirkninger af 1 eller flere behandlinger*	Forskel i behandlingsophør grundet bivirkninger (95% CI)	Mindste klinisk relevante forskel i Medicinrådets protokol	RR (95% CI)
Pembrolizumab + kemoterapi	9.8 måneder (SD 7.8)	33.6%	17.3% absolute risk (95% CI 10.4-24.1)	5% ARR	2.06 (95% CI 1.46-2.89)
Kemoterapi	6.2 måneder (SD 5.7)	16.3%			

*pembrolizumab/placebo og/eller carboplatin/cisplatin og/eller pemetrexed. S.D. Standard deviation.

Der er uoverensstemmelse i forhold til PICO mellem protokollen og KEYNOTE-189 studiet, som påvirker estimatet for behandlingsophør. I KEYNOTE-189 er behandlingsophør grundet bivirkninger rapporteret som ophør af 1 eller flere behandlinger. Data afspejler derfor ophør af pembrolizumab og/eller carboplatin/cisplatin og/eller pemetrexed i pembrolizumab + kemoterapi gruppen, og ophør af placebo og/eller carboplatin/cisplatin og/eller pemetrexed i kemoterapi gruppen. Dvs. i pembrolizumab + kemoterapi gruppen kan patienter fortsat være i behandling med pembrolizumab, men have ophørt behandling med platin-baseret kemoterapi eller pemetrexed.

I pembrolizumab + kemoterapi gruppen ophørte 33.6% af patienterne en eller flere behandlinger som følge af bivirkning(er) sammenlignet med 16.3% i kemoterapi gruppen. Dette giver en absolute risk på 17.3% (95% CI 10.4-24.1) til fordel for kemoterapi gruppen. Relativ risiko (RR) for behandlingsophør grundet bivirkninger imellem de to behandlingsgrupper er 2.06 (95% CI 1.46-2.89) [5].

På grund af uoverensstemmelse i forhold til PICO mellem protokollen og KEYNOTE-189 studiet, bør data for behandlingsophør grundet bivirkninger vurderes ved narrativ beskrivelse frem for statistisk vurdering. Følgende to årsager skaber bias i vurdering af data og påvirker estimatet for vurdering af merværdi for behandlingsophør grundet bivirkninger:

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

- a. Patienter kan fortsat være i behandling med pembrolizumab, men have behandlingsophør af pemetrexed og/eller platin-baseret kemoterapi, da KEYNOTE-189 studiet rapporterer behandlingsophør grundet bivirkninger som ophør af en eller flere behandlinger. Dette forhold er væsentligt at tage i betragtning ved vurdering af data for behandlingsophør grundet bivirkninger.
- b. En større andel af patienterne kan fastholdes i pembrolizumab + kemoterapi behandling sammenlignet med kemoterapi gruppen i KEYNOTE-189. Ved data cut-off 21. september 2018 var 14.1% af patienterne fortsat i behandling i pembrolizumab + kemoterapi gruppen vs. 3.4% i kemoterapi gruppen. Dette er til fordel for patienterne, at de kan fastholdes længere i en effektiv 1L behandling [5].

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

- a. Patienter i pembrolizumab + kemoterapi gruppen havde en længere gennemsnitlig behandlinglængde (9.8 måneder (SD 7.8)) sammenlignet med kemoterapi gruppen (6.2 måneder (SD 5.7)), hvorfor flere behandlingsophør kan rapporteres i pembrolizumab + kemoterapi gruppen [5].
- b. Jf. EPAR fra KEYNOTE-189 bør den længere eksponering af pemetrexed behandling i pembrolizumab + kemoterapi gruppen vs. kemoterapi gruppen tages i betragtning ved vurdering af bivirkningsprofil og behandlingsophør af pembrolizumab + kemoterapi [1].

Ovenstående årsager bør tages i betragtning ved vurdering af data for behandlingsophør grundet bivirkninger i KEYNOTE-189. Behandlingsophør grundet bivirkninger bør derfor ikke vurderes statistisk, men der bør i stedet foretages en narrativ vurdering. Pga. overestimering af behandlingsophør grundet bivirkninger i pembrolizumab + kemoterapi gruppen, er der usikkerhed om estimatet, hvis data alene vurderes statistisk.

Det er endvidere relevant at understrege, at den immun-aktiverende virkningsmekanisme af pembrolizumab behandling (eller anden anti-PD-1/L1) kan resultere i langvarige behandlingsrespons, som vedvarer selv efter behandlingsophør. Dette er understøttet af publicerede studier:

- Et studie med 19 NSCLC patienter som stoppede anti-PD-1/L1 behandling grundet bivirkninger, har dokumenteret en vedvarende effekt efter behandlingsophør grundet immun-relaterede bivirkninger. Efter behandlingsophør var den mediane PFS 5.6 måneder og den median PFS var ikke nået hos patienter der havde respons [26].
- Et studie med 19 patienter med renalcellecarcinom, som stoppede anti-PD-1/L1 behandling grundet immun-relaterede bivirkninger, har rapporteret en vedvarende behandlingseffekt med en median tid til progression efter behandlingsophør på 18.4 måneder (95% CI 4.7-54.3) estimeret ved Kaplan-Meier [27].

5.1.3c Progressionsfri overlevelse (PFS)

Til analysen af PFS for subgruppen af patienter med PD-L1 ekspresion <1% anvendes data fra KEYNOTE-189 med en median opfølgningstid på 18.7 måneder [5]. I alt 127 patienter med PD-L1 ekspresion <1% var randomiseret i pembrolizumab + kemoterapi gruppen og 63 patienter var randomiseret i kemoterapi gruppen [3]. Med baggrund i afsnit 3.1 vedr. indplacering i Medicinrådets behandlingsvejledning, er PFS-raten ved 18 måneder medtaget til vurdering af data for PFS for pembrolizumab + kemoterapi.

Resultat:

Progressionsfri overlevelse i KEYNOTE-189 jf. Medicinrådets protokol [5]:

	Median PFS (95% CI)	Forskel i median PFS	Mindste klinisk relevante forskel i Medicinrådets protokol	HR (95% CI)
Pembrolizumab + kemoterapi	6.2 mdr. (4.9-8.1 mdr.)	1.1 mdr.	3 mdr.	0.64 (95% CI 0.47-0.89)
Kemoterapi	5.1 mdr. (4.5-6.8 mdr.)			

	Forskel i PFS-rate ved 12 mdr.	Forskel i PFS-rate ved 18 mdr.	Forskel i PFS-rate ved 24 mdr.
Pembrolizumab + kemoterapi	10.4% ARR (25.4% vs. 15%)	14% ARR (17% vs. 3%)	9.2% ARR (9.2% vs. 0%)
Kemoterapi			

PFS-rate ved 12 og 24 måneder er rapporteret i reference [5]. KEYNOTE-189 studieprotokollen havde præspecificeret analyse af PFS-rate ved 6, 12 og 24 mdr. PFS-rate ved 18 måneder er derfor aflæst på Kaplan-Meier kurven for hhv. pembrolizumab + kemoterapi vs. kemoterapi. De absolutte PFS-rater for hhv. pembrolizumab + kemoterapi vs. kemoterapi gruppen er indsat i parentes. Der foreligger ikke 95% CI eller p-værdi [5].

Den mediane PFS for pembrolizumab + kemoterapi er 6.2 måneder vs. 5.1 måneder i kemoterapi gruppen svarende til en absolut forskel i den mediane PFS imellem pembrolizumab + kemoterapi og kemoterapi på 1.1 måneder til fordel for pembrolizumab + kemoterapi. HR for PFS for pembrolizumab + kemoterapi vs. kemoterapi er 0.64 (95% CI 0.47-0.89), hvilket er statistisk signifikant [5].

For den langvarige effekt af PFS målt som PFS-raten ved 18 måneder er PFS-raten 17% i pembrolizumab + kemoterapi gruppen vs. 3% i kemoterapi gruppen svarende til en absolut forskel på 14% til fordel for pembrolizumab + kemoterapi gruppen [5]. Dette overstiger den mindste kliniske relevante forskel på 5% ARR for PFS ved 18 måneder fra Medicinrådets behandlingsvejledning [6]. Det er klinisk betydningsfuldt, at patienterne kan være progressionsfrie så længe i pembrolizumab + kemoterapi gruppen, hvilket understreger den vedvarende behandlingseffekt for PFS.

Der ses en vedvarende forbedring af PFS for pembrolizumab + kemoterapi ved 12, 18 og 24 mdr. sammenlignet med kemoterapi gruppen. Der er fortsat patienter som er censureret i 'halen' af PFS-kurven, som repræsenterer patienter, der endnu ikke har fået progression og fortsat er i live. Der vil derfor forventeligt ses et plateau af PFS kurven ved længere opfølgning i studiet. Disse data underbygger, at PFS-raten ved 18 måneder fremfor den mediane PFS afspejler den kliniske merværdi af pembrolizumab + kemoterapi. Derfor bør den absolutte effektforskel for PFS ved 18 måneder vægtes ved vurdering af den kliniske merværdi for PFS.

HR for PFS har forbedret sig fra et HR på 0.75 (95% CI 0.53-1.05) i interimanalyse 1 [3] til et statistisk signifikant HR på 0.64 (95% CI 0.48-0.89) i interimanalyse 2 [5]. Den statistisk signifikante effekt for PFS for hele patientpopulationen med PD-L1 ekspresion <1% indikerer klinisk merværdi jf. Medicinrådets væsentlighedskriterier.

5.1.3d Grad 3-4 bivirkninger

Bivirkninger er kun opgjort for ITT populationen, hvorfor der ikke kan rapporteres for dette effektmål separat for subgruppen af patienter med PD-L1 ekspresion <1%. I KEYNOTE-189 blev alvorlige bivirkninger rapporteret som all-cause grad 3-5 bivirkninger i ITT populationen [3,5]. All-cause bivirkninger afspejler samtlige rapporterede bivirkninger uafhængigt om det har evt. sammenhæng eller relation til de specifikke behandlinger givet i studiet. Nedenfor er beskrevet data for ITT populationen fra KEYNOTE-189 [5].

Resultat:

Grad 3-4 bivirkninger i KEYNOTE-189 jf. Medicinrådets protokol [5]:

	Gennemsnitlig behandlings- længde	All-cause grad 3-4 bivirkninger	Forskel i all-cause grad 3-4 bivirkninger (95% CI)	Mindste klinisk relevante forskel i Medicinrådets protokol	RR (95% CI)
Pembrolizumab + kemoterapi	9.8 måneder (SD 7.8)	64.7%	4.8% absolute risk (95% CI -3.4 til 13.0)	5% ARR	1.08 (95% CI 0.95-1.24)
Kemoterapi	6.2 måneder (SD 5.7)	59.9%			

Jf. Medicinrådets protokol ønskes effektmålet rapporteret for grad 3-4 bivirkninger. Når der ses bort fra grad 5 bivirkninger, oplevede 64.7% af patienterne i pembrolizumab + kemoterapi gruppen grad 3-4 bivirkning sammenlignet med 59.9% i kemoterapi gruppen. Dette svarer til en absolute risk på 4.8% (95% CI -3.4 til 13.0). Punktestimatet er mindre end den mindste klinisk relevante forskel, og konfidensintervallet rummer både positive og negative værdier. RR imellem de to behandlingsgrupper er 1.08 (95% CI 0.95-

1.24). Samlet set indikerer de absolutte og relative effektforskelle ingen statistisk signifikant forskel imellem pembrolizumab + kemoterapi vs. kemoterapi for effektmålet grad 3-4 bivirkninger [5].

Det sammenlignelige niveau af all-cause grad 3-4 bivirkninger i KEYNOTE-189 i de to behandlingsgrupper i både interimanalyse 1 (60.5% pembrolizumab + kemoterapi vs. 59.9% kemoterapi) [3] og interimanalyse 2 (64.7% pembrolizumab + kemoterapi vs. 59.9% kemoterapi) [5] understreger, at pembrolizumab + kemoterapi ikke øger andelen af alvorlige bivirkninger sammenlignet med kemoterapi. Dette er betydningsfulde data set i betragtning af, at patienterne i pembrolizumab + kemoterapi gruppen modtager mere behandling og bliver behandlet i længere tid end kemoterapi gruppen (gennemsnitlig behandlingstid i pembrolizumab + kemoterapi var 9.8 måneder (SD 7.8) og i kemoterapi gruppen 6.2 måneder (SD 5.7)) [5].

Nedenstående tabeller opsummerer all-cause grad 3-5 bivirkninger samt immun-relaterede grad 3-5 bivirkninger, som blev rapporteret i KEYNOTE-189 ved median opfølgningstid på 18.7 måneder hos patienter som modtog ≥ 1 dosis af studiemedicinen [5].

All-cause grad 3-5 bivirkninger rapporteret i KEYNOTE-189 ved median opfølgningstid på 18.7 måneder [5].

Event	Pembrolizumab + chemotherapy n=405	Placebo + chemotherapy n=202
	Grade 3-5, n (%)	Grade 3-5, n (%)
Experienced ≥ 1 adverse event	291 (71.9)	135 (66.8)
Adverse events occurring in $\geq 15\%$ of patients in either group		
Nausea	14 (3.5)	8 (4.0)
Anemia	74 (18.3)	32 (15.8)
Fatigue	28 (6.9)	7 (3.5)
Constipation	4 (1.0)	1 (0.5)
Diarrhea	21 (5.2)	6 (3.0)
Decreased appetite	5 (1.2)	2 (1.0)
Neutropenia	65 (16.0)	25 (12.4)
Vomiting	16 (4.0)	6 (3.0)
Cough	0	0
Dyspnea	17 (4.2)	10 (5.0)
Peripheral edema	2 (0.5)	0
Pyrexia	1 (0.2)	0
Asthenia	27 (6.7)	7 (3.5)
Rash	8 (2.0)	3 (1.5)
Thrombocytopenia	34 (8.4)	14 (6.9)
Lacrimation increased	0	0
Back pain	6 (1.5)	4 (2.0)

Immun-relaterede grad 3-5 bivirkninger rapporteret i KEYNOTE-189 ved median opfølgningstid på 18.7 måneder [5].

Event	Pembrolizumab + chemotherapy n=405	Placebo + chemotherapy n=202
	Grade 3-5, n (%)	Grade 3-5, n (%)
Immune-mediated adverse events[§]	44 (10.9)	9 (4.5)
Hypothyroidism	2 (0.5)	0
Hyperthyroidism	0	0
Pneumonitis	12 (3.0)	4 (2.0)
Colitis	6 (1.5)	0
Infusion reactions	1 (0.2)	0
Severe skin reactions	9 (2.2)	4 (2.0)
Nephritis	6 (1.5)	0
Hepatitis	4 (1.0)	0
Hypophysitis	0	0
Myositis	0	0
Pancreatitis	2 (0.5)	0
Encephalitis	2 (0.5)	0
Type I diabetes mellitus	2 (0.5)	0
Adrenal insufficiency	1 (0.2)	1 (0.5)
Myocarditis	1 (0.2)	0
Thyroiditis	0	0

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

Bivirkninger der adskiller sig imellem behandlingsgrupperne er en højere frekvens af immun-relaterede bivirkninger for pembrolizumab + kemoterapi sammenlignet med kemoterapi. De opståede immun-relaterede bivirkninger er velkendte og håndterbare i dansk klinisk praksis og svarer til data fra tidligere studier med pembrolizumab monoterapi [3,7-9].

Dette er understøttet af den tidligere vurderingsrapport af pembrolizumab + kemoterapi til 1L behandling af ikke-planocellulær NSCLC, hvor fagudvalget har vurderet [4]:

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

Der foreligger endvidere studier der dokumenterer, at immun-relaterede bivirkninger kan være en surrogatmarkør for behandlingseffekt af pembrolizumab (eller andre anti-PD-1/PD-L1 behandlinger) grundet den immunaktiverende virkningsmekanisme:

- I KEYNOTE-001 viste en opgørelse af 97 pembrolizumab-behandlede NSCLC patienter en statistisk signifikant sammenhæng mellem immun-relaterede bivirkninger (hos 39 ud af 97 patienter) og forbedret OS (HR for OS 0.75, 95% CI 0.56-0.99, p=0.043 i en justeret Cox Proportional hazards regression model) [25].
- I et fransk studie med 270 NSCLC patienter i anti-PD-1/L1 behandling var OS og PFS forbedret for subgruppen af patienter som havde en immun-relateret bivirkning (alle grader, 44% af patienterne) vs. patienter uden en immun-relateret bivirkning (HR for OS 0.29 (95% CI, 0.18-0.46, p<0.001); HR for PFS 0.42 (95% CI, 0.32-0.57; p<0.001)) [28].

- I et italiensk studie med 559 NSCLC patienter i anti-PD-1 behandling var OS forbedret hos patienter som oplevede en immun-relateret bivirkning (alle grader, 41.3% af patienterne) med HR for OS på 0.33 (95% CI 0.23-0.47, $p < 0.0001$) [29].

5.1.3e Kvalitativ gennemgang af grad 3-5 bivirkninger

I dette afsnit foretages en kvalitativ gennemgang af grad 3-5 bivirkninger i KEYNOTE-189. Det bør understreges, at behandlingslængden er forskellig i de to behandlingsgrupper i KEYNOTE-189 (gennemsnitlig behandlingslængde i pembrolizumab + kemoterapi er 9.8 måneder (SD 7.8) sammenlignet med 6.2 måneder (SD 5.7) i kemoterapi gruppen) [5].

De hyppigst rapporterede grad 3-5 bivirkninger i KEYNOTE-189 var anæmi, neutropeni og trombocytopeni, som blev ensartet rapporteret i begge behandlingsgrupper (hhv. 18.3%/15.8%, 16.0%/12.4% og 8.4%/6.9% for pembrolizumab + kemoterapi vs. kemoterapi) [5]. Disse bivirkninger er velkendte fra kemoterapi behandling af NSCLC.

Det er velkendt fra tidligere kliniske studier samt klinisk erfaring med pembrolizumab monoterapi, at immun-relaterede bivirkninger kan forekomme under pembrolizumab behandling grundet den immunaktiverende virkningsmekanisme. I KEYNOTE-189 forekom grad 3-5 immun-relaterede bivirkninger hos 10.9% af patienterne i pembrolizumab + kemoterapi gruppen og 4.5% af patienterne i kemoterapi gruppen. De hyppigst rapporterede grad 3-5 immun-relaterede bivirkninger var pneumonitis (3% i pembrolizumab + kemoterapi gruppen og 2% i kemoterapi gruppen) samt svære hudmanifestationer (2% i pembrolizumab + kemoterapi gruppen og 2% i kemoterapi gruppen) [5].

Forekomsten af grad 3-5 bivirkninger er ikke væsentligt øget af pembrolizumab + kemoterapi sammenlignet med tidligere data i betragtning af den øgede opfølgningstid i KEYNOTE-189 studiet (se nedenstående tabel). I interimanalyse 1 oplevede 8.9% af patienterne en grad 3-5 immun-relateret bivirkning i pembrolizumab + kemoterapi gruppen [3] sammenlignet med 10.9% af patienterne i pembrolizumab + kemoterapi gruppen i interimanalyse 2 [5]. Der blev ikke observeret nogle nye typer af immun-relaterede bivirkninger i interimanalyse 2, og de bivirkninger som blev rapporteret i interimanalyse 2 var allerede velkendte og håndterbare. Bivirkningsprofilen af pembrolizumab + kemoterapi var også sammenlignelig for pembrolizumab + kemoterapi uanset tilstedeværelsen af lever- eller hjernemetastaser [5].

Oversigt all-cause bivirkninger i interimanalyse 1 og 2 i KEYNOTE-189 [5]:

All-cause adverse events, n (%)	Interim analysis 2		Interim analysis 1	
	Pembrolizumab Combination n=405	Placebo Combination n=202	Pembrolizumab Combination n=405	Placebo Combination n=202
Treatment duration, mean months (SD)	9.8 (7.8)	6.2 (5.7)	7.4 (4.7)	5.4 (4.3)
Any adverse event, n (%)	404 (99.8)	200 (99.0)	404 (99.8)	200 (99.0)
Grade 3–5 adverse event, n (%)	291 (71.9)	135 (66.8)	272 (67.2)	133 (65.8)
Adverse event leading to discontinuation of any treatment component, n (%)	136 (33.6)	33 (16.3)	112 (27.7)	30 (14.9)
Adverse event leading to death [†] , n (%)	29 (7.2)	14 (6.9)	27 (6.7)	12 (5.9)

[†]Eight patients (2.0%) in the pembrolizumab-combination group and two patients in the placebo-combination group died from adverse events attributed by the investigator to study treatment.

I alt 29 patienter (7.2%) i pembrolizumab + kemoterapi gruppen oplevede en grad 5 bivirkning sammenlignet med 14 patienter (6.9%) i kemoterapi gruppen [5]. Samlet set var kun 8 ud af de 29 grad 5 bivirkninger vurderet relateret til pembrolizumab + kemoterapi behandling. I kemoterapi gruppen blev 2 grad 5 bivirkninger vurderet relateret til kemoterapi behandling. Sammenlignet med interimanalyse 1, var der yderligere 2 patienter i interimanalyse 2 som døde grundet bivirkninger i pembrolizumab + kemoterapi gruppen (fraktur i ryggraden samt forværring af almen tilstand). I kemoterapi gruppen døde yderligere 2 patienter grundet bivirkninger (respiratorisk svigt samt bronkitis) [5].

Tre patienter i pembrolizumab + kemoterapi gruppen oplevede grad 5 pneumonitis. To af patienterne havde en tidligere historik af pneumonitis. Jf. EPAR var tidligere stråleterapi en risikofaktor for højere incidens af pneumonitis i KEYNOTE-189 [1].

Samlet set understøtter bivirkningsprofilen af pembrolizumab + kemoterapi i KEYNOTE-189 den allerede velkendte bivirkningsprofil af pembrolizumab. Der ses ikke en øgning i alvorlige bivirkninger, når pembrolizumab gives i kombination med kemoterapi, og dette til trods for den øgede behandlingstidslængde. Bivirkningerne af pembrolizumab + kemoterapi i KEYNOTE-189 er generelt set håndterbare, og der er relevant klinisk erfaring med håndtering af immun-relaterede bivirkninger i Danmark.

5.1.3f Livskvalitet EORTC-QLQ-C30

Livskvalitet målt ved EORTC-QLQ-C30 er kun rapporteret for ITT populationen i KEYNOTE-189 [20], hvorfor det ikke er muligt at rapportere for dette effektmål separat for subgruppen af patienter med PD-L1 ekspression <1%. Nedenfor er beskrevet data for ITT populationen fra KEYNOTE-189 [20].

I KEYNOTE-189 blev livskvalitet målt ved EORTC-QLQ-C30 ved baseline og ved præspecificerede post-baseline tidspunkter jf. studieprotokollen. Data er opgjort som den gennemsnitlige ændring fra baseline til uge 21 i KEYNOTE-189 i EORTC QLQ-C30 global health status/quality of life scoren. Data er angivet som leastsquares (LS) means, hvilket er forskel i gruppens middelværdi efter justering for kovariater [20]. Der er inkluderet en mere detaljeret beskrivelse af den statistiske analyse metode for livskvalitet målt ved EORTC-QLQ-C30 i tabel A4.

Resultat:

Livskvalitet i KEYNOTE-189 jf. Medicinrådets protokol [20]:

	EORTC-QLQ-C30 LS mean, uge 21	Forskel i EORTC-QLQ-C30 LS mean, uge 21	Mindste klinisk relevante forskel i Medicinrådets protokol
Pembrolizumab + kemoterapi	1.3 (95% CI -1.2 til 3.6)	5.3 point (95% CI 1.1-9.5)	≥10 point
Kemoterapi	-4.0 (95% CI -7.7 til -0.3)		

I KEYNOTE-189 er data for livskvalitet rapporteret for EORTC-QLQ-C30 målt som forskel i LS mean imellem behandlingsgrupperne i uge 21. I uge 21 havde 62% af patienterne i pembrolizumab + kemoterapi gruppen udfyldt spørgeskemaet sammenlignet med 46% i kemoterapi gruppen. I pembrolizumab + kemoterapi gruppen var EORTC-QLQ-C30 LS mean 1.3 (95% CI -1.2 til 3.6) vs. -4.0 (95% CI -7.7 til -0.3) i kemoterapi gruppen. Dette svarer til en absolut forskel på 5.3 (95% CI 1.1-9.5) til fordel for pembrolizumab + kemoterapi gruppen (20). En ændring i livskvaliteten på 5-10 point afspejler en lille forbedring i livskvaliteten ved behandling med pembrolizumab + kemoterapi sammenlignet med kemoterapi.

Der foreligger også livskvalitetsdata fra KEYNOTE-189 for tid til forværring målt ved hoste, brystsmerte og dyspnø (Time to true deterioration in composite of cough (LC13-Q1), chest pain (LC13-Q10), or dyspnea (C30-Q8) based on the stratified log-rank test and the stratified Cox model with treatment as covariate). Median for tid til forværring var ikke nået i pembrolizumab + kemoterapi gruppen (NR, 95% CI 10.2-NR) sammenlignet med 7.0 måneder (95% CI 4.8-NR) i kemoterapi gruppen (HR 0.81, 95% CI 0.60-1.09) [20]. Disse data viser en numerisk forbedring til fordel for pembrolizumab + kemoterapi.

I Medicinrådets protokol for vurdering af den kliniske merværdi af pembrolizumab + kemoterapi er den mindste klinisk relevante forskel for livskvalitet defineret som en gennemsnitlig ændring over tid i EORTC-QLQ-C30 på ≥ 10 point svarende til en moderat ændring. Denne tærskelværdi er baseret på et valideringsstudie fra 1998, som rapporterede ændringer i livskvalitet under kemoterapi behandling hos 246 patienter med brystcancer og 80 patienter med småcellet lungekræft [30]. Det er uvist om denne tærskelværdi kan ekstrapoleres til andre kræftformer eller andre systemiske behandlinger. Der er siden publiceret data for ændringer i livskvalitet hos patienter med uhelbredelig NSCLC i kemoterapi behandling baseret på to randomiserede kliniske studier [31]. For subgruppen af patienter som oplevede en forbedring i performance score eller vægtøgning, blev der rapporteret en forbedring i global health status (målt ved EORTC-QCQ-C30) på 9.1 point (95% CI, 3.4-14.7). Dvs. selv for en højtslekeret patientgruppe med uhelbredelig NSCLC med forbedret performance status og vægt, ses der en ændring i livskvaliteten på < 10 point. Dette indikerer, at en mindste klinisk relevant forskel på ≥ 10 point (som anført i Medicinrådets protokol) bør betragtes som en meget høj tærskelværdi for forbedring i livskvaliteten i uhelbredelig NSCLC. En lille forbedring i livskvaliteten på 5-10 point målt ved EORTC-QCQ-C30 bør være klinisk relevant for 1L systemisk behandling af uhelbredelig NSCLC, og bør tages i betragtning ved vurdering af data.

5.1.3g Øvrige overvejelser

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

I KEYNOTE-189 studieprotokollen var PFS2 et præspecificeret eksplorativt endepunkt. PFS2 er defineret som tiden fra randomisering til objektivi vurderet tumor progression på næste linie af behandling (inklusive anti-PD-1/L1 behandling) eller død uanset årsag.

På baggrund af PFS2 analysen i KEYNOTE-189 kan det konkluderes [5]:

- Behandlingseffekten af pembrolizumab + kemoterapi er signifikant bedre end behandling med kemoterapi efterfulgt af 2L anti-PD-1/L1 behandling
- Behandling med pembrolizumab + kemoterapi i 1L øger behandlingseffekten i 2L med kemoterapi eller andre behandlinger
- PFS2 analysen har begrænset applikation i Danmark, da Medicinrådet ikke anbefaler anti-PD-1/L1 behandling i 2L ikke-planocellulær NSCLC uden PD-L1 ekspresion.

I PFS2 analysen af ITT populationen i KEYNOTE-189 modtog 183 ud af 410 patienter (44.6%) i pembrolizumab + kemoterapi gruppen og 122 ud af 206 patienter (59.2%) i kemoterapi gruppen efterfølgende behandling med ≥ 1 behandling. I alt 107 ud af 206 patienter (51.9%) i kemoterapi gruppen krydsede over til 2L behandling med pembrolizumab monoterapi eller anden anti-PD-1/L1 behandling [5]. I subgruppen af patienter med PD-L1 ekspresion $< 1\%$ modtog 54% af patienterne i kemoterapi gruppen efterfølgende 2L behandling med pembrolizumab monoterapi eller anden anti-PD-1/L1 behandling. I

pembrolizumab + kemoterapi gruppen var den mest hyppige 2L behandling doublet kemoterapi (14.9%) og enkeltstof kemoterapi (17.3%) [5].

Behandlingseffekten af pembrolizumab + kemoterapi i 1L er signifikant bedre end behandling med kemoterapi efterfulgt af 2L anti-PD-1/L1 behandling. Dette er underbygget af PFS2 analysen, som viser en median PFS2 på 12.6 måneder (95% CI 10.2-15.9) i pembrolizumab + kemoterapi gruppen og 8.9 måneder (95% CI 6.5-10.5) i kemoterapi gruppen for patienter uden PD-L1 ekspresion. HR for PFS2 er 0.46 (95% CI 0.33-0.66), hvilket er statistisk signifikant [5].

Denne PFS2 analyse viser, at behandlingseffekten af pembrolizumab + kemoterapi i 1L ikke-planocellær NSCLC uden PD-L1 ekspresion er vedvarende også i den næste linie af behandling, hvor der observeres et plateau i 'halen' af PFS2 kurven for pembrolizumab + kemoterapi gruppen. Behandling med pembrolizumab + kemoterapi antyder således en positiv påvirkning af 2L behandling. Dette er i modsætning til PFS2 kurven for kemoterapi gruppen (som afspejler kemoterapi behandling efterfulgt af anti-PD-1/L1 behandling ved progression), som går i nul ved ca. 22 måneder. Grundet Copyright er der ikke inkluderet en kopi af Kaplan-Meier kurven for PFS2 hos patienter med PD-L1 ekspresion <1%, men denne er afbildet i figur 4D i reference [5].

5.1.3h Opsummering af resultater

Nedestående tabel opsummerer resultaterne fra KEYNOTE-189 studiet for de enkelte effektmål jf. Medicinrådets protokol. Tabellen inkluderer data fra interimanalyse 1, som tidligere er vurderet af Medicinrådet (i April 2019) [3] samt interimanalyse 2, som udgør datagrundlaget for denne ansøgning med henblik på revurdering af den kliniske merværdi af pembrolizumab + kemoterapi [5]. Data i tabellen understreger den kliniske merværdi af pembrolizumab + kemoterapi, som er blevet yderligere styrket baseret på de opdaterede data i interimanalyse 2.

	Effektmål	Interimanalyse 1 [3] (median opfølgning 10.5 mdr.)	Interimanalyse 2 [5] (median opfølgning 18.7 mdr.)
OS, PD-L1 <1%	Forskel i median OS	3.2 måneder	7.0 måneder
	Forskel i OS-rate ved 18 måneder	-	24% ARR
	HR OS	HR 0.59 (95% CI 0.38-0.92)	HR 0.52 (95% CI 0.36-0.74)
Behandlingsophør grundet bivirkninger af 1 eller flere behandlinger*, ITT [†]	Absolut forskel i behandlingsophør grundet bivirkninger	12.8% absolute risk (95% CI 6.4-19.4)	17.3% absolute risk (95% CI 10.4-24.1)
	Relativ risiko for behandlingsophør grundet bivirkninger	RR 1.86 (95% CI 1.30-2.70)	RR 2.06 (95% CI 1.47-2.90)
PFS, PD-L1 <1%	Forskel i median PFS	1.0 måned	1.1 måneder
	Forskel i PFS-rate ved 18 måneder	-	14% ARR
	HR PFS	HR 0.75 (95% CI 0.53-1.05)	HR 0.64 (95% CI 0.74-0.89)
All-cause grad 3-4 bivirkninger, ITT [†]	Absolut forskel i grad 3-4 bivirkninger	0.6% absolute risk (95% CI -7.7 til 8.8)	4.8% absolute risk (95% CI -3.4 til 13.0)
	Relativ risiko for grad 3-4 bivirkninger	RR 1.01 (95% CI 0.88-1.16)	RR 1.08 (95% CI 0.95-1.24)
Livskvalitet, ITT	Forskel i livskvalitet (LS mean EORTC-QLQ-C30 uge 21)	5.3 (95% CI 1.1-9.5)	5.3 (95% CI 1.1-9.5)

*Behandlingsophør af pembrolizumab/placebo og/eller carboplatin/cisplatin og/eller pemetrexed.

[†] Behandlingsophør og bivirkninger er indsamlet over længere tid i pembrolizumab + kemoterapi gruppen grundet længere gennemsnitlig behandlingstid:

- Interimanalyse 1: 7.4 måneder (SD 4.7) i pembrolizumab + kemoterapi gruppen vs. 5.4 måneder (SD 4.3) i kemoterapi gruppen [3].
- Interimanalyse 2: 9.8 måneder (SD 7.8) i pembrolizumab + kemoterapi gruppen vs. 6.2 måneder (SD 5.7) i kemoterapi gruppen [5].

5.1.4 Konklusion af de komparative analyser

Data i nedenstående tabel understreger den kliniske merværdi af pembrolizumab + kemoterapi til ikke-planocellulær NSCLC med PD-L1 ekspresion <1%, hvor effektmålene for OS og PFS langt overstiger den mindste kliniske relevante forskel defineret i Medicinrådets protokol uden en øgning i grad 3-4 bivirkninger.

Effektmål	Mindste klinisk relevante forskel defineret i Medicinrådets protokol	Mindste klinisk relevante forskel dokumenteret i KEYNOTE-189	Relativ forskel HR/RR (95% CI)
Overlevelse, PD-L1 <1%	Forskel i median OS 3 mdr.	7.0 mdr.	HR 0.52 (95% CI 0.36-0.74)
	5% ARR ved 18 måneder	24% ARR ved 18 mdr.	
Behandlingsophør grundet bivirkninger, ITT*	5% ARR	17.3% absolute risk (95% CI 10.4-24.1)	RR 2.06 (95% CI 1.47-2.90)
Progressionsfri overlevelse, PD-L1 <1%	Forskel i median PFS 3 mdr.	1.1 mdr.	HR 0.64 (95% CI 0.74-0.89)
	5% ARR [†]	14% ARR ved 18 mdr.	
Grad 3-4 bivirkninger, ITT	5% ARR	4.8% absolute risk (95% CI -3.4 til 13.0)	RR 1.08 (95% CI 0.95-1.24)
Livskvalitet EORTC-QLQ-C30, ITT	Forskel på ≥10 point	5.3 point	-

* Behandlingsophør af 1 eller flere behandlinger (pembrolizumab/placebo og/eller carboplatin/cisplatin og/eller pemetrexed).

[†] 5% ARR for PFS ved 18 mdr. er defineret som mindste klinisk relevante forskel i Medicinrådets behandlingsvejledning for 1L NSCLC [6].

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

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

De absolutte og relative effektmål for overlevelse indikerer en stor klinisk merværdi af pembrolizumab + kemoterapi. Der bør lægges vægt på den 7 måneders forlængede mediane overlevelse, en 24% øgning i andelen af patienter med langvarig overlevelse ved 18 måneder, og det statistisk signifikante HR på 0.52 (95% CI 0.36-0.74) for pembrolizumab + kemoterapi vs. kemoterapi.

Ligeledes ses der en vedvarende effektforskel for PFS med en 14% forskel i PFS raten ved 18 måneder og et statistisk signifikant HR på 0.64 (95% CI 0.47-0.89) for pembrolizumab + kemoterapi vs. kemoterapi. Baseret på disse data indikerer de absolutte og relative effektmål for PFS i KEYNOTE-189 derfor en moderat klinisk merværdi. PFS-raten er medtaget for at muliggøre indplacering i Medicinrådets behandlingsvejledning for lægemidler til 1L NSCLC [6].

For behandlingsophør grundet bivirkninger er der uoverensstemmelse i forhold til PICO mellem protokollen og KEYNOTE-189. Det giver usikkerhed om estimatet, da behandlingsophøret overestimeres i pembrolizumab + kemoterapi gruppen med baggrund i, at patienter fortsat kan være i pembrolizumab

behandling (men have stoppet kemoterapi behandling med platin eller pemetrexed). Samtidig er der en længere gennemsnitlig behandlingslængde i pembrolizumab + kemoterapi gruppen.

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

Jf. Medicinrådets metodehåndbog for væsentlighedskriterier for negative effektmål, kan den kliniske merværdi ikke kategoriseres for grad 3-4 bivirkninger. Der er ingen statistisk signifikant forskel i grad 3-4 bivirkninger for pembrolizumab + kemoterapi vs. kemoterapi. Det er klinisk betydningsfuldt, at pembrolizumab + kemoterapi ikke øger andelen af patienter med alvorlige bivirkninger sammenlignet med kemoterapi, og det er til trods for, at behandlingslængden af pembrolizumab + kemoterapi er længere end kemoterapi. De immun-relaterede bivirkninger rapporteret for pembrolizumab + kemoterapi i KEYNOTE-189 er velkendte og håndterbare i klinisk praksis.

Samlet set er der en moderat klinisk merværdi af pembrolizumab + kemoterapi som 1L behandling af ikke-planocellulær NSCLC med PD-L1 ekspresion <1% sammenlignet med kemoterapi. Dette er med særlig vægt på den statistisk signifikant forlængede overlevelse for både OS og PFS for pembrolizumab + kemoterapi vs. kemoterapi, og som adresserer Medicinrådets ønske fra den tidligere vurdering om en konsistent forbedring af både OS og PFS. Dette er klinisk relevant for at kunne give den mest effektive 1L behandlingsstrategi af uheldelig ikke-planocellulær NSCLC, og bør danne grundlag for at Medicinrådet anbefaler pembrolizumab + kemoterapi som standardbehandling af ikke-planocellulær NSCLC med PD-L1 ekspresion <1%.

6 Referencer

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

- [1] Keytruda (pembrolizumab) European Public Assessment Report (EPAR) EMEA/H/C/003820/II/0043, 26 July 2018 (KEYNOTE-189)
- [2] Keytruda (pembrolizumab) Summary of Product Characteristics (SPC), 24. Marts 2020
- [3] Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018;378(22):2078-2092
- [4] Baggrund for Medicinrådets anbefaling vedrørende pembrolizumab i kombination med kemoterapi til behandling af ikke-planocellulær ikke-småcellet lungekræft, 10. april 2019.
<https://medicinraadet.dk/media/11137/baggrund-for-medicinraadets-anbefaling-vedr-pembrolizumab-i-komb-kemoterapi-til-lungekraeft-vers-10.pdf>
- [5] Gadgeel S, Rodríguez-Abreu D, Speranza G, Esteban E, Felip E, Dómine M et al. Updated Analysis From KEYNOTE-189: Pembrolizumab or Placebo Plus Pemetrexed and Platinum for Previously Untreated Metastatic Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2020 Mar 9;JCO1903136. doi: 10.1200/JCO.19.03136.
- [6] Medicinrådets behandlingsvejledning for lægemidler vedrørende førsteliniebehandling af uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft, version 1.2, 10. februar 2020
- [7] Garon EB, Rizvi NA, Hui R, Leigh N, Balmanoukian AS, Eder JP et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2015;372(21):2018-28
- [8] Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han JY et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387(10027):1540-50.
- [9] Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csósz T, Fülöp A et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2016; 10(2):93-105
- [10] Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(17):1627-39
- [11] Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, von Pawel J et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2017;389(10066):255-265
- [12] Galluzzi L, Zitvogel L & Kroemer G. Immunological Mechanisms Underneath the Efficacy of Cancer Therapy. *Cancer Immunol Res* 2016;4(11): 895-902.
- [13] Hato SV, Khong A, de Vries IJM & Lesterhuis WJ. Molecular Pathways: The Immunogenic Effects of Platinum-Based Chemotherapeutics. *Clin Cancer Res* 2014;20(11): 2831-7

- [14] Roselli M, Cereda V, di Bari MG, Formica V, Spila A, Jochems C et al. Effects of conventional therapeutic interventions on the number and function of regulatory T cells. *OncolImmunology* 2013; 2(10): e27025
- [15] Sun C, Mezzadra R & Schumacher TN. Regulation and Function of the PD-L1 Checkpoint. *Immunity* 2018;48:434-52
- [16] Tran L, Allen CT, Xiao R, Moore E, Davis R, Park S-J et al. Cisplatin Alters Antitumor Immunity and Synergizes with PD-1/PD-L1 Inhibition in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Cancer Immunol Res* 2017; 5(12): 1141-51
- [17] Fournel L, Wub Z, Stadlerb N, Damotted D, Lococoe F, Boullied G et al. Cisplatin increases PD-L1 expression and optimizes immune check-point blockade in non-small cell lung cancer. *Cancer Letters* 2019;464: 5-14
- [18] Schaer DA, Geeganage S, Amaladas N, Lu ZH, Rasmussen ER, Sonyi A et al. The Folate Pathway Inhibitor Pemetrexed Pleiotropically Enhances Effects of Cancer Immunotherapy. *Clin Cancer Res* 2019;25:7175-88
- [19] Cavazzoni A, Digiacomio G, Alfieri R, La Monica S, Fumarola C, Galetti M et al. Pemetrexed Enhances Membrane PD-L1 Expression and Potentiates T Cell-Mediated Cytotoxicity by Anti-PD-L1 Antibody Therapy in Non-Small-Cell Lung Cancer. *Cancers* 2020, 12, 666; doi:10.3390/cancers12030666
- [20] Garassino MC, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, Speranza G, Domine M et al. Patient-reported outcomes following pembrolizumab or placebo plus pemetrexed and platinum in patients with previously untreated, metastatic, non-squamous non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-189): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020; 21(3):387-397
- [21] Klinisk retningslinie for pallierende behandling af ikke-småcellet lungekræft. Dansk Onkologisk Lungecancer Gruppe (DOLG). 12. december 2018.
<http://www.dolg.dk/dokumenter/referenceprogram/kap7.pdf>
- [22] Langer CJ, Gadgeel SM, Borghaei H, Papadimitrakopoulou VA, Patnaik A, Powell SF et al. Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomized, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study. *Lancet Oncol* 2016; 17(11):1497-1508
- [23] Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, Tafreshi A, Gümüş M, Mazières J et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(21):2040-2051
- [24] Retningslinje for diagnostik af biomarkøren PD-L1 1 i ikke-småcellet lungecancer (NSCLC), 10. december 2018. https://www.lungecancer.dk/wp-content/uploads/2019/03/Retningslinje_for_diagnostik_af_biomarkøren_PDL1.pdf
- [25] Lisberg A, Tucker DA, Goldman JW, Wolf B, Carroll J, Hardy A et al. Treatment-Related Adverse Events Predict Improved Clinical Outcome in NSCLC Patients on KEYNOTE-001 at a Single Center. *Cancer Immunol Res* 2018; 6(3): 288-94
- [26] Tachihara M, Negoro S, Inoue T, Tamiya M, Akazawa Y, Uenami T et al. Efficacy of anti-PD-1/PD-L1 antibodies after discontinuation due to adverse events in non-small cell lung cancer patients (HANSHIN 0316). *BMC Cancer* 2018 18 (1):946 doi: 10.1186/s12885-018-4819-2
- [27] Martini DJ, Hamieh L, McKay RR, Harshman LC, Brandao R, Norton CK et al. Durable Clinical Benefit in Metastatic Renal Cell Carcinoma Patients Who Discontinue PD-1/PD-L1 Therapy for Immune-Related Adverse Events. *Cancer Immunol Res* 2018; 6(4): 402-8

- [28] Grangeon M, Tomasini P, Chaleat S, Jeanson A, Souquet-Bressand M, Khobta N et al. Association Between Immune-Related Adverse Events and Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitors in Non-Small Cell Lung Cancer. *Clinical Lung Cancer* 2018 *Clin Lung Cancer* 2019;20(3):201-7
- [29] Cortellini A, Chiari R, Ricciuti B, Metro G, Perrone F, Tiseo M, Bersanelliet M et al. Correlations Between the Immune-related Adverse Events Spectrum and Efficacy of Anti-PD1 Immunotherapy in NSCLC Patients. *Clin Lung Cancer* 2019;20(4):237-47
- [30] Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, & Pater J. Interpreting the Significance of Changes in Health-Related Quality-of-Life Scores. *J Clin Oncol* 1998;16:139-44
- [31] Maringwa JT, Quinten C, King M, Ringash J, Osoba D, Coens C et al. Minimal important differences for interpreting health-related quality of life scores from the EORTC QLQ-C30 in lung cancer patients participating in randomized controlled trials. *Support Care Cancer* 2011; 19:1753-1760

7 Appendix

Litteratursøgning

N/A – litteratursøgning ikke påkrævet jf. protokollen

Table A1 Inclusion and exclusion criteria

Inclusion criteria	
Exclusion criteria	

Hovedkarakteristika af de inkluderede studier

Studie karakteristika

Tabel A2 KEYNOTE-189 [3]

Trial name	Study of Pemetrexed+Platinum Chemotherapy With or Without Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With First Line Metastatic Nonsquamous Non-small Cell Lung Cancer (MK-3475-189/KEYNOTE-189)
NCT number	02578680
Objective	To study efficacy and safety of pembrolizumab combined with pemetrexed/platinum chemotherapy versus pemetrexed/platinum chemotherapy alone in participants with advanced or metastatic non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC) who have not previously received systemic therapy for advanced disease and with any level of PD-L1 expression
Publications – title, author, journal, year	<ul style="list-style-type: none"> • Gandhi L et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. <i>N Engl J Med.</i> 2018;378(22):2078-2092 [3] • Gadgeel et al. KEYNOTE-189: Updated Overall Survival and Progression After the Next Line of Therapy (PFS2) with Pembrolizumab plus Chemotherapy With Pemetrexed and Platinum vs Placebo plus Chemotherapy for Metastatic Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. <i>J Clin Oncol.</i> 2020 Mar 9;JCO1903136. doi: 10.1200/JCO.19.03136. [5] • Garassino MC et al. Patient-reported outcomes following pembrolizumab or placebo plus pemetrexed and platinum in patients with previously untreated, metastatic, non-squamous non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-189): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. <i>Lancet Oncol.</i> 2020; 21(3):387-397 [20] • Keytruda (pembrolizumab) European Public Assessment Report (EPAR) EMEA/H/C/003820/II/0043, 26 July 2018 (KEYNOTE-189) [1]
Study type and design	Double-blind, phase 3 trial where patients were randomly assigned in a 2:1 ratio to receive pemetrexed and a platinum-based drug plus either 200 mg of pembrolizumab or placebo every 3 weeks for 4 cycles followed by pembrolizumab or placebo for up to a total of 35 cycles plus pemetrexed maintenance therapy. Randomization was performed by means of an integrated interactive voice-response and Web-response system. Randomization was stratified according to PD-L1 expression (tumor proportion score $\geq 1\%$ vs. $< 1\%$), choice of platinum-based drug (cisplatin vs. carboplatin), and smoking history (never vs. former or current). Crossover to pembrolizumab monotherapy was permitted among the patients in the placebo-combination group who had verified disease progression.
Follow-up time	Interim analysis 1: Median follow-up 10.5 months (range 0.2-20.4) Interim analysis 2: Median follow-up 18.7 months (range 0.2-30.9)
Population (inclusion and exclusion criteria)	<p>Inclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Has a histologically-confirmed or cytologically confirmed diagnosis of stage IV nonsquamous NSCLC. • Has confirmation that epidermal growth factor receptor (EGFR) or anaplastic lymphoma kinase (ALK)-directed therapy is not indicated. • Has measurable disease. • Has not received prior systemic treatment for their advanced/metastatic NSCLC. • Can provide tumor tissue. • Has a life expectancy of at least 3 months.

	<ul style="list-style-type: none"> • Has a performance status of 0 or 1 on the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status. • Has adequate organ function • If female of childbearing potential, is willing to use adequate contraception for the course of the study through 120 days after the last dose of study medication or through 180 days after last dose of chemotherapeutic agents. • If male with a female partner(s) of child-bearing potential, must agree to use adequate contraception starting with the first dose of study medication through 120 days after the last dose of study medication or through 180 days after last dose of chemotherapeutic agents. <p>Exclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Has predominantly squamous cell histology NSCLC. • Is currently participating and receiving study therapy or has participated in a study of an investigational agent and received study therapy or used an investigational device within 4 weeks prior to administration of pembrolizumab. • Before the first dose of study medication: a) Has received prior systemic cytotoxic chemotherapy for metastatic disease, b) Has received antineoplastic biological therapy (e.g., erlotinib, crizotinib, cetuximab), c) Had major surgery (<3 weeks prior to first dose) • Received radiation therapy to the lung that is >30 Gy within 6 months of the first dose of study medication. • Completed palliative radiotherapy within 7 days of the first dose of study medication. • Is expected to require any other form of antineoplastic therapy while on study. • Received a live-virus vaccination within 30 days of planned start of study medication. • Has clinically active diverticulitis, intra-abdominal abscess, gastrointestinal obstruction, peritoneal carcinomatosis. • Known history of prior malignancy except if participant has undergone potentially curative therapy with no evidence of that disease recurrence for 5 years since initiation of that therapy, except for successful definitive resection of basal cell carcinoma of the skin, superficial bladder cancer, squamous cell carcinoma of the skin, in situ cervical cancer, or other in situ cancers. • Has known active central nervous system (CNS) metastases and/or carcinomatous meningitis. • Previously had a severe hypersensitivity reaction to treatment with another monoclonal antibody (mAb). • Known sensitivity to any component of cisplatin, carboplatin or pemetrexed. • Has active autoimmune disease that has required systemic treatment in past 2 years. • Is on chronic systemic steroids. • Is unable to interrupt aspirin or other nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), other than an aspirin dose ≤ 1.3 g per day, for a 5-day period (8-day period for long-acting agents, such as piroxicam). • Is unable or unwilling to take folic acid or vitamin B12 supplementation. • Had prior treatment with any other anti-programmed cell death-1 (PD-1), or PD-ligand 1 (PD-L1) or PD-L2 agent or an antibody targeting other immunoregulatory receptors or mechanisms. Has participated in any other pembrolizumab study and has been treated with pembrolizumab. • Has an active infection requiring therapy. • Has known history of Human Immunodeficiency Virus (HIV).
--	--

	<ul style="list-style-type: none"> • Has known active Hepatitis B or C. • Has known psychiatric or substance abuse disorder that would interfere with cooperation with the requirements of the trial. • Is a regular user (including "recreational use") of any illicit drugs or had a recent history (within the last year) of substance abuse (including alcohol). • Has symptomatic ascites or pleural effusion. • Has interstitial lung disease or a history of pneumonitis that required oral or IV glucocorticoids to assist with management. <p>Is pregnant or breastfeeding, or expecting to conceive or father children prior to 120 days after the last dose of study medication or through 180 days after last dose of chemotherapeutic agents.</p>																																																
Intervention	<p>All patients received four cycles of the investigator's choice of intravenously (i.v.) administered cisplatin (75 mg per square meter of body surface area) or carboplatin (area under the concentration-time curve (AUC), 5 mg per milliliter per minute) plus pemetrexed (500 mg per square meter) every 3 weeks. In the intervention arm patients received the above treatments in combination with pembrolizumab 200 mg every third week administered i.v. for up to 35 cycles. 410 patients were randomized to the pembrolizumab-chemotherapy intervention group compared to 206 patients randomized in the chemotherapy control group.</p>																																																
Baseline characteristics	<p>The baseline demographic and disease characteristics were generally well balanced between the two arms except the percentage of men was higher in the pembrolizumab + chemotherapy arm than in the chemotherapy arm. Baseline characteristics are listed in the table below.</p> <table border="1" data-bbox="486 1025 1433 1621"> <thead> <tr> <th></th> <th>Pembrolizumab + chemotherapy (n=410)</th> <th>Chemotherapy (n=206)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Age, median (range)</td> <td>65.0 (34.0-84.0)</td> <td>63.5 (34.0-84.0)</td> </tr> <tr> <td>Men/women (%)</td> <td>62%/38%</td> <td>52.9%/47.1%</td> </tr> <tr> <td>ECOG PS 0/1 (%)</td> <td>45.4%/53.9%</td> <td>38.8%/60.7%</td> </tr> <tr> <td>Smoking (%)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> Current/former</td> <td>88.3%</td> <td>87.9%</td> </tr> <tr> <td> Never</td> <td>11.7%</td> <td>12.1%</td> </tr> <tr> <td>Brain metastases (%)</td> <td>17.8%</td> <td>17.0%</td> </tr> <tr> <td>PD-L1 (%)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> <1</td> <td>31.0%</td> <td>30.6%</td> </tr> <tr> <td> 1-49%</td> <td>31.2%</td> <td>28.2%</td> </tr> <tr> <td> ≥50%</td> <td>32.2%</td> <td>34.0%</td> </tr> <tr> <td>Previous therapies for non-metastatic disease (%)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> Radiotherapy</td> <td>6.8%</td> <td>9.7%</td> </tr> <tr> <td> Neoadjuvant therapy</td> <td>1.2%</td> <td>2.9%</td> </tr> <tr> <td> Adjuvant therapy</td> <td>6.1%</td> <td>6.8%</td> </tr> </tbody> </table>		Pembrolizumab + chemotherapy (n=410)	Chemotherapy (n=206)	Age, median (range)	65.0 (34.0-84.0)	63.5 (34.0-84.0)	Men/women (%)	62%/38%	52.9%/47.1%	ECOG PS 0/1 (%)	45.4%/53.9%	38.8%/60.7%	Smoking (%)			Current/former	88.3%	87.9%	Never	11.7%	12.1%	Brain metastases (%)	17.8%	17.0%	PD-L1 (%)			<1	31.0%	30.6%	1-49%	31.2%	28.2%	≥50%	32.2%	34.0%	Previous therapies for non-metastatic disease (%)			Radiotherapy	6.8%	9.7%	Neoadjuvant therapy	1.2%	2.9%	Adjuvant therapy	6.1%	6.8%
	Pembrolizumab + chemotherapy (n=410)	Chemotherapy (n=206)																																															
Age, median (range)	65.0 (34.0-84.0)	63.5 (34.0-84.0)																																															
Men/women (%)	62%/38%	52.9%/47.1%																																															
ECOG PS 0/1 (%)	45.4%/53.9%	38.8%/60.7%																																															
Smoking (%)																																																	
Current/former	88.3%	87.9%																																															
Never	11.7%	12.1%																																															
Brain metastases (%)	17.8%	17.0%																																															
PD-L1 (%)																																																	
<1	31.0%	30.6%																																															
1-49%	31.2%	28.2%																																															
≥50%	32.2%	34.0%																																															
Previous therapies for non-metastatic disease (%)																																																	
Radiotherapy	6.8%	9.7%																																															
Neoadjuvant therapy	1.2%	2.9%																																															
Adjuvant therapy	6.1%	6.8%																																															
Primary and secondary endpoints	<p>Primary endpoints:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Overall survival (time from randomization to death from any cause) and progression-free survival (time from randomization to disease progression as assessed by blinded, independent central radiologic review according to RECIST version 1.1, or death from any cause, whichever occurred first) <p>Secondary endpoints:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Response rate (the percentage of patients with a confirmed complete or partial response by blinded, independent central radiologic review according to RECIST version 1.1) • Duration of response (time from first documented complete or partial response to disease progression or death) 																																																

	Safety
Method of analysis	<ul style="list-style-type: none"> • Efficacy was assessed in the intention-to-treat population which included all patients who had undergone randomization. • Safety was assessed in the as-treated population which included all patients who had undergone randomization and received at least one dose of the assigned combination therapy. • The Kaplan-Meier method was used to estimate overall and progression-free survival. <ul style="list-style-type: none"> ○ Data for patients who were alive or lost to follow-up were censored for overall survival at the time they were last known to be alive; data for patients who crossed over were not censored at the time of crossover. ○ Data for patients who were alive and did not have disease progression or who were lost to follow-up were censored for the analysis of progression-free survival at the time of the last imaging assessment. <p>The stratified log-rank test was used to assess between-group differences in overall and progression-free survival. Hazard ratios and associated 95% confidence intervals were calculated with the use of a stratified Cox Proportional-hazards model and Efron's method for handling tied events to assess the magnitude of the treatment difference. Differences in response rate were assessed with the stratified method of Miettinen and Nurminen.</p>
Subgroup analyses	<p>As prespecified in the protocol, subgroup analyses were planned to determine whether the treatment effect is consistent across various subgroups for OS, PFS and ORR (with a nominal 95% CI) with the following classification variables:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Age category (≤ 65, > 65 years) • ECOG Performance Scale (0, 1) • Sex (female, male) • Race (white, non-white) • Smoking status (never, former/ current) • Brain metastasis status at baseline (yes, no) • PD-L1 expression (unknown, TPS $< 1\%$, or TPS $\geq 1\%$) • Platinum chemotherapy (cisplatin, carboplatin)

Resultater per studie

Tabel A3 Resultater fra KEYNOTE-189 [5]

Trial name: KEYNOTE-189											
NCT number: 02578680											
Outcome	Study arm	N	Result (CI)	Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			Description of methods used for estimation	References
				Difference	95% CI	P value	Hazard/Odds/Risk ratio	95% CI	P value		
Median OS, PD-L1 <1%	Pembrolizumab + chemotherapy	127	17.2 (13.8-22.8) months	7.0 months	-	-	HR: 0.52	0.36-0.74	-	<p>Median overall survival (OS) is based on the Kaplan–Meier estimator. HR is based on a Cox proportional hazards model with adjustment for stratification factors used for randomisation: PD-L1 TPS (≥1% vs. <1), platinum-based drug (cisplatin vs. carboplatin) and smoking history (never vs. former or current). Median follow-up 18.7 (0.2-30.9) months. OS subgroup analyses according to PD-expression level (<1%, 1-49% and ≥50% PD-L1) were prespecified subanalyses in the study protocol with a nominal 95% CI. No p-value is available.</p>	[5]
	Chemotherapy	63	10.2 (7.0-13.5) months								
18-months OS, PD-L1 <1%	Pembrolizumab + chemotherapy	127	49%	24%	-	-	-	-	-		
	Chemotherapy	63	25%								
Median PFS, PD-L1 <1%	Pembrolizumab + chemotherapy	127	6.2 (4.9-8.1) months	1.1 months	-	-	HR: 0.64	0.47-0.89	-	<p>Median progression free survival (PFS) is based on the Kaplan–Meier estimator. HR is based on a Cox proportional hazards model with adjustment for stratification factors</p>	[5]
	Chemotherapy	63	5.1 (4.5-6.8) months								

										used for randomisation: PD-L1 TPS (≥1% vs. <1), platinum-based drug (cisplatin vs. carboplatin) and smoking history (never vs. former or current). Median follow-up 18.7 (0.2-30.9) months. PFS subgroup analyses according to PD-expression level (<1%, 1-49% and ≥50% PD-L1) were prespecified analyses in the study protocol with a nominal 95% CI. No p-value is available.	
18-months PFS, PD-L1 < 1%	<p>Pembrolizumab + chemotherapy 127 17%</p> <p>Chemotherapy 63 3%</p>		14%	-	-	-	-	-	-	Descriptive outcome. No 95% CI or p-value is available. PFS-rate at 18 months is based on reading from the Kaplan-Meier curves (since the KEYNOTE-189 study protocol only had prespecified analysis of PFS-rate at 6, 12 and 24 months).	[5]
Health-Related Quality of life EORTC-QLQ-C30, ITT (Difference in LS mean between treatment groups from baseline to week 21)	<p>Pembrolizumab + chemotherapy 410 1.3 (-1.2 to 3.6)</p> <p>Chemotherapy 206 -4.0 (-7.7 to -0.3)</p>		5.3	1.1-9.5	0.014	-	-	-	-	Change from baseline in EORTC QLQ-C30 global health status/quality of life score at week 21 in KEYNOTE-189 in ITT population. The score is estimated with a 95% CI based on a constrained longitudinal data analysis (cLDA) with the score as the response variable, and treatment by study visit interaction and stratification factors for randomization as covariates. This model assumes a common mean across treatment groups at baseline (due to randomisation) and a different mean for each treatment at each post-baseline timepoints. Data is presented as leastsquares (LS) means, which is the difference in group means after adjusting for	[20]

									covariates. P-value is 2-sided and nominal.				
All cause grade 3-4 adverse events, ITT	Pembrolizumab + chemotherapy	405	64.7%						RR: 1.08	0.95-1.24	-	The safety population consisted of all randomised subjects who received at least one dose of study treatment in KEYNOTE-189. Risk ratio and 95% CI are provided for patients who had grade 3-4 adverse events for pembrolizumab + chemotherapy vs. chemotherapy in KEYNOTE-189 computed using Miettinen & Nurminen's method. As the mean treatment duration was higher in the pembrolizumab + chemotherapy group (9.8 months and SD 7.8) compared to the chemotherapy group (6.2 months and SD 5.7), adverse events were collected over a longer period of time for the pembrolizumab + chemotherapy group. Descriptive statistics with 95% CI for treatment comparison. No p-value is available.	[5]
	Chemotherapy	202	59.9%	4.8%	-3.4 to 13.0	-							
Discontinuation of one or more treatments (pembrolizumab/placebo or carboplatin/cisplatin or pemetrexed) due to adverse events, ITT	Pembrolizumab + chemotherapy	405	33.6%						RR: 2.06	1.46-2.89	-	The safety population consisted of all randomised subjects who received at least one dose of study treatment in KEYNOTE-189. Risk ratio and 95% CI are provided for patients who discontinued any treatments (pembrolizumab/placebo or carboplatin/cisplatin or pemetrexed) due to adverse events for pembrolizumab + chemotherapy vs. chemotherapy in KEYNOTE-189 computed using Miettinen & Nurminen's method. As the mean treatment duration was higher in	[5]
	Chemotherapy	202	16.3%	17.3%	10.4-24.1	-							

			<p>the pembrolizumab + chemotherapy group (9.8 months and SD 7.8) compared to the chemotherapy group (6.2 months and SD 5.7), discontinuation due to adverse events were collected over a longer period of time for the pembrolizumab + chemotherapy group. Descriptive statistics with 95% CI for treatment comparison. No p-value is available.</p>	
--	--	--	---	--

Resultater per PICO (klinisk spørsmål)

Tabel A4 Resultater for klinisk spørsmål 1:

”Hvilken værdi har pembrolizumab i kombination med platinbaseret kemoterapi sammenlignet med platinbaseret kemoterapi for patienter med PD-L1-ekspression < 1 %?”

Results per outcome	<i>Attach forest plots and statistical results as a separate file. Results from the comparative analysis should be given in the table below, if possible.</i>							Methods used for quantitative synthesis
	Studies included in the analysis	Absolute difference in effect			Relative difference in effect			
		Difference	CI	P value	Hazard/Odds/Risk ratio	CI	P value	
Median overall survival, PD-L1 <1%	KEYNOTE-189	7.0 months	-	-	HR: 0.52	0.36-0.74	-	The median overall survival (OS) is based on the Kaplan-Meier estimator. HR is based on a Cox proportional hazards model with adjustment for stratification factors used for randomisation: PD-L1 TPS (≥1% vs. <1%), platinum-based drug (cisplatin vs. carboplatin) and smoking history (never vs. former or current). Median follow-up 18.7 (0.2-30.9) months. No p-value available. [5]
18-months overall survival, PD-L1 <1%	KEYNOTE-189	24%	-	-	-	-	-	Descriptive outcome. 18-months OS in KEYNOTE-189 for the subgroup with PD-L1 < 1%: Pembrolizumab + chemotherapy 49% vs. chemotherapy 25% (reading from the Kaplan-Meier curves since the KEYNOTE-189 study protocol only prespecified analysis of OS-rate at 6, 12 and 24 month). [5]
Discontinuation of one or more treatments (pembrolizumab/placebo or carboplatin/cisplatin or pemetrexed) due to adverse events, ITT	KEYNOTE-189	17.3%	10.4-24.1	-	RR: 2.06	1.46-2.89	-	The safety population consisted of all randomised subjects who received at least one dose of study treatment in KEYNOTE-189. Risk ratio and 95% CI are provided for patients who discontinued any treatments (pembrolizumab/placebo or carboplatin/cisplatin or pemetrexed) due to adverse events for pembrolizumab + chemotherapy vs. chemotherapy in KEYNOTE-189 computed using Miettinen &

								Nurminen's method. As the mean treatment duration was higher in the pembrolizumab + chemotherapy group (9.8 months and SD 7.8) compared to the chemotherapy group (6.2 months and SD 5.7 months), discontinuation due to adverse events were collected over a longer period of time for the pembrolizumab + chemotherapy group. Descriptive statistics with 95% CI for treatment comparison. No p-value is available. [5]
Median PFS, PD-L1 <1%	KEYNOTE-189	1.1 months	-	-	HR: 0.64	0.47-0.89	-	The median PFS is based on the Kaplan-Meier estimator. HR is based on a Cox proportional hazards model with adjustment for stratification factors used for randomisation: PD-L1 TPS (≥1% vs. <1), platinum-based drug (cisplatin vs. carboplatin) and smoking history (never vs. former or current). Median follow-up 18.7 (0.2-30.9) months. No p-value available. [5]
18-months PFS, PD-L1 <1%	KEYNOTE-189	14%	-	-	-	-	-	Descriptive outcome. 18-months PFS in KEYNOTE-189 for the subgroup with PD-L1 < 1%: Pembrolizumab + chemotherapy 17% vs. chemotherapy 3% (reading from the Kaplan-Meier curves since the KEYNOTE-189 study protocol only prespecified analysis of PFS-rates at 6, 12 and 24 months). [5]
All cause grade 3-4 adverse events (ITT)	KEYNOTE-189	4.8%	-3.4 to 13.0	-	RR: 1.08	0.95-1.24	-	The safety population consisted of all randomised subjects who received at least one dose of study treatment in KEYNOTE-189. Risk ratio and 95% CI are provided for patients who had all cause grade 3-4 adverse events for pembrolizumab + chemotherapy vs. chemotherapy in KEYNOTE-189 computed using Miettinen & Nurminen's method. As the mean treatment duration was higher in the pembrolizumab + chemotherapy group (9.8 months and SD 7.8) compared to the

								chemotherapy group (6.2 months and SD 5.7 months), adverse events were collected over a longer period of time for the pembrolizumab + chemotherapy group. Descriptive statistics with 95% CI for treatment comparison. No p-value is available. [5]
Health-Related Quality of life EORTC-QLQ-C30, ITT (Difference in LS mean between treatment groups from baseline to week 21)	KEYNOTE-189	5.3	1.1-9.5	0.014	-	-	-	Change from baseline in EORTC QLQ-C30 global health status/quality of life score at week 21 in KEYNOTE-189 in ITT population. The score is estimated with a 95% CI based on a constrained longitudinal data analysis (cLDA) with the score as the response variable, and treatment by study visit interaction and stratification factors for randomization as covariates. This model assumes a common mean across treatment groups at baseline (due to randomisation) and a different mean for each treatment at each of the post-baseline timepoints. Data is presented as leastsquares means, which is the difference in group means after adjusting for covariates. P-value is 2-sided and nominal. [20]

Omkostningsanalyse og budgetkonsekvensanalyse for Keytruda (pembrolizumab) i kombination med kemoterapi til førstelinie behandling af metastatisk ikke-planocellulær ikke-småcellet lungecancer (NSCLC) med PD-L1 ekspresion < 1% af tumorcellerne

MSD, 22. april 2020

Contents

1.	Indledning.....	4
2.	Nuværende behandling.....	6
3.	Pembrolizumab, patientpopulationer og komparatorer.....	6
3.1	Indikation.....	6
3.2	Virkningsmekanisme.....	6
3.3	Dosering.....	6
3.4	Patientpopulation.....	7
3.5	Forventet antal patienter.....	7
3.6	Kliniske spørgsmål i protokollen.....	7
3.7	Komparativ analyse til besvarelse af kliniske spørgsmål 1.....	7
3.8	Forklaring af excel-modellen.....	8
3.9	Tidshorisont.....	9
4	Omkostning for en gennemsnitspatient.....	9
4.1	Model til ekstrapolering.....	10
4.2	Lægemedelomkostninger.....	22
4.3	Hospitalsomkostninger.....	23
4.3.1	Omkostninger til behandlingskrævende bivirkninger.....	23
4.3.2	Omkostninger forbundet med intravenøs infusion.....	25
4.3.3	Omkostninger til monitorering/opfølgning.....	26
4.4	Patientomkostninger.....	27
4.5	Samlede omkostninger for en gennemsnitspatient baseret på hovedanalysen.....	27
4.6	Følsomhedsanalyser.....	28
4.6.1	Følsomhedsanalyse - omkostning til 2L lægemiddel ekskluderes fra analysen.....	29
4.6.2	Følsomhedsanalyse – vægtbaseret dosis af pembrolizumab.....	30
4.6.3	Følsomhedsanalyse – tidshorisont.....	30
4.6.4	Følsomhedsanalyse – Spild.....	31
4.6.5	Følsomhedsanalyse – Omkostninger til IV behandling; sammenligning af mikrobaseret tilgang til estimering af omkostning og omkostninger baseret på DRG takst.....	31
4.6.6	Opsummering på følsomhedsanalyser.....	32
5.	Budgetkonsekvens.....	32

5.1	Budgetkonsekvens -følsomhedsanalyse.....	33
5.1.1	Følsomhedsanalyse – vægtbaseret pembrolizumab	34
5.1.2	Følsomhedsanalyse – markedsoptag på 80%.....	34

1. Indledning

Dette notat omhandler pembrolizumab i kombination med kemoterapi til førstelinie behandling af metastatisk ikke-planocellulær ikke-småcellet lungecancer (NSCLC) med PD-L1 ekspression < 1% af tumorcellerne.

Pembrolizumab blev godkendt af Europakommissionen i september 2018 til førstelinie (1L) behandling af ikke-planocellulær metastatisk NSCLC (uden EGFR mutationer og ALK translokation) hos voksne patienter i kombination med platin-baseret kemoterapi og pemetrexed. EMA godkendelsen er baseret på kliniske resultater fra KEYNOTE-189(KN189), som er et randomiseret, dobbelt-blindet, multicenter fase 3 studie, som har undersøgt pembrolizumab i kombination med kemoterapi overfor kemoterapi.

Medicinrådet anbefalede den 10. april 2019 pembrolizumab i kombination med kemoterapi som standardbehandling til 1L behandling af ikke-planocellulær NSCLC hos patienter med PD-L1 ekspression på $\geq 1\%$ og <50% af tumorcellerne på baggrund af de kliniske resultater fra KEYNOTE-189. Pembrolizumab i kombination med kemoterapi til patienter med PD-L1 ekspression <1% af tumorcellerne blev ikke anbefalet som standardbehandling, da Medicinrådet vurderede, at der ikke var et rimeligt forhold mellem den kliniske merværdi og de inkrementelle omkostninger.

Der er nu publiceret data med længere opfølgningstid fra KN189, som viser en klar og vedvarende overlevelsesevinst. Medicinrådet har, på baggrund af henvendelse fra MSD, besluttet at igangsætte en 12-ugers proces for vurdering af pembrolizumab i kombination med kemoterapi til patienter med PD-L1 ekspression <1% af tumorcellerne. MSD har derfor fremsendt en ny endelig ansøgning med det nye datasæt med tilhørende omkostningsanalyse og budgetkonsekvensanalyse.

Dette notat præsenterer omkostningsanalyse og budgetkonsekvensanalyse for pembrolizumab i kombination med pemetrexed og platinbaseret kemoterapi som førsteliniebehandling til ikke-planocellulær ikke-småcellet lungekræft til patienter med PD-L1 ekspression <1% af tumorcellerne. Denne analyse består således af to delelementer:

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

Analyserne er baseret på protokollen fra Medicinrådet til brug for revurdering, som MSD modtog den 1. april 2020.

Innovation angives i notat/model som "Pembro+PEM+cisplatin" og komparator beskrevet i protokol angives i notat/model som "Placebo+PEM+cisplatin".

Omkostningsanalysen og budgetkonsekvensanalysen er baseret på en excel-model, som udleveres sammen med notatet (MSD.KN189.Omkostningsanalyse.21april2020.xlsb). Denne excel-fil indeholder også model til brug for ekstrapolering af forløbsestimater.

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

Tabel 1.

Basis antagelser	Base-case til hovedanalyse
Modeltype til ekstrapolering af Forløbsestimater	Partitioned survival model med tre health states(PF,PD og død)
Tidshorisont	20 år
Diskonteringsrate	4%
Inkluderede omkostninger	Lægemedelomkostninger Hospitalssomkostninger Patientomkostninger
Dosering	Fast dosis
Behandlingslinje	1. linje
Gennemsnitlige behandlingslængder	Intervention: 7,8 mdr.(eksponentiel) Komparator: 6,1 mdr.(Gompertz)
Efterfølgende behandlingslinjer	Ja, 2L Docetaxel behandling
Parametriske overlevelsesfunktioner for PFS	Intervention: Weibull Komparator: Weibull
Parametriske overlevelsesfunktioner for OS	Intervention: Eksponentiel Komparator: Eksponentiel

2. Nuværende behandling

Dansk, klinisk praksis for behandling af NSCLC stadium IV er beskrevet i Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til førstelinjebehandling af uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft (godkendt 5. november 2019). Patienternes niveau af PD-L1 afgør hvilken behandling de tilbydes i 1L. Førstevalg til patienter med PD-L1>50 er pembrolizumab monoterapi og førstevalg til patienter med PD-L1 $\geq 1\%$ og $< 50\%$ er pembrolizumab i kombination med kemoterapi. Til patienter med ikke-planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression $< 1\%$ er førstevalget i behandlingsvejledningen beskrevet som kemoterapi baseret på carbo- eller cisplatin i kombination med vedligeholdelsesbehandling med pemetrexed. I de kliniske retningslinjer for lungekræft (Pallierende behandling af ikke-småcellet lungekræft, 12. december 2018, Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet) er 2L behandling for patienter med non-planocellulært karcinom med PD-L1<1% beskrevet som værende enten behandling med pemetrexed eller med docetaxel. Medicinrådet har endnu ikke udarbejdet behandlingsvejledning til 2L.

3. Pembrolizumab, patientpopulationer og komparatorer

3.1 Indikation

KEYTRUDA(pembrolizumab) i kombination med pemetrexed og platinbaseret kemoterapi er indiceret til førstelinjebehandling af voksne med metastatisk ikke-planocellulær ikke-småcellet lungekræft uden EGFR eller ALK mutationer i tumor. Denne analyse omfatter udelukkende den subpopulation af patienter, som har PD-L1-ekspression $< 1\%$, jvf. Medicinrådets protokol.

3.2 Virkningsmekanisme

Pembrolizumab er et monoklonalt, humaniseret antistof rettet mod Programmed-Death-1 (PD-1), der primært er udtrykt på T-celler. Dette molekyle er en receptor for PD-L1, som ofte findes udtrykt på tumorceller. Ved interaktion mellem PD-1 og PD-L1 hæmmes T-cellens aktivitet. Pembrolizumab blokerer denne interaktion og T-cellerne kan derfor forblive aktive og angribe og dræbe tumorcellerne. Kemoterapi findes i mange variationer, men virker generelt ved at hæmme celleyklus i den aktivt voksende celle.

Det er vist i flere studier, at kemoterapi kan gøre tumorer mere immunogene og det er derfor sandsynligt, at effekterne af en kombination af kemoterapi og immunterapi vil være synergistiske. Et randomiseret fase II studie (KN21 kohorte G) har tidligere vist værdien af at kombinere pembrolizumab med kemoterapi. KN189 er en bekræftelse af disse resultater.

3.3 Dosering

I nedenstående tabel 2 har vi angivet doseringen for alle de lægemidler og kombinationer af lægemidler, som indgår i analysen:

Tabel 2.

Lægemiddel	Dosering	Administrationsform
Pembrolizumab(Keytruda)	200 mg	intravenøs infusion af 200 mg hver 3. uge (max 35 doser)
Cisplatin	75 mg/m ²	intravenøs infusion hver 3. uge over 4 serier
Pemetrexed (Alimta)	500 mg/m ²	intravenøs infusion hver 3. uge indtil progression i sygdommen eller uacceptable bivirkninger

Dosis angivet ovenfor for pembrolizumab er med reference til produktresumé. Doseringen af de øvrige lægemidler vurderes at være repræsentativ for dansk klinisk praksis, hvilket også understreges i protokollen.

3.4 Patientpopulation

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

Voksne patienter med uhelbredelig ikke-planocellulær NSCLC, PD-L1-ekspression < 1 % og uden ALK-translokation eller aktiverende EGFR-mutation.

3.5 Forventet antal patienter

Budgetkonsekvensanalysen baseres på 250 patienter pr. år, jvf. Medicinerådets protokol.

3.6 Kliniske spørgsmål i protokollen

Klinisk spørgsmål 1 fra Medicinerådets protokol:

Hvilken værdi har pembrolizumab i kombination med platinbaseret kemoterapi sammenlignet med platinbaseret kemoterapi for patienter med PD-L1-ekspression < 1 %?

3.7 Komparativ analyse til besvarelse af kliniske spørgsmål 1

MSD har i den endelige ansøgningen til brug for ny vurdering af klinisk merværdi udarbejdet komparativ analyse til besvarelse af det kliniske spørgsmål 1 i protokollen. I den komparative analyser er data vedrørende effekt og bivirkninger hentet fra KN189 studiet, som det præsenteres i følgende publikationer:

- Gandhi et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer, NEJM, 2018
- Gadgeel et al: Updated analysis from KEYNOTE-189: pembrolizumab or placebo plus pemetrexed or platinum for previously untreated metastatic nonsquamous non-small-cell lung cancer. Epub ahead of print, Journal of Clinical Oncology March 2020

KN189 er et dobbelt-blindet fase III forsøg, hvor 616 patienter med stadie IV NSCLC ikke-planocellulær histologi blev randomiseret 2:1 til hver tredje uge at modtage pembrolizumab 200 mg eller placebo i kombination med pemetrexed 500 mg/m² og enten carboplatin AUC 5 eller cisplatin 75 mg/m² i fire cykler. For begge arme var

det muligt at fortsætte i vedligeholdelsesbehandling med hhv. pembrolizumab 200 mg eller placebo i kombination med pemetrexed 500 mg/m² Q3W indtil progression i sygdommen eller uacceptable bivirkninger. Randomisering blev stratificeret efter PD-L1 ekspression på tumorcellerne (PD-L1 tumor proportion score (TPS), $\geq 1\%$ vs. $<1\%$), valg af platin-baseret kemoterapi (carboplatin vs. cisplatin) og ryge historik (aldrig vs. tidligere eller nuværende ryger). Det co-primære endepunkt i KEYNOTE-189 var OS og PFS i ITT populationen vurderet ved centralt, uafhængigt radiologisk review ifølge RECIST 1.1 kriterier. I KEYNOTE-189 blev patienterne inkluderet i studiet uafhængigt af PD-L1 ekspression. KEYNOTE-189 var derfor designet til at dokumentere en statistisk signifikant forskel i behandlingseffekten for den totale ITT population (uafhængigt af PD-L1 ekspression). Det var præspecificeret i KEYNOTE-189 studieprotokollen, at der skulle foreligge en tumorbiopsi fra patienten for at foretage PD-L1 analyse i et centralt laboratorium med PD-L1 IHC 22C3 pharmDx assay (Agilent) i formalin-fikserede tumor biopsier. Analyse af OS, PFS og ORR i specifikke PD-L1 TPS subgrupper ($\geq 1\%$; $\geq 1\%$ og $<50\%$; $\geq 50\%$) var præspecificerede subgruppeanalyser jf. studieprotokollen for KEYNOTE-189 (og blev bestemt med nominale 95% konfidensintervaller).

Komparator er i protokollen beskrevet som: Pemetrexed eller vinorelbine i kombination med cisplatin eller carboplatin, efterfulgt af vedligeholdelsesbehandling med pemetrexed. Den valgte komparator er således identisk med kontrolarmen i KN189. I studiet og i dansk klinisk behandlingspraksis er der mulighed for at vælge mellem carboplatin og cisplatin. I denne analyse vælger vi udelukkende at basere beregninger af lægemiddelomkostninger og omkostning ved IV behandling på cisplatin, da valg af cisplatin eller carboplatin ikke kan påvirke opgørelse af meromkostning. Carboplatin eller cisplatin indgår således i behandling med intervention og med komparator med den samme behandlingslængde.

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

Tabel 3.

Klinisk spørgsmål	Komparativ analyse	Analyseform
1	Sammenligning mellem pembrolizumab i kombination med kemoterapi og platinbaseret kemoterapi	Direkte sammenligning med baggrund i de 2 ovenstående fuldtekstartikler

I omkostningsanalysen vedrørende klinisk spørgsmål 1 præsenteres de inkrementelle omkostning ved behandling med Pembro+PEM+cisplatin sammenlignet med behandling med Placebo+PEM+cisplatin. Dette er baseret på den direkte sammenligning af de to arme fra KN189 studiet.

3.8 Forklaring af excel-modellen

Omkostningsanalysen og budgetkonsekvensanalysen er baseret på en excel-model, som udleveres sammen med notatet (MSD.KN189.Omkostningsanalyse.21april2020.xlsb). Nedenfor findes beskrivelse af indhold i faneblade i excel-model:

- Alle faneblade i excel-modellen markeret med grønt vedrører resultater til modellens hovedanalyse, som baserer sig på forløbsdata ekstrapoleret over 20 år.
- Faneblad; "Ptt karakter, pris, dosis" indeholder input til beregninger af omkostninger og budgetkonsekvens. Ændringer i dette faneblad slår igennem i alle faneblade efterfølgende. I dette faneblad kan input til beregning ændres i de hvide felter tal. Det drejer sig om følgende:
 - Vægt og kropsareal
 - Pris
 - Behandlingslængde(ToT)
 - Tid i PF
 - Tid i PD
 - Patienttal
 - Inklusion af spild
- Alle faneblade i excel-modellen markeret med blå vedrører omkostningsanalysens delresultater vedrørende lægemiddelomkostninger, hospitalsomkostninger, samt omkostninger for patienter/pårørende
- Alle grå faneblad vedrører model til fremskrivning af forløbsdata, se også beskrivelse i afsnit 5.1
 - I fanebladet "model settings" kan der ændres på basis indstilling i forhold til cut off punkt for overgang til fremskrivning med en parametrisk kurve. Der kan ligeledes her ændres på valg af parametrisk funktion til fremskrivning af PFS og OS. Ændringer der påvirker tid i PF og PD, samt ToT hentes automatisk til faneblad; "Ptt karakter, pris, dosis" felterne (kolonnerne C80, D80,E80 og C81, D81, E81). Alle ændringer i felter markeret med grøn skrift under "model settings" og model input" slår igennem i omkostning- og budgetkonsekvensanalysens resultater.

3.9 Tidshorisont

Tidshorisonten er ikke specificeret i protokollen. I denne analyse har vi valgt at anvende en tidshorisont på 20 år. Vi vurderer, at dette er en lang nok tidshorisont til at alle vigtige forskelle mellem pembrolizumab kombinationsterapi og komparatorerne opfanges, særlig set i lyset af den korte forventet levetid for patienterne, som er beskrevet i protokollen. Da der er en hvis usikkerhed forbundet med ekstrapolering over en lang tidshorisont, så præsenterer vi følsomhedsanalyse med tidshorisont på henholdsvis 5, 10 og 40 år.

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

4 Omkostning for en gennemsnitspatient

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

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

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

De anvendte enhedsomkostninger er identificeret i følgende officielle kilder: Amgros' oversigt "Værdisætning af enhedsomkostninger", Sundhedsdatastyrelsens takstvejledning for 2020 og medicinpriser.dk.

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

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

Lægemiddelomkostninger i PD stadiet svarer til 2L behandling. I de kliniske retningslinjer for lungekræft (12. december 2018, Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet) er 2L behandling for patienter med non-planocellulært karcinom med PD-L1<1% beskrevet som værende enten behandling med pemetrexed eller med docetaxel. I denne omkostningsanalyse indgår pemetrexed i 1L behandling og ved progression antager vi, at der ikke igen kan behandles med pemetrexed i 2L. Vi baserer derfor omkostning til 2L behandling på behandling med docetaxel. Denne antagelse underbygges af protokollens beskrivelse af 2L behandling. Hovedanalysens resultater inkluderer omkostning til 2L og efterfølgende præsenteres følsomhedsanalyse, hvor omkostning til 2L behandling ekskluderes.

En gennemsnitspatient i vores omkostningsanalyse begynder i PF stadiet ved start af behandling. Den efterfølgende tid i PF og PD stadierne er baseret på en 20 års ekstrapolation af studiedata fra KN189, se mere detaljeret beskrivelse nedenfor. Forløbsestimater er således hentet fra excel-model til brug for ekstrapolering af data(grå faneblade) og fremgår af tabel 4 nedenfor:

Tabel 4. Forløbsestimater

	Tid i PF(mdr.)	Heraf tid i behandling(Mdr.)		Tid i PD(mdr.)
Pembro+PEM+cisplatin	8,57	7,77		13,95
Placebo+PEM+cisplatin	6,75	6,07		9,77

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

4.1 Model til ekstrapolering

Vores omkostningsanalyse er baseret på en 20 års ekstrapolation af tiden i PF og PD stadier, med baggrund i vedlagte excel-model(MSD.KN189.Omkostningsanalyse.21april2020.xlsm). Nedenfor indledes med kort resumé på dansk og herefter afsnit med mere teknisk gennemgang af model på engelsk.

Resumé

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

Modellen er en partitioned survival model med tre health states (PF, PD og død) og den er udarbejdet med det formål at ekstrapolere udover den reelle opfølgningstid i studiet. Tiden i PF og PD modelleres ud fra KM kurver for PFS og OS baseret på patientdata fra KN189 og efter et "transition point" vises fremskrivning med en parametriske kurve. Valg af parametriske funktion er baseret på "goodness of fit" i forhold til :

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

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

For tiden i PFS for patienter i behandling med Pembro+PEM+cisplatin blev uge 39 valgt som "transition point". For tiden i PFS for patienter i behandling med Placebo+PEM+cisplatin i KN189 blev uge 21 valgt som "transition point". For begge arme sker fremskrivning efter "transition point" med Weibull funktion. Fremskrivning med de parametriske kurver og AIC/BIC fremgår nedenfor i den tekniske gennemgang.

For modellering af OS for patienter i behandling med henholdsvis Pembro+PEM+cisplatin og Placebo+PEM+cisplatin i KN189 blev uge 31 valgt som "transition point". For begge arme sker fremskrivning efter "transition point" med Eksponentiel funktion. Fremskrivning med de parametriske kurver og AIC/BIC fremgår nedenfor i den tekniske gennemgang.

De ekstrapolerede gennemsnitlige behandlingslængder er baseret på fremskrivning med parametriske funktion i forhold til bedste fit med KM ToT kurver. For pembrolizumab gælder endvidere, at der i KN189 maksimalt kunne administreres 35 doser, svarende til 2 år behandling.

Teknisk gennemgang(engelsk)

Model Overview

Utilizing KN189 data, the model is designed to evaluate pembrolizumab in combination with platinum + pemetrexed chemotherapy, as compared to chemotherapy alone, in patients overall within the currently approved indication, as well as by PD-L1 sub-group.

Using a partitioned survival approach this model estimates the expected lifetime outcomes of treatment with pembrolizumab in combination with platinum + pemetrexed chemotherapy versus chemotherapy alone.

Target Population

The target population of the model is based on KN189 trial eligibility criteria. Patients are at least 18 years of age (average age of 63 years); have non-squamous metastatic (stage 4) NSCLC tumor(s) without sensitizing mutations of *EGFR* or *ALK* translocations and are eligible for 1L systemic chemotherapy.

Model Structure

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

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

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

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

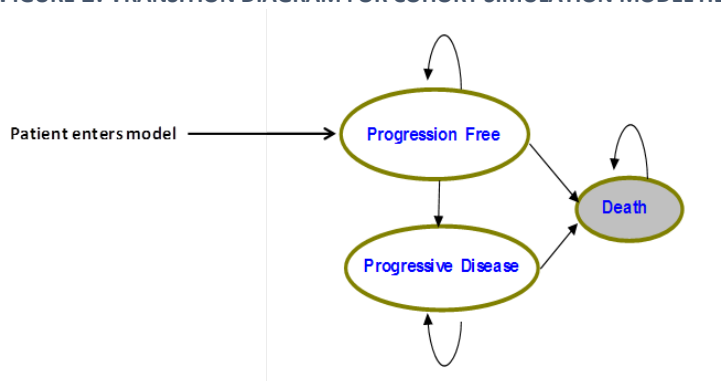
The analyses adopt a partitioned-survival model approach, which partitions overall survival (OS) time into progression-free survival (PFS) and post-progression survival. It is very similar to a Markov model, where outcomes are evaluated for each health state.

However, unlike in a Markov model, in which transition probabilities between any two health states are needed, a partitioned-survival model directly estimates the proportions of patients in each health state at each time point. Using the partitioned-survival approach has the advantage of being able to utilize the trial PFS and overall OS data directly, without separate estimation of transition probabilities. PFS and OS are common primary and/or secondary endpoints in pivotal advanced cancer randomized clinical trials.

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

- PF: proportion of patients with PFS, as calculated from the PFS curve
- Death: $1 - (\text{proportion of patients who are alive, as calculated from the OS curve})$
- PD: $(\text{proportion of patients who are alive, as calculated from the OS curve}) - (\text{proportion of patients with PFS})$

FIGURE 1: TRANSITION DIAGRAM FOR COHORT SIMULATION MODEL HEALTH OUTCOMES



Model Comparators

The primary comparator in the model is the control group in KN189, reflecting treatment with carboplatin + pemetrexed or cisplatin + pemetrexed. More specifically, the model primary comparison evaluates initial treatment with:

- Pembrolizumab 200 mg once every 3 weeks, for up to 24 months, and
- Carboplatin area under the curve (AUC) 5 or Cisplatin 75 mg/m², every 3 weeks for 4 cycles, and
- Pemetrexed 500 mg/m² every 3 weeks for 4 cycles, followed by maintenance Pemetrexed

Versus

- Carboplatin AUC 5 or Cisplatin 75 mg/m², every 3 weeks for 4 cycles, and
- Pemetrexed 500 mg/m² every 3 weeks for 4 cycles, followed by maintenance Pemetrexed

Time Horizon and Model Cycle Length

The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Guide to Methods of Technology Appraisal for the U.K. state that the time horizon should be long enough to reflect the differences in costs and outcomes between the technologies being considered. The Guidelines for the Economic Evaluation of Health Technologies: Canada, recommend using a lifetime perspective to capture important clinical and economic outcomes occurring in the future. To accommodate this, the model can be run for up to 40 years to approximate a lifetime horizon. The lifetime horizon requires extrapolating survival data many years beyond the trial duration. For the model base case, a 20-year time horizon is used for practical considerations, as only 4.6% of patients initiating pembrolizumab + chemotherapy are modeled to survive beyond this time point.

The cycle length of the model is 1-week.

Overall method of modelling effectiveness

The model effectiveness parameters in the primary analyses were estimated from KN189 patient-level data for time on treatment (ToT), PFS based on blinded independent central review (BICR) and OS. These parameters are included within the model for the overall trial population as well as sub-groups of patients with PD-L1 TPS ≥50%, 1-49%, <1%, <50% and ≥1%.

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

Modeling Time-on-treatment

In KN189, patients in both trial arms could discontinue treatment at any time due to adverse events, disease progression, inter-current illness, protocol non-compliance or investigator or patient preference. In the case of disease progression, patients could continue on pembrolizumab treatment post-progression if, in the investigator's opinion, the patient was deriving benefit from treatment. Thus, rather than assuming that treatment terminated with disease progression, as might be included in a simplified set of treatment guidelines, so as to capture actual resource utilization associated with observed clinical outcomes in the trial, patient data corresponding to actual ToT were analyzed to better capture time on treatment.

Parametric functions were fit to the KM ToT distribution to estimate treatment duration and the AIC and BIC approaches, combined with visual inspection, were used to select the exponential distribution for the base-case for the overall trial population and for the sub-group of patients with PD-L1 TPS <1%.

Parametric extrapolation was also conducted for the chemotherapy arm. As a measure of best fit, average AIC and BIC values were lowest for the Weibull distribution, however visual inspection suggests that the Gompertz distribution provides a closer fit to the KM data, particularly between trial weeks 10 to 40, and the Gompertz distribution was therefore selected for the base-case for the overall trial population and for the sub-group of patients with PD-L1 TPS <1%.

Consistent with the KN189 trial protocol and product labelling, pembrolizumab patients are assumed to have a maximum of 35 cycles (2 years) of treatment.

Table 5– AIC and BIC statistics for alternate parametric distributions for modeling ToT, sub-group of patients with PD-L1 TPS <1%:

Parametric curves fit of ToT data from KN189 for pembrolizumab + chemotherapy based on PD-L1 <1% population.

AIC and BIC statistics

Fitted Function	ITT	
	AIC	BIC
Exponential	905,9	908,8
Weibull	907,6	913,3
LogNormal	943,6	949,3
LogLogistic	923,4	929,1
Gompertz	904,4	910
GenGamma	903,8	912,3

Figure 2 og 3: KM Data and Extrapolated ToT

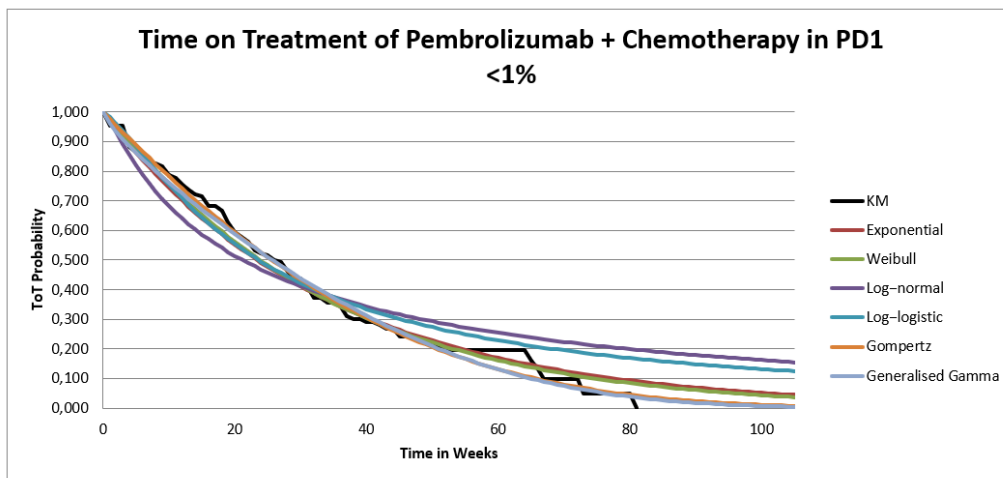
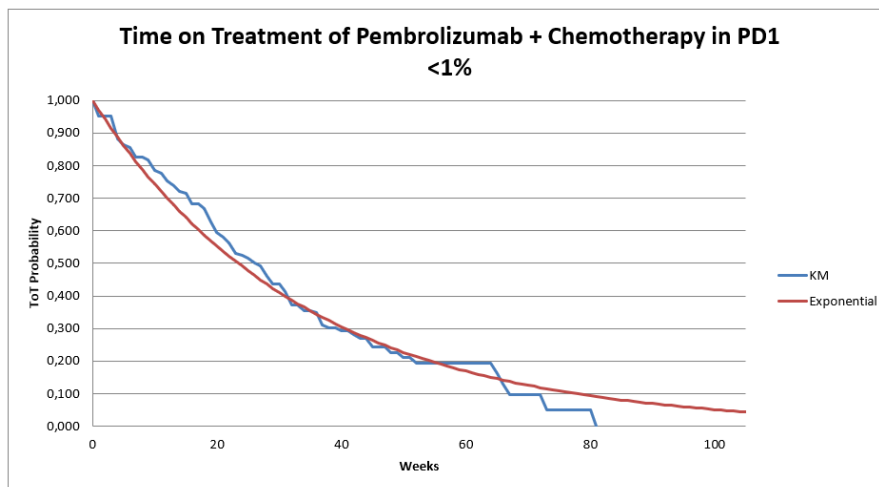


Figure 3



Modeling Progression-free Survival

In KN189, the first radiologic tumor response assessment was performed at week 6. This resulted in a protocol-driven drop in PFS by BICR between weeks 6 and 7, impacting the ability to adequately fit a single parametric curve to PFS data so as to be able to extrapolate beyond the clinical trial period. Further evaluation of the data within each trial arm in the overall population via an inspection of output from Chow tests and cumulative hazard functions suggests that there are further substantive changes in the slope in the PFS hazard function beyond week 6 which would have a similar effect. To enable satisfactory curve-fitting, trial KM data are used in the model base case until week 39 in the pembrolizumab + chemotherapy arm and week 21 in the chemotherapy arm, followed by parametric functions. These cut-points were chosen based on Chow test results in Figures 4 and 5, suggesting the most notable changes in the slope of the hazard for each comparator occurs at these time points.

Figure 4 – Chow test plot of PFS (BICR) for pembrolizumab + chemotherapy

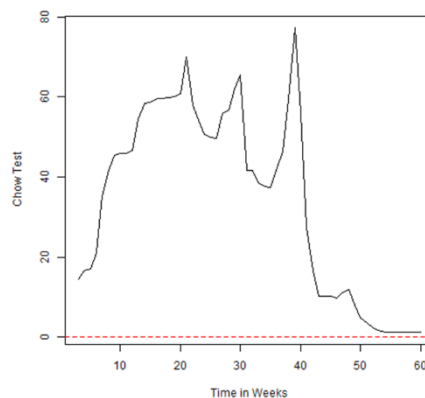
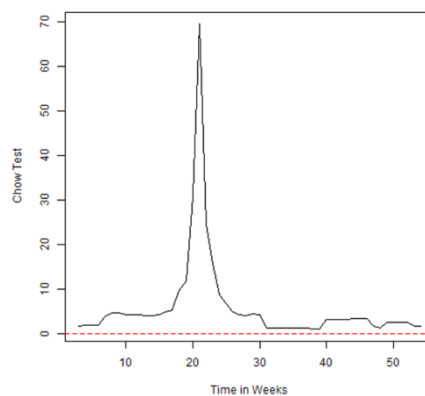


Figure 5 – Chow test plot of PFS (BICR) for chemotherapy



In recent NSCLC Guidance reports, the NICE Evidence Review Group (ERG) has preferred this approach to fitting a parametric function distribution over an entire model time horizon. A similar approach as described here was previously presented to NICE in the submission of Talimogene laherparepvec for treating metastatic melanoma.

PFS for Pembrolizumab + Chemotherapy:

According to AIC, BIC and visual inspection, the Weibull and log normal parametric functions provided the best fit for PFS extrapolation for the pembrolizumab + chemotherapy trial arm.

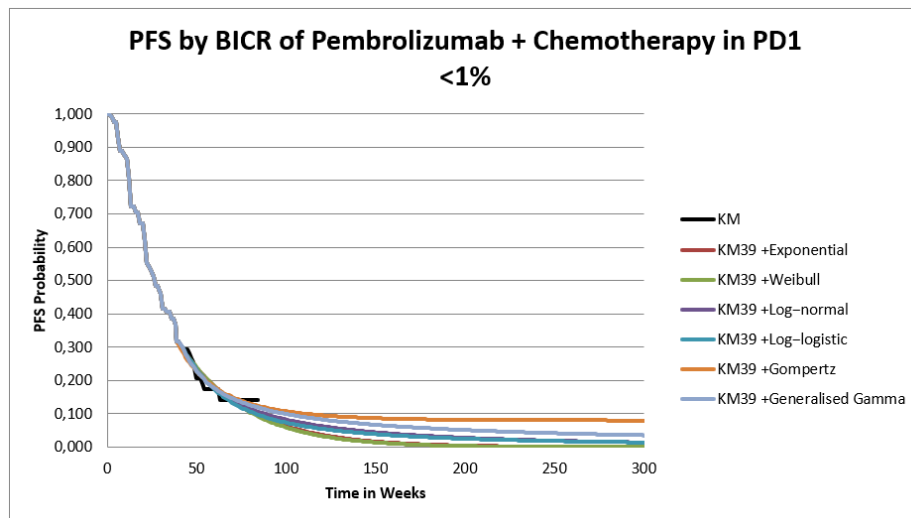
Table 6 – AIC and BIC statistics for alternate parametric distributions for modeling PFS

AIC and BIC statistics

Fitted Function	ITT, by BICR	
	AIC	BIC
Exponential	103,8	105,2
Weibull	105,7	108,6
LogNormal	104,1	106,9
LogLogistic	104,5	107,4
Gompertz	105,2	108
GenGamma	105,8	110,1

The Weibull function was chosen for the model base case for consistency with the base case parametric function chosen for the chemotherapy arm, as will be described.

FIGURE 6: PFS KM DATA FOLLOWED BY PARAMETRIC CURVE FITTING FROM 39 WEEKS ONWARDS IN THE PEMBROLIZUMAB + CHEMOTHERAPY ARM, SUB-GROUP OF PATIENTS WITH PD-L1 TPS <1%:

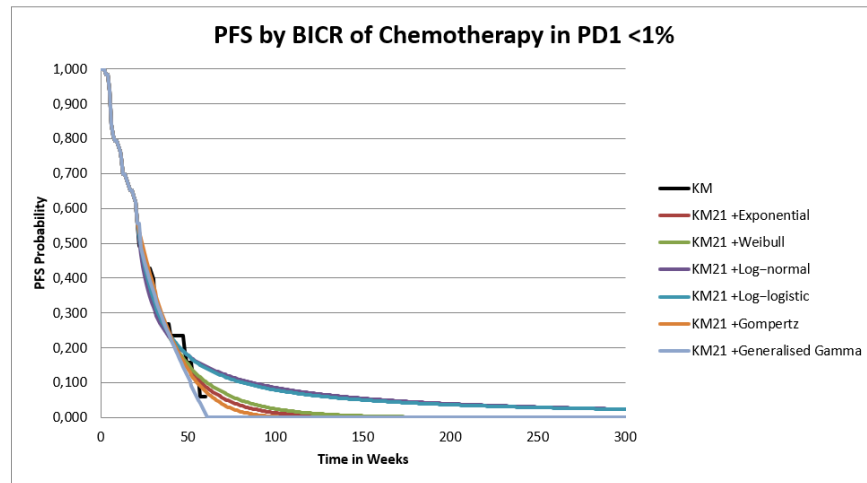


BICR: BLINDED INDEPENDENT CENTRAL REVIEW; KM: KAPLAN-MEIER; PFS: PROGRESSION-FREE SURVIVAL

PFS for Chemotherapy:

The Weibull parametric function provided the best fit based on averaging of AIC and BIC statistics for the trial chemotherapy group (Figure 5). The generalized gamma distribution provided the next best fit and was tested in a scenario analysis.

FIGURE 7: PFS KM DATA FOLLOWED BY PARAMETRIC CURVE FITTING 21 WEEKS ONWARDS IN THE CHEMOTHERAPY ARM



BICR: BLINDED INDEPENDENT CENTRAL REVIEW; KM: KAPLAN-MEIER; PFS: PROGRESSION-FREE SURVIVAL; ITT: INTENT-TO-TREAT

The same cut-points (39 weeks for Pembrolizumab + Chemotherapy and 21 weeks for Chemotherapy) were found to produce a good model fit for extrapolation of PFS for each of the 5 PD-L1 subgroups evaluated. A decision was also made to utilize the Weibull distribution for extrapolating PFS for each trial sub-group based on two considerations. First, although the Weibull distribution did not always yield the lowest AIC and BIC statistics within each sub-group, differences in magnitude relative to AIC and BIC values for the distribution with the “best fit” were relatively small, and visual inspection of extrapolated curves suggests good fit for the Weibull distribution within each sub-group. Second, when the fitting of alternate distributions was explored, inconsistency of results between sub-groups and the overall trial population were generated (e.g., greater time in a progression-free health state across sub-groups relative to the overall trial population which they make up). As this is mathematically implausible, the Weibull function was chosen in the base case for each sub-group in evaluating PFS.

Modeling Overall Survival

Parametric fitting approaches were previously described for extrapolation of ToT and PFS beyond the available duration of KM data within the KN189 trial. This extrapolation approach has also been the standard method applied for projecting OS beyond the trial duration.

The cumulative hazard plot for OS (Figure 9-) shows that the change in the hazard is not constant over time. This is particularly evident for the chemotherapy arm and more subtly observable for the Pembrolizumab + chemotherapy. Two-phase parametric functions were therefore developed to fit the OS data. Similar to for

PFS, the first phase uses unadjusted KM data, followed by projections of long-term OS using a parametric model fitted to the remaining KM data in the second phase. The cut-points in the 2-phase piecewise models were determined by estimating structural changes to the Kaplan Meier curve using Chow tests and the cumulative hazard function, applying similar criteria as were described for analyses of PFS. Based on this approach, trial KM data for OS are used in the parametric extrapolation scenario within the model until week 31 in both the pembrolizumab + chemotherapy arm and chemotherapy arms, followed by parametric functions, as Chow tests suggest a similar time point for change in slope of the hazard for each comparator:

Figure 7 – Chow test plot of OS for pembrolizumab + chemotherapy

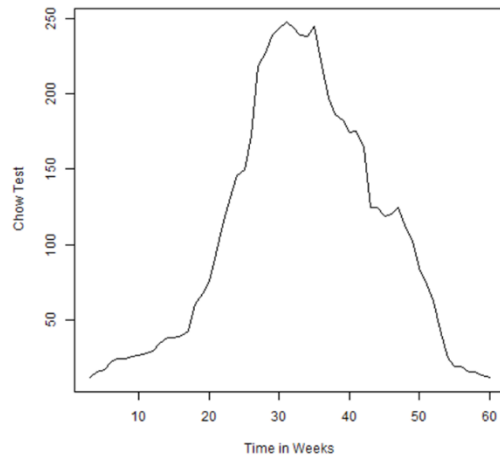


Figure 8 – Chow test plot of OS for chemotherapy

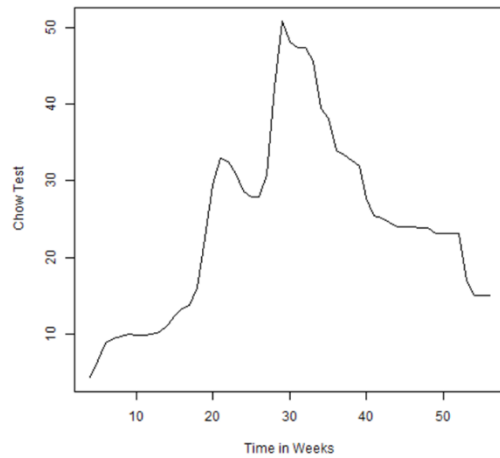
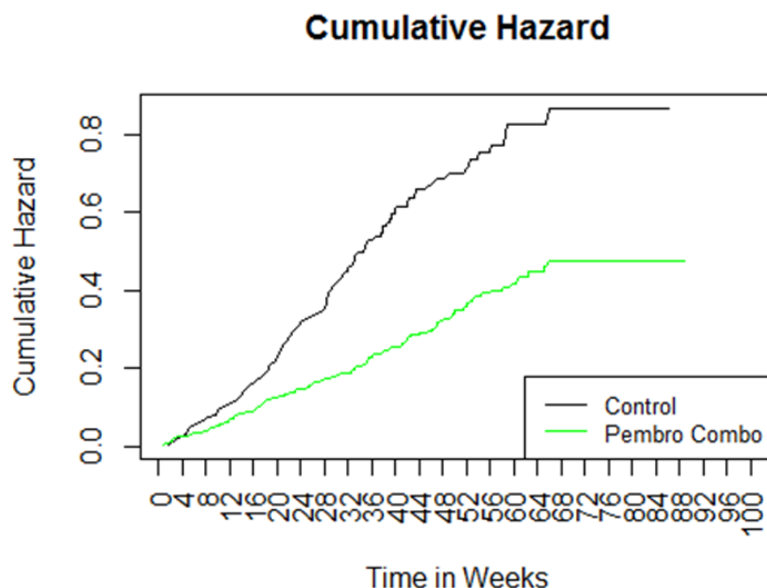


FIGURE 9: CUMULATIVE HAZARD PLOT OF OS FOR PEMBROLIZUMAB + CHEMOTHERAPY AND CHEMOTHERAPY IN THE KN189 TRIAL



OS for pembrolizumab + chemotherapy with parametric extrapolation:

To model OS for pembrolizumab + chemotherapy in the parametric extrapolation scenario, the area under the KM OS curve is used directly for the first 31 weeks and a parametric distribution is then fit thereafter.

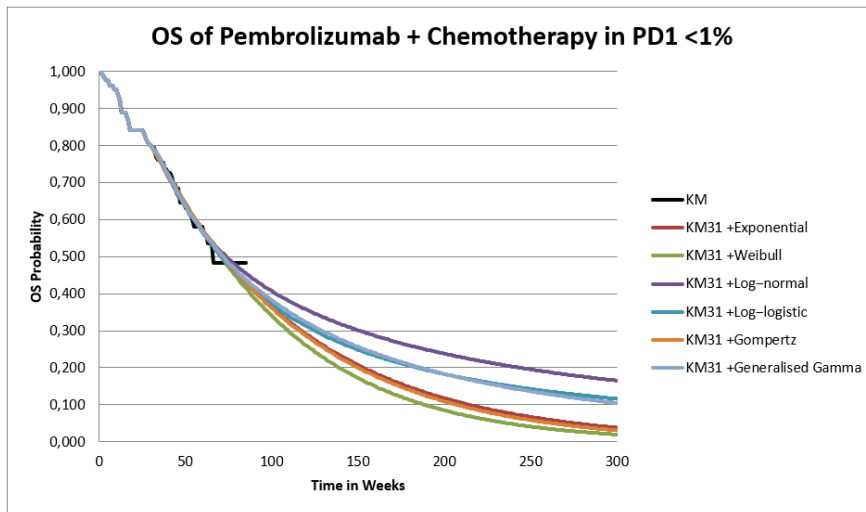
Table 7 – AIC and BIC statistics for alternate parametric distributions for modeling OS

AIC and BIC statistics

Fitted Function	ITT	
	AIC	BIC
Exponential	254,2	256,8
Weibull	256	261,2
LogNormal	255,8	261
LogLogistic	255,7	260,9
Gompertz	256,2	261,4
GenGamma	257,6	265,4

According to AIC, BIC and visual inspection, the exponential parametric function was the best fit for OS extrapolation for the pembrolizumab + chemotherapy trial arm. The log-normal distribution provided the second best fit. The same cut-point (31 weeks) was found to produce a good model fit for extrapolation of OS for each of the 5 PD-L1 subgroups evaluated. For reasons of consistency, as described in the section on PFS, the exponential distribution is chosen for modeling OS in the parametric extrapolation scenario for each PD-L1 sub-group also.

FIGURE 10: OS PARAMETRIC FUNCTION FITTING IN THE PEMBROLIZUMAB ARM, SUB-GROUP OF PATIENTS WITH PD-L1 TPS <1%:

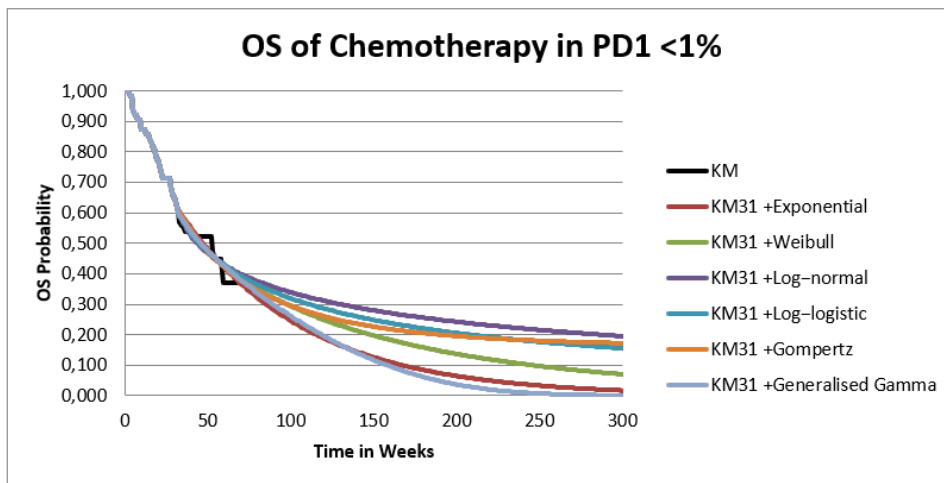


OS for chemotherapy with parametric extrapolation:

To model OS for chemotherapy in the parametric extrapolation scenario, the area under the KM OS curve is used directly for the first 31 weeks and a parametric distribution thereafter. According to AIC and BIC, the log normal parametric function is the best fit for OS extrapolation for the chemotherapy arm. However, when paired with use of the exponential distribution for the pembrolizumab + chemotherapy arm, use of the log normal distribution for the chemotherapy arm resulted in a crossing of the OS curves by model year 4, which did not seem plausible (higher long-term survival with chemotherapy). The exponential distribution produced a more plausible fit based on visual inspection and was selected for the model base case.

The same cut-point (31 weeks) was found to produce a good model fit for extrapolation of OS for each of the 5 PD-L1 subgroups evaluated. For reasons of consistency, as described in the section on PFS, the exponential distribution is chosen for modeling OS in the parametric extrapolation scenario for each PD-L1 sub-group also.

FIGURE 11: OS PARAMETRIC FUNCTION FITTING IN THE CHEMOTHERAPY ARM, SUB-GROUP OF PATIENTS WITH PD-L1 TPS <1%:



4.2 Lægemeddelomkostninger

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

Ny potentiel standardbehandling(intervention):

- Pembrolizumab i kombination med pemetrexed og platinbaseret kemoterapi (Pembro+PEM+cisplatin)

Komparator valgt af Medicinrådet:

- Platinbaseret kemoterapi i kombination med pemetrexed (Placebo+PEM+cisplatin)

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

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

Tabel 8 nedenfor illustrerer de anvendte pakningsstørrelser og enhedspriser, som er anvendt i hovedanalysen.

Tabel 8.

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	AIP Pris (DKK)	Kilde	Dato
Pembrolizumab (Keytruda)	25 mg/ml	4 ml	24.409,84	Medicinpriser.dk	31.01.2020
Cisplatin ("Ebewe")	1 mg/ml	100 ml	218,00	Medicinpriser.dk	31.01.2020
Pemetrexed (Alimta)	500 mg	500 mg	9.035,31	Medicinpriser.dk	31.01.2020

Baseret på dosis og behandlingstid(tabel 2 og 4) fås følgende resultater for lægemiddelomkostninger(tabel 9) i 1L :

Tabel 9. Lægemeddelomkostning (1L) for en gennemsnitlig patient baseret på ekstrapolerede behandlingstider og AIP.

	Lægemiddel- omkostning (Kr.)
Pembro+PEM+cisplatin	735.458

Placebo+PEM+cisplatin	145.832
-----------------------	---------

Lægemedielomkostningerne i PD stadiet svarer til 2L behandling. I de kliniske retningslinjer for lungekræft (12. december 2018, Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet) er 2L behandling for patienter med non-planocellulært karcinom med PD-L1<1% beskrevet som værende enten behandling med pemetrexed eller med docetaxel. I denne omkostningsanalyse indgår pemetrexed i 1L behandling og ved progression antager vi, at der ikke igen kan behandles med pemetrexed i 2L. Vi baserer derfor omkostning til 2L behandling på behandling med docetaxel. Lægemedielomkostning til 2L behandling fremgår nedenfor af tabel 10.

Tabel 10.

1L behandling	2L behandling	2L. Gennemsnitlig behandlings- længde(Mdr.)	2L. Lægemediel- omkostning(Kr.)
Pembro+PEM+cisplatin	Docetaxel	4,8	1.790
Placebo+PEM+cisplatin	Docetaxel	2,4	883

Den gennemsnitlige behandlingstid i 2L efter enten Pembro+PEM+cisplatin eller Placebo+PEM+cisplatin er baseret på data fra KN189 og er hentet fra modellen til ekstrapolering af forløbsdata (grå faneblad "Regimen Cost").

Se også blå faneblad "Lægemedielomkostninger" og "2L" for detaljer i forhold til beregning.

4.3 Hospitalsomkostninger

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

4.3.1 Omkostninger til behandlingskrævende bivirkninger.

Omkostninger til behandlingskrævende bivirkninger indgår som en del opgørelse af hospitalsomkostningerne i denne analyse. Nedenfor præsenteres den gennemsnitlige omkostning ved håndtering af bivirkninger i forbindelse med behandling med henholdsvis Pembro+PEM+cisplatin og Placebo+PEM+Cisplatin. Opgørelsen er baseret på frekvens og på enhedsomkostninger ved behandling af bivirkninger. Opgørelsen baserer sig udelukkende på Grade ≥ 3 bivirkninger med frekvens $\geq 5\%$ fra KN189. Frekvensgrænsen på 5 % og over er fastsat ud fra et ønske om kun at medtage bivirkning med en frekvens, som har betydning økonomisk. Alvorligheden og dermed også ressourcetræk afspejles i afgrænsning fra Grade 3 og over.

Til brug for omkostningsanalyse udvælges hvilke behandlingskrævende bivirkninger fra nedenstående tabel 11, som skal indgå. Der vælges ud fra følgende kriterier:

- 1) Bivirkning med forskel i frekvens $>2\%$ mellem Pembro+PEM+cisplatin og Placebo+PEM+Cisplatin
- 2) Ved bivirkninger, hvor der er forskel i frekvens på over 2% point, medtages omkostninger i analysen, hvis de vurderes til at være behandlingskrævende

De udvalgte bivirkninger fremgår af tabel 11.

Tabel 11.

Bivirkning	Pembro + PEM + Cisplatin (KN189)	Placebo+ PEM + Cisplatin (KN189)	Forskel	Bemærkninger
Anaemia	18,3%	15,8%	2,5%	Indgår i omkostnings- analysen
Asthenia	6,7%	3,5%	3,2%	>2%, men ikke behandlingskrævende
Diarrhea	5,2%	3,0%	2,2%	Indgår i omkostningsanalysen
Dyspnea	4,2%	5,0%	-0,8%	<2%, indgår ikke i omkostnings- analysen
Fatigue	6,9%	3,5%	3,4%	>2%, men ikke behandlingskrævende
Febrile neutropenia	6,9%	2,0%	4,9%	Indgår i omkostnings- analysen
Neutropenia	16,0%	12,4%	3,6%	>2%, men ikke behandlingskrævende
Pneumonia	6,4%	8,4%	-2,0%	Indgår i omkostnings- analysen
Thrombocytopenia	8,4%	6,9%	1,5%	<2%, indgår ikke i omkostningsanalysen

Nedenfor i tabel 12 præsenteres omkostninger for en gennemsnitlig patient til håndtering af behandlingskrævende bivirkninger for henholdsvis Pembro+PEM+cisplatin og Placebo+PEM+cisplatin.

Tabel 12.

Bivirkninger	Gennemsnitlig AE -hændelse pr patient			Gennemsnitlig AE omkostninger pr patient/kr.		Kilde/antagelse
	Pembro+PEM+ Cisplatin	Placebo+PEM+Cis platin	DRG takst/kr.	Pembro+PEM+Cis platin	Placebo+PEM+Cis platin	
Anaemia	0,18	0,16	41.275	7.553	6.521	DRG16MA05, DRG-takst 2020, "Takstvejledning. 2020." Sundhedsdatastyrelsen
Diarrhea	0,05	0,03	22.992	1.196	690	DRG06MA14, DRG-takst 2020, "Takstvejledning. 2020." Sundhedsdatastyrelsen
Febrile neutropenia	0,07	0,02	19.268	1.329	385	DRG18MA04, DRG-takst 2020, "Takstvejledning. 2020." Sundhedsdatastyrelsen
Pneumonia	0,06	0,08	37.050	2.371	3.112	DRG04MA13, DRG-takst 2020, "Takstvejledning. 2020." Sundhedsdatastyrelsen
				12.450	10.709	

4.3.2 Omkostninger forbundet med intravenøs infusion

Ressourceforbrug ved de intravenøse behandlinger tager udgangspunkt i model for beregning af ressourceforbrug og omkostninger beskrevet i: "Analyse af forskelle i ressourceforbrug og omkostninger ved intravenøs og subkutan administration af Herceptin til behandling af HER2 positiv brystkræft" udarbejdet af Jan Sørensen. Der er i denne analyse skabt et overblik over hvilke aktiviteter, der indgår i forbindelse med den intravenøse anvendelse af lægemidlerne til behandlingen. Det er vores vurdering, at de arbejds gange som er beskrevet i Jan Sørensens analyse, også er dækkende for de intravenøse behandlinger med Pembro+PEM+cisplatin og Placebo+PEM+cisplatin. Ressourceforbrug er tilpasset i modellen med baggrund i de respektive produktresuméer vedrørende infusionstid. Derudover er der indlagt en forudsætning vedrørende tidsforbrug til observation mm. for sygeplejersker på 10 minutter for hver 30 minutters infusionstid.

Nedenstående tabel 13 illustrerer tidsforbruget pr. aktivitet for hver ressource, der bliver ganget på den relevante enhedsomkostning ved behandling med Pembro+PEM+cisplatin. Der findes en tilsvarende tabel for Placebo+PEM+cisplatin i det blå faneblad "IV" i excel-fil (MSD.KN189.Omkostningsanalyse.21april2020.xlsb).

Tabel 13.

Gennemsnitlig omkostning pr IV behandling, Pembro+PEM+cisplatin				
Progressionsfrit sygdoms stadium				
Aktivitet/Ressource	Sygeplejerske	Armskannevicariat	Leje	Patient
Planlægning af næste dag aktivitet ¹	6			
Borttelling til apotek ¹	3			
Klarering af IV Pembrolizumab (apotek/afdeling) ²		10		
Klarering af IV Alimta (apotek/afdeling) ¹		18		
Klarering af IV Cisplatin (apotek/afdeling) ²		10		
Transport fra apotek til afdeling ¹			10	
Ventetid for infusionspakke ¹	10		45	45
Madtagelse af patient og forberedelse ¹	10		15	15
Anlæggelse af dråpedåse ¹	10		10	10
Infusionsstart, første behandling ¹	18		18	18
Infusionslut/afprydning ¹	7		7	7
Infusionstid Pembrolizumab ³	10		30	30
Infusionstid Alimta ³	10		10	10
Dokumentation, bivirkninger ⁴	5			
Gennemsnitforbrug, min	99	38	10	135
Gennemsnitforbrug, timer	1,48	0,63	0,17	2,25
Enhedsomkostning, kr.⁴	582	524	438	50
Gennemsnitlig omk., Pembrolizumab/Alimta	862,30	331,87	73,00	112,50
Infusionstid Cisplatin³	20		60	60
Hydrering før Cisplatin³	40		120	120
Hydrering efter Cisplatin³	40		120	120
Gennemsnitforbrug, min	100,00	0,00	0,00	300,00
Gennemsnitforbrug, timer	1,67	0,00	0,00	5,00
Enhedsomkostning, kr.⁴	582	524	438	50
Gennemsnitlig omk., Cisplatin	970,00	0,00	0,00	250,00
Antal IV adm for¹				
Pembrolizumab/Alimta				11,3
Cisplatin				4,0
Hurpistolomkostninger:				
Gennemsnitlig omk., i alt pr IV behandling Pembrolizumab/Alimta				1.381 kr.
Gennemsnitlig omk., i alt pr IV behandling Cisplatin				1.220 kr.
Gennemsnitlig omk. IV behandling for				<u>20.414 kr.</u>
Omkostning for patient:				
Gennemsnitlig omk., i alt pr IV behandling Pembrolizumab/Alimta				405 kr.
Gennemsnitlig omk., i alt pr IV behandling Cisplatin				900 kr.
Transportomkostning pr. behandling ¹				100 kr.
Gennemsnitlig omk. for ptt. for				<u>9.282 kr.</u>

Den samlede gennemsnitlige omkostninger til IV behandling for henholdsvis Pembro+PEM+cisplatin og Placebo+PEM+cisplatin præsenteres i tabel 14 nedenfor.

Tabel 14.

	Gennemsnitlig behandlingslængde (Mdr.)	Antal IV adm.	Gennemsnitlig omkostning til IV behandling/år (Kr.)
--	--	------------------	--

Pembro+PEM+cisplatin	7,8		20.414
Pembrolizumab		11,3	
Cisplatin		4,0	
Pemetrexed		11,3	
Placebo+PEM+cisplatin	6,1		15.183
Cisplatin		4,0	
Pemetrexed		8,8	

De gennemsnitlige omkostninger forbundet med IV pr. patient er udregnet ved at gange de gennemsnitlige omkostninger forbundet med én IV administration med det samlede antal IV administrationer, som en gennemsnitlig patient modtager i løbet af tiden i behandling. Alle beregningerne findes under det blå faneblad "IV" i excel-fil.

4.3.3 Omkostninger til monitorering/opfølgning

Omkostninger, som kan henføres til ydelser på hospital i form af opfølgning og monitorering præsenteres i tabel 16 nedenfor. Omkostning til monitorering/opfølgning opgøres for PF stadiet og for PD stadiet.

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

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

Antagelser om frekvens bygger på offentlig tilgængelig patientvejledning/information fra Herlev Hospitals hjemmeside til patienter med ikke-småcellet lungekræft, som skal i behandling med pembrolizumab i kombination med kemoterapi. Denne behandling er identisk med intervention i hovedanalysen, men blot til patienter med PD-L1 udtryk mellem 1-49%.

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

Opfølgingsfrekvensen som ligger til grund for beregning af omkostning for gennemsnits-patient til opfølgning og monitorering, fremgår af tabel 15. Omkostning til monitorering/opfølgning fremgår af tabel 16. Detaljer til beregning kan desuden findes i det blå faneblad "opfølgning".

Tabel 15.

Monitorering/opfølgning	Frekvens i PF	Frekvens PD
Pembro+PEM+cisplatin		
Ambulant besøg	12,31	5

CT Scanning	2,83	5
Placebo+PEM+cisplatin		
Ambulant besøg	9,73	4
CT Scanning	2,24	4

Tabel 16.

Omkostning til Monitorering/opfølgning	PF	PD	I alt
Pembro+PEM+cisplatin	27.649	18.305	45.954
Placebo+PEM+cisplatin	21.768	14.644	36.412

4.4 Patientomkostninger

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

Patientens tid i IV behandling er opgjort med baggrund i modellen fra "Analyse af forskelle i ressourceforbrug og omkostninger ved intravenøs og subkutan administration af Herceptin til behandling af HER2 positiv brystkræft", som er beskrevet ovenfor. Dette tal er lagt sammen med tidsforbruget til transport i forbindelse med IV behandling og derefter ganget med det gennemsnitlige antal IV administrationer.

Vi har anvendt Amgros' værdisætning af enhedsomkostninger til at beregne værdien af patienternes tidsforbrug. Patientomkostninger findes opgjort herunder i tabel 17 og i fanebladet "IV".

Tabel 17.

	Pembro+PEM+cisplatin	Placebo+PEM+cisplatin	Inkrementelle omkostning/Kr.
Tidsforbrug til behandling og transport	9.282	7.250	2.031

4.5 Samlede omkostninger for en gennemsnitspatient baseret på hovedanalysen

Tabel 18 nedenfor viser de samlede omkostninger pr. gennemsnitspatient for henholdsvis Pembro+PEM+cisplatin og Placebo+PEM+cisplatin, opdelt på henholdsvis lægemiddelomkostninger, hospitalsomkostninger og patientomkostninger.

Tabel 18. Samlede omkostninger pr. gennemsnitspatient for hvert behandlingsalternativ

Omkostningselement	Pembro+PEM+cisplatin	Placebo+PEM+cisplatin	Forskel ved anbefaling(kr.)
Lægemedielomkostninger	737.228	146.715	590.514
Hospitalsomkostninger	86.393	66.110	20.283
Patientomkostninger	13.164	9.186	3.978
Samlede omkostning for gns. Patient	836.785	222.011	614.775

Som det fremgår af tabel 18, medfører vores hovedanalyse til besvarelse af klinisk spørgsmål 1 en meromkostning ved interventionen på omkring 615.000 kr. for en gennemsnitlig patient. Analysen viser, at det i langt overvejende grad er længere behandlingstid og lægemiddelomkostningerne til pembrolizumab og i lidt mindre grad pemetrexed, som driver forskellen mellem behandlingsalternativerne.

Tabel 18 er baseret på det grønne faneblad "Omkostningsanalyse" i excel-filen.

De inkrementelle omkostninger til besvarelse af det klinisk spørgsmål er baseret på AIP og for pembrolizumab en fast dosering på 200 mg. Doseringen af lægemidlerne er således baseret på angivelse i produktresumé, men da dansk klinisk praksis er at anvende pembrolizumab i en vægtbaseret dosis jf. Amgros afrapportering i forbindelse med den oprindelige Medicinråds vurdering af pembrolizumab i kombination med pemetrexed og platinbaseret kemoterapi. 27. marts 2019, så præsenterer vi nedenfor en følsomhedsanalyse af omkostninger pr. gennemsnitspatient, hvor dosis er vægtbaseret for pembrolizumab fremfor fast dosis.

Tabel 19 nedenfor viser de samlede omkostninger pr. gennemsnitspatient eksklusiv patientomkostninger for henholdsvis Pembro+PEM+cisplatin og Placebo+PEM+cisplatin, opdelt på henholdsvis lægemiddelomkostninger, hospitalsomkostninger og patientomkostninger.

Tabel 19. Samlede omkostninger pr. gennemsnitspatient, eksklusiv patientomkostninger

Omkostningselement	Pembro+PEM+cisplatin	Placebo+PEM+cisplatin	Forskel ved anbefaling(kr.)
Lægemedielomkostninger	737.228	146.715	590.514
Hospitalsomkostninger	86.393	66.110	20.283
Samlede omkostning for gns. patient	823.621	212.825	610.797

Som det fremgår af tabel 18 og 19, så falder meromkostningen ved anbefaling af interventionen fra ca. 615.000 kr. til ca. 611.000 kr., når patientomkostninger ekskluderes fra analysens resultat.

4.6 Følsomhedsanalyser

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

- Omkostning til lægemidler til brug for 2L behandling i PD stadiet
- Tidshorisont på ekstrapolering af forløbsestimaterne
- Dosering af pembrolizumab i vægtbaseret fremfor fast dosis

- Spild ved dosering af lægemidler
- Omkostninger til IV behandling; sammenligning af mikrobaseret tilgang til estimering af omkostning og omkostninger baseret på DRG takst

4.6.1 Følsomhedsanalyse - omkostning til 2L lægemiddel ekskluderes fra analysen

Lægemedelomkostningerne i PD stadiet svarer til 2L behandling. I de kliniske retningslinjer for lungekræft (12. december 2018, Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet) er 2L behandling for patienter med non-planocellulært karcinom med PD-L1<1% beskrevet som værende enten behandling med pemetrexed eller med docetaxel. I denne omkostningsanalyse indgår pemetrexed i 1L behandling og ved progression antager vi, at der ikke igen behandles med pemetrexed i 2L. Lægemedelomkostning til 2L behandling med docetaxel fremgår nedenfor af tabel 20.

Tabel 20.

1L behandling	2L behandling	Behandlingslængde (Mdr.)	Mg pr. IV	Antal IV adm.	Antal mg	Kr./Mg	Lægemedelomkostning 2L
Pembro+PEM+cisplatin	Docetaxel	4,8	136,5	6,9	948	1,89	1.790
Placebo+PEM+cisplatin	Docetaxel	2,4	136,5	3,4	468	1,89	883

Tabel 20 er baseret på faneblad "2L" i excel-filen.

Tabel 21. Samlede omkostninger pr. gennemsnitspatient for hvert behandlingsalternativ, eksklusiv 2L omkostninger

Omkostningselement	Pembro+PEM+cisplatin	Placebo+PEM+cisplatin	Forskel ved anbefaling(kr.)
Lægemedelomkostninger	735.458	145.832	589.626
Hospitalsomkostninger	77.991	61.921	16.070
Patientomkostninger	9.282	7.250	2.031
Samlede omkostning for gns. patient	822.731	215.003	607.728

Som det fremgår nedenfor af tabel 22, så har omkostning til 2L behandling kun en lille indflydelse på hovedanalysens resultat. Meromkostningen ved interventionen falder fra ca. 615.000 kr. til ca. 608.000 kr., når 2L omkostninger ekskluderes fra analysens resultat.

Tabel 22. Samlede omkostninger pr. gennemsnitspatient for hvert behandlingsalternativ, med og uden 2L omkostninger.

	Pembro+PEM+cisplatin	Placebo+PEM+cisplatin	Forskel ved anbefaling(kr.)
Samlede omkostning for gns. patient, uden 2L	822.731	215.003	607.728
Samlede omkostning for gns. patient, med 2L (Hovedanalysen)	836.785	222.011	614.775

4.6.2 Følsomhedsanalyse – vægtbaseret dosis af pembrolizumab

De inkrementelle omkostninger til besvarelse af det kliniske spørgsmål er baseret på en fast dosering på 200 mg pembrolizumab. Doseringen er således baseret på angivelse i produktresumé, men dansk klinisk praksis er at anvende pembrolizumab i en vægtbaseret dosis. Dette fremgår både af Amgros' afrapportering i forbindelse med den oprindelige Medicinråds vurdering af pembrolizumab i kombination med pemetrexed og platinbaseret kemoterapi. 27. marts 2019 og Medicinrådets anbefaling af den 10. april. Vi præsenterer derfor nedenfor en følsomhedsanalyse af lægemiddelomkostninger pr. gennemsnitspatient, hvor dosis er vægtbaseret for pembrolizumab.

I tabel 23 sammenlignes lægemiddelomkostninger pr. gennemsnitspatient baseret på en fast dosering med 200mg pembrolizumab og en vægtbaseret dosis.

Tabel 23. Lægemiddelomkostninger pr. gennemsnitspatient

Omkostningselement	Pembro+PEM+cisplatin (200mg)	Pembro+PEM+cisplatin (vægtbaseret)	Forskel
Lægemiddelomkostninger, pembrolizumab	549.257	398.981	150.277

Tabel 23 er baseret på det blå faneblad "lægemiddelomkostninger". I faneblad "Ptt karakter, pris, dosis" er der for pembrolizumab lægemiddelomkostning indsat en drop-down menu således, at der er muligt at vælge vægtjusteret dosis frem for fast dosis.

Som det fremgår af tabel 24, så reduceres meromkostninger ved interventionen med ca. 25%, hvis lægemiddelomkostninger baseres på vægtbaseret dosis af pembrolizumab. Meromkostningen ved interventionen falder således fra ca. 615.000 kr. til ca. 464.000 kr. Det har således ret stor betydning om opgørelsen af lægemiddelomkostningerne baseres på vægtbaseret dosis eller fast dosis.

Tabel 24. Samlede omkostninger pr. gennemsnitspatient for hvert behandlingsalternativ, fast dosis pembrolizumab sammenlignet med vægtbaseret pembrolizumab

	Pembro+PEM+cisplatin	Placebo+PEM+cisplatin	Forskel ved anbefaling(kr.)
Samlede omkostning for gns. Patient, vægtbaseret pembrolizumab dosering	686.508	222.011	464.498
Samlede omkostning for gns. Patient, fast dosis pembrolizumab(hovedanalysen)	836.785	222.011	614.775

4.6.3 Følsomhedsanalyse – tidshorisont

Vores hovedanalyse er baseret på forløbsestimer, som er ekstrapoleret med en tidshorisont på 20 år. Der er naturligvis usikker forbundet med en så lang tidshorisont. Nedenfor i tabel 25 præsenterer vi derfor følsomhedsanalyser baseret på tidshorisonter på henholdsvis 5, 10 og 40 år og sammenligner det med hovedanalysens resultat.

Tabel 25.

Omkostningselement	Tidshorisont for analyse			
	Hovedanalyse(20 år)	5 år	10 år	40 år
Forskel ved anbefaling(kr.)	614.775	614.459	614.776	614.775

Følsomhedsanalysen viser et robust resultat, set i forhold til den valgte tidshorisont på 20 år. Analysens resultat påvirker således ikke ved at vælge en længere tishorisont end 20 år. Det at analysen er forholdsvis ufølsom i forhold til tidshorisont, skyldes at en overvejende del af meromkostningerne ved anbefaling drives af pembrolizumab og her er behandlingens længde begrænset til 2 år. Derudover er der meget få patienter i modellen på lang sigt, som kunne drive omkostninger til opfølgning.

4.6.4 Følsomhedsanalyse – Spild

Vi har ikke medtaget spild for hverken pembrolizumab eller komparator. Dette baseres på antagelse om ambulatoriernes erfaring med at planlægge og afvikle iv infusion, så spild minimeres. Vi præsenterer nedenfor, i tabel 26, en følsomhedsanalyse hvor der inkluderes et 5 % spild i beregning af lægemiddelomkostningerne, når pembrolizumab doseres på baggrund af vægtbaseret dosering.

Tabel 26.

	Pembro+PEM+cisplatin	Placebo+PEM+cisplatin	Forskel ved anbefaling(kr.)
Samlede omkostning for gns. patient, vægtbaseret pembrolizumab dosering - inklusiv spild	715.767	229.302	486.465
Samlede omkostning for gns. patient, fast dosis pembrolizumab (hovedanalysen)	836.785	222.011	614.775

Som det fremgår af tabel 26, så vil en beregning af lægemiddelomkostninger, som inkluderer spild på 5% betyde samlede meromkostninger på ca. 486.000 kr., hvilket er ca. 130.000 kr. lavere end hovedanalysens resultat.

4.6.5 Følsomhedsanalyse – Omkostninger til IV behandling; sammenligning af mikrobaseret tilgang til estimering af omkostning og omkostninger baseret på DRG takst

Vi har i analysen anvendt en mikrobaseret tilgang til opgørelse af omkostning for IV behandling. Vi har valgt denne metode med henblik på mere præcist at opfange omkostninger ved IV kombinationsbehandlinger. Et alternativ til denne tilgang kunne være at basere opgørelsen af omkostninger til IV behandling på DRG takster. Som det fremgår af tabel 27, så påvirkes resultatet meget lidt i forhold til om der anvendes en mikrobaseret tilgang eller en DRG baseret tilgang opgørelse af omkostninger til IV behandling.

Tabel 27.

	Pembro+PEM+cisplatin	Placebo+PEM+cisplatin	Forskel ved anbefaling(kr.)
Samlede omkostninger for gns. Patient (DRG baseret opgørelse af omkostninger til IV behandling)	840.572	224.626	615.946
Samlede omkostning for gns. Patient, fast dosis pembrolizumab (hovedanalysen)	836.785	222.011	614.775

4.6.6 Opsummering på følsomhedsanalyser

Følsomhedsanalyserne fra ovenstående afsnit opsummeres nedenfor i tabel 28. Som det fremgår, så har ændring af forudsætning omkring dosis fra fast dosering til vægtbaseret dosering den største indflydelse på resultatet. Ændringer i forudsætninger omkring 2L omkostninger, IV omkostninger og tidshorisont påvirker resultatet i meget lille grad. Samtidig er der ingen af følsomhedsanalyserne, som øger meromkostningerne markant og analysen må derfor siges at være rimelig robust i forhold til at afspejle de maksimale omkostninger. Det må således konkluderes, at meromkostningerne fra hovedanalysen præsenteret i tabel 18, repræsenterer den maksimale konsekvens af en anbefaling. En vægtbaseret dosering vil markant reducere meromkostning ved anbefaling.

Tabel 28.

	Forskel ved anbefaling(kr.)
Hovedanalysen	614.775
Følsomhedsanalyse - vægtbaseret pembrolizumab dosering	464.498
Følsomhedsanalyse - vægtbaseret pembrolizumab dosering - inklusiv spild	486.465
Følsomhedsanalyse - eksklusiv 2L omkostninger	607.728
Følsomhedsanalyse - tidshorisont, 5 år	614.459
Følsomhedsanalyse - tidshorisont, 40	614.775
Følsomhedsanalyse - tidshorisont, 10 år	614.776
Følsomhedsanalyse - DRG baseret opgørelse af omkostninger til IV behandling	615.946

5. Budgetkonsekvens

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

- Analysen baseres på 250 patienter pr. år. Dette er med baggrund i estimat fra fagudvalget angivet i Medicinrådets protokol. Se også tabel 29
- Analysen er baseret på markedsoptag på 50 % i år 1

- I år 2 antager vi, at niveauet for det maksimale antal patienter som skal behandles med Pembro+PEM+cisplatin er nået. Vi antager, at det svarer til 100% af populationen, idet fagudvalget specifikt har opgjort antal patienter, som er kandidater til Pembro+PEM+cisplatin
- Hvis Pembro+PEM+cisplatin ikke anbefales, antager vi, at 0 % modtager denne lægemiddelkombination, mens 100 % i stedet vil modtage Placebo+PEM+cisplatin.
- Patientomkostninger er ikke medtaget
- Omkostninger udover år 1 er ikke diskonteret

Tabel 29

04	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Pembro+PEM+cisplatin anbefales:					
Markedsoptag	50%	100%	100%	100%	100%
Pembro+PEM+cisplatin	125	250	250	250	250
Placebo+PEM+cisplatin	125	0	0	0	0
Pembro+PEM+cisplatin anbefales ikke:					
Markedsoptag	0%	0%	0%	0%	0%
Pembro+PEM+cisplatin	0	0	0	0	0
Placebo+PEM+cisplatin	250	250	250	250	250

Med baggrundgrund i ovenstående antagelser, så præsenterer vi i tabel 30 vores estimat over budgetkonsekvenser ved anbefaling af Pembro+PEM+cisplatin.

Tabel 30. Budgetkonsekvenser ved anbefaling af Pembro+PEM+cisplatin

Budgetkonsekvens	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales ikke	50.685.991	53.175.074	53.175.074	53.175.074	53.175.074
Anbefales	125.271.442	204.114.362	205.882.746	205.882.746	205.882.746
Totale budgetkonsekvenser:	74.585.452	150.939.288	152.707.672	152.707.672	152.707.672

Det ses ud fra ovenstående tabel 30, at der ved anbefaling af Pembro+PEM+cisplatin vil være en budgetkonsekvens på ca. 74 mio. kr. det første år ved 50 % markedsoptag og på ca. 150 mio. kr. i år 2 og fremefter ved 100 % markedsoptag. Denne beregning af budgetkonsekvens er baseret på, at lægemiddeludgifterne er beregnet på baggrund af AIP og fast dosis 200 mg pembrolizumab.

5.1 Budgetkonsekvens -følsomhedsanalyse

Nedenfor præsenterer vi to følsomhedsanalyser, hvor budgetkonsekvenser for hovedanalysen sammenlignes med:

- analyse baseret på vægtbaseret pembrolizumab
- markedsoptag på 80%

5.1.1 Følsomhedsanalyse – vægtbaseret pembrolizumab

Som det fremgår af følsomhedsanalyserne i afsnit 4.6, så var hovedanalysens resultat meget følsom i forhold til ændring fra fast dosering af pembrolizumab til vægtbaseret dosering. Nedenfor i tabel 31 præsenteres budgetkonsekvenser for hovedanalysen sammenholdt med budgetkonsekvenser af følsomhedsanalyse med vægtbaseret pembrolizumab.

Tabel 31

Budgetkonsekvens	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Hovedanalyse	74.585.452	150.939.288	152.707.672	152.707.672	152.707.672
Vægtbaseret pembrolizumab	55.800.852	113.370.088	115.138.472	115.138.472	115.138.472

Som det fremgår af tabel 31, så er budgetkonsekvensanalysen følsomhed i forhold til ændring i forudsætning om dosering fra fast dosis til vægtbaseret pembrolizumab. Budgetkonsekvens ved anbefaling af Pembro+PEM+cisplatin falder således med ca. 25% ved forudsætning om dosis i form af vægtbaseret pembrolizumab. Denne beregning af budgetkonsekvens er baseret på, at lægemiddeludgifterne er beregnet på baggrund af AIP.

5.1.2 Følsomhedsanalyse – markedsoptag på 80%

Budgetkonsekvensanalysen er baseret på en optimistisk forventning om, at alle potentielle kandidater også behandles. I tabel 33 præsenteres en følsomhedsanalyse, som viser budgetkonsekvenserne, hvis kun 80% af de egnede patienter behandles fra år 2 og frem.

Tabel 32. Patienttal ved markedsoptag på 80% i år 2 og frem

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Pembro+PEM+cisplatin anbefales:					
Markedsoptag	50%	80%	80%	80%	80%
Pembro+PEM+cisplatin	125	200	200	200	200
Placebo+PEM+cisplatin	125	50	50	50	50
Pembro+PEM+cisplatin anbefales ikke:					
Markedsoptag	0%	0%	0%	0%	0%
Pembro+PEM+cisplatin	0	0	0	0	0
Placebo+PEM+cisplatin	250	250	250	250	250

Tabel 33.

Budgetkonsekvens	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Hovedanalyse	74.585.452	150.939.288	152.707.672	152.707.672	152.707.672
Markedsoptag på 80%	74.585.452	121.105.107	122.166.137	122.166.137	122.166.137

Som det fremgår af tabel 33, så er budgetkonsekvensanalysen følsom i forhold til antal patienter, som analysen baseres på. Ved reduktion i markedsoptag til 80%, så falder budgetkonsekvenserne med ca. 30 mio. kr. fra år 2 og frem. Denne beregning af budgetkonsekvens er baseret på, at lægemiddeludgifterne er beregnet på baggrund af AIP og fast dosis 200 mg pembrolizumab.

Det må således konkluderes, at budgetkonsekvensanalysen i tabel 30 repræsenterer den maksimale konsekvens af en anbefaling. En vægtbaseret dosering og et mindre markedsoptag vil markant reducere budgetkonsekvens ved anbefaling.

Medicinrådets protokol
for revurdering af
pembrolizumab i
kombination med
kemoterapi til
behandling af ikke-
planocellulær ikke-
småcellet lungekræft
med PD-L1-ekspression <
1 %

Om Medicinerådet

Medicinerådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

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

Om protokollen

Protokollen beskriver, hvordan Medicinerådet vil foretage vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne. Den indeholder et eller flere kliniske spørgsmål, som den ansøgende virksomhed skal besvare i deres endelige ansøgning. Til hvert spørgsmål knytter sig en definition af patientgruppen, det lægemiddel vi undersøger, den behandling vi sammenligner med og effektmålene. Udover de(t) kliniske spørgsmål indeholder protokollen også en beskrivelse af, hvordan litteratursøgning, -selektion og databehandling skal foregå.

Protokollen er udarbejdet med udgangspunkt i [Håndbog for Medicinerådets proces og metode](#) og den ansøgende virksomheds foreløbige ansøgning, der fortæller, hvilke data der findes for lægemidlet.

Fremkommer der nye og væsentlige oplysninger i sagen af betydning for protokollens indhold, kan Medicinerådet tage protokollen op til fornyet behandling. Det samme gælder, hvis der er begået væsentlige fejl i forbindelse med sagsbehandlingen vedrørende protokollen. Hvis Medicinerådet foretager ændringer i protokollen, vil ansøgende virksomhed få besked.

Godkendt af Medicinerådet 1. april 2020

Dokumentnummer 75424

Versionsnummer 1.0

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

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

www.medicinraadet.dk

Sprog: dansk

Format: pdf

Indhold

1	Begreber og forkortelser	3
2	Introduktion	4
2.1	Ikke-småcellet lungekræft	4
2.2	Pembrolizumab i kombination med kemoterapi.....	5
2.3	Nuværende behandling	6
3	Klinisk spørgsmål	6
3.1	Klinisk spørgsmål 1	6
3.2	Effektmål	6
3.2.1	Kritiske effektmål	7
3.2.2	Vigtige effektmål.....	8
4	Litteratursøgning.....	8
5	Databehandling og -analyse.....	9
6	Evidensens kvalitet	10
7	Andre overvejelser.....	10
8	Relation til behandlingsvejledning	10
9	Referencer.....	11
10	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet.....	12
11	Versionslog	14

1 Begreber og forkortelser

ARR:	Absolut risikoreduktion
AUC:	<i>Area under the curve</i>
CI:	Konfidensinterval
DOLG:	Dansk Onkologisk Lungecancer Gruppe
EMA:	<i>European Medicines Agency</i>
EORTC– CTAE:	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
EORTC QLQ-C30:	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-life Questionnaire-Core 30</i>
EPAR:	<i>European public assessment report</i>
GRADE:	System til vurdering af evidens (<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>)
HR:	<i>Hazard ratio</i>
IASCL:	<i>International Association for the Study of Lung Cancer</i>
ITT:	<i>Intention-to-treat</i>
MKRF:	Mindste klinisk relevante forskel
NSCLC:	Ikke-småcellet lungekræft (<i>non small-cell lung cancer</i>)
OR:	<i>Odds ratio</i>
OS:	<i>Overall survival</i>
PD-1:	<i>Programmed cell death protein 1</i>
PD-L1:	<i>Programmed death-ligand 1</i>
PFS:	<i>Progression Free Survival</i>
PS:	<i>Performance Status</i>
PICO:	<i>Population, intervention, comparator, intervention</i>
RECIST:	<i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i>
RR:	Relativ risiko

2 Introduktion

Protokollen er udarbejdet, fordi Medicinrådet har modtaget en foreløbig ansøgning fra MSD (Merck Sharp & Dohme), som ønsker, at Medicinrådet revurderer pembrolizumab i kombination med kemoterapi til førstelinjebehandling af patienter med uhelbredelig ikke-planocellulær ikke-småcellet lungekræft med PD-L1-ekspression < 1 %. Vi modtog den foreløbige ansøgning den 23. januar 2020.

Pembrolizumab i kombination med kemoterapi bliver revurderet til patienter med PD-L1-ekspression < 1 % på baggrund af nye publicerede data. Kombinationen er tidligere vurderet i Medicinrådet til tre subpopulationer og blev ikke anbefalet til denne subpopulation på Rådets møde i april 2019.

2.1 Ikke-småcellet lungekræft

Omtrent 4.600 danskere diagnosticeres årligt med lungekræft, og dermed er lungekræft en af de hyppigst forekommende kræftsygdomme i Danmark [1,2]. Af de diagnosticerede har ca. 85-90 % ikke-småcellet lungekræft (NSCLC) [3]. Ikke-småcellet lungekræft inddeles i planocellulære og ikke-planocellulær tumorer. Fagudvalget estimerer, at ca. 25 % af patienterne har planocellulære tumorer og ca. 75 % af ikke-planocellulære tumorer. Langt de fleste ikke-planocellulære tumorer er såkaldte adenokarcinomer.

Symptomer på lungekræft kan være hoste, åndenød og smerter i brystkassen. Hvis kræften spreder sig til andre organer (f.eks. andre strukturer i brystkassen, knogler eller hjerne), kan patienterne få symptomer fra disse i form af kvalme, opkast, smerter, forvirring og kognitive problemer.

Lungekræft er inddelt i stadier afhængigt af udbredelsesgrad, jævnfør International Association for the Study of Lung Cancer (IASCL) Tumor, Node, Metastasis (TNM)-klassifikation for lungekræft. De epidemiologiske data i protokollen er relateret til TNM version 7 [4], mens man i dansk klinisk praksis i dag anvender version 8. I henhold til version 7 har patienter med spredning til lymfeknuder svarende til N3-sygdom i stadium IIIB, mens stadium IV betegner metastatisk sygdom. Disse stadier betragtes som udgangspunkt som uhelbredelig NSCLC.

I slutningen af 2015 levede knap 10.450 personer med lungekræft, mens cirka 3.700 personer årligt dør af lungekræft [2]. Den seneste årsrapport for danske patienter med lungekræft viser, at i 2017 var 1-årsoverlevelsesraten for patienter med lungekræft uanset stadie 51,4 %, mens 5-års overlevelsen for patienter udredt i 2013 var 15,9 % [5]. Der er altså tale om en sygdom med en relativt dårlig prognose og kort overlevelse efter diagnostetidspunkt for størstedelen af patienterne.

Behandlingsmålet for uhelbredelig NSCLC er symptomlindring og levetidsforlængelse. Patienter med uhelbredelig NSCLC kan få forskellige typer behandling afhængig af tumorkarakteristika. Hvis tumoren har mutationer som en behandling kan målrettes mod (i dansk klinisk praksis drejer det sig om aktiverende Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)-mutationer, samt anaplastisk lymfom kinase (ALK)-translokationer), er en såkaldt targeteret behandling første valg. Ellers vælges behandlingen ud fra om tumor er planocellulær eller ikke-planocellulær, samt mængden af overfladeproteinet Programmed-Death-Ligand 1 (kaldet PD-L1-ekspression).

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

PD-L1-ekspressionen kan angives som andelen af tumorceller med PD-L1-ekspression på overfladen [6]. PD-L1-ekspression indgår i EMAs indikation for flere lægemidler i kategorien *check-point inhibitor* immunterapi, og indgår i valg af behandling til patienter med uhelbredelig NSCLC i Danmark [7].

2.2 Pembrolizumab i kombination med kemoterapi

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

Kemoterapi er en samlet betegnelse for en bred vifte af lægemidler, som på forskellig vis hæmmer cellecyklus. I kombinationen med pembrolizumab til NSCLC anvendes platinbaseret kemoterapi, der i Dansk Onkologisk Lungecancer Gruppens (DOLG) referenceprogram og Medicinrådets behandlingsvejledning beskrives som cisplatin eller carboplatin, sammen med vinorelbine eller pemetrexed, efterfulgt af vedligeholdelsesbehandling med pemetrexed [6][7].

Pembrolizumab til ikke-planocellulær NSCLC har følgende EMA-indikation: ”Keytruda i kombination med pemetrexed og platinbaseret kemoterapi er indiceret til førstelinjebehandling af metastatisk ikke-planocellulær NSCLC hos voksne uden EGFR- eller ALK-positive mutationer i tumorer”. Den samlede indikation er vurderet af Medicinrådet, både som nyt lægemiddel og i Medicinrådets behandlingsvejledning for førstelinjebehandling af ikke-småcellet lungekræft, og her revurderer vi kun en del af indikationen.

Pembrolizumab kan jf. EMA’s EPAR gives vægtbaseret eller i fast dosis. Interventionen beskrevet i ansøgers foreløbige ansøgning er fire serier a 200 mg pembrolizumab i kombination med pemetrexed 500 mg/m² og enten carboplatin area under curve (AUC) 5 eller cisplatin 75 mg/m². Serierne blev givet med tre ugers mellemrum.

Det er muligt at fortsætte i vedligeholdelsesbehandling med henholdsvis pembrolizumab 200 mg i kombination med pemetrexed 500 mg/m² hver tredje uge indtil progression i sygdommen eller uacceptable bivirkninger i yderligere 31 serier.

Pembrolizumab som monoterapi eller i kombination med andre lægemidler er EMA-indiceret til behandling af adskillige kræftsygdomme, heriblandt modermærkekræft, Hodgkin lymfom, blærekræft, hovedhalskræft og nyrekræft.

Patienter med PD-L1 ekspression < 1 % udgør ca. 1/3 af patienter med uhelbredelig ikke-planocellulær NSCLC. Fagudvalget vurderer, at kun patienter i Performance Status (PS) 0-1 kan komme i betragtning til behandling med pembrolizumab i kombination med kemoterapi. Derudover kan patienter, som modtager højdosis prednisolon behandling, patienter med alvorlige autoimmune sygdomme, samt patienter med andre relevante kliniske kontraindikationer ikke modtage kombinationsbehandlingen.

Fagudvalget har tidligere estimeret, at populationen af patienter med uhelbredelig ikke-planocellulær NSCLC med PD-L1-ekspression < 1 % udgør ca. 350 patienter om året. Af disse vurderer fagudvalget, at omkring 250 vil være kandidater til behandling med pembrolizumab i kombination med platinbaseret kemoterapi. De resterende patienter vil enten være i PS 2 eller have kontraindikationer.

2.3 Nuværende behandling

Den nuværende behandling i Danmark for patienter med ikke-planocellulære tumorer uden ALK-translokation eller aktiverende EGFR -mutationer er baseret på PD-L1-ekspression. For patienter med PD-L1-ekspression < 1 % benyttes platinbaseret kemoterapi i første linje. I anden linje bliver patienterne behandlet med kemoterapi, f.eks. docetaxel [6].

3 Klinisk spørgsmål

Medicinrådet bruger kliniske spørgsmål til vores vurderinger af lægemidlers værdi for patienterne. Til hvert spørgsmål knytter sig en definition af patientgruppen (population), af det lægemiddel vi undersøger (interventionen), af den behandling vi sammenligner med (komparator(er)) og af effektmålene.

3.1 Klinisk spørgsmål 1

Hvilken værdi har pembrolizumab i kombination med platinbaseret kemoterapi sammenlignet med platinbaseret kemoterapi for patienter med PD-L1-ekspression < 1 %?

Population

Voksne patienter med uhelbredelig ikke-planocellulær NSCLC, PD-L1-ekspression < 1 % og uden ALK-translokation eller aktiverende EGFR-mutation.

Intervention

Pembrolizumab i kombination med kemoterapi, som beskrevet i afsnit 2.2

Komparator

Pemetrexed eller vinorelbine i kombination med cisplatin eller carboplatin. Efterfulgt af evt. vedligeholdelsesbehandling med pemetrexed. Dette regime svarer til dansk standardbehandling.

Effektmål

De valgte effektmål står i tabel 1.

3.2 Effektmål

Medicinrådet mener, at vurderingen af lægemidlets værdi bliver bedst understøttet af de effektmål, vi har nævnt i tabel 1. For hvert effektmål har Medicinrådet fastsat en mindste klinisk relevant forskel (MKRF). I det følgende afsnit argumenterer vi for valget af effektmål og de mindste klinisk relevante forskelle.

For at muliggøre en evt. indplacering i behandlingsvejledningen har fagudvalget valgt førstevalget i den gældende lægemiddelrekommandation som komparator. Fagudvalget har ligeledes valgt at tage udgangspunkt i de effektmål og mindste klinisk relevante forskelle som indgik i Medicinrådets behandlingsvejledning for førstelinjebehandling af uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft, der blev godkendt af Rådet i august 2019.

Tabel 1, Effektmål

Effektmål	Vigtighed	Effektmålsgruppe	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel
Overlevelse	Kritisk	Overlevelse	Median, mdr.	3 måneder
			Andel patienter der overlever i 18 måneder	5 %-point
Behandlingsophør grundet uønskede hændelser	Kritisk	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter	5 %-point
Progressionsfri overlevelse (PFS)	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Median, mdr.	3 måneder
Bivirkninger	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter, der oplever en eller flere grad 3-4 uønskede hændelser	5 %-point
			Gennemgang af bivirkningsprofil	Narrativ vurdering
Livskvalitet	Vigtig	Livskvalitet	Gennemsnitlig ændring over tid i EORTC-QLQ-C30	≥ 10 point

For alle effektmål ønsker vi data med længst mulig opfølgningstid, med mindre andet er angivet.

3.2.1 Kritiske effektmål

Overlevelse

Forbedret samlet overlevelse (OS) med mindst mulig toksicitet er målet for behandling af uhelbredelig NSCLC. Derfor vurderer fagudvalget, at OS er et kritisk effektmål. Der findes mange relevante effektmål for overlevelse, heriblandt median overlevelse, 1- og 5-årsoverlevelse. I denne sammenhæng vurderer fagudvalget at det er relevant at se på både median OS, samt overlevelseshæften ved 18 måneder. Fagudvalget mener medianen afspejler overlevelsen for den samlede population og vurderer, at 3 måneder er den mindste klinisk relevante forskel i førstelinjebehandling. Derudover ønsker fagudvalget data på raten af patienter, der overlever i 18 måneder. Raten viser, om en gruppe af patienter opnår længerevarende effekt af behandlingen. Her vurderer fagudvalget, at 5 % er den mindste klinisk relevante forskel. Fagudvalget lægger som udgangspunkt hovedvægt på median overlevelse, men ønsker også at se på raten af patienter, der overlever i 18 måneder.

De mindste klinisk relevante forskelle er valgt, fordi der er tale om en sygdom med relativt dårlig prognose, således er omkring halvdelen af patienterne behandlet med platinbaseret kemoterapi i et klinisk studie i live efter et år [8].

Behandlingsophør grundet uønskede hændelser

Fagudvalget finder, at ophør med en effektiv behandling er kritisk for patienterne. Derfor sættes behandlingsophør grundet uønskede hændelser som et kritisk effektmål. Fagudvalget vurderer, at den mindste klinisk relevante forskel er på 5 %-point.

3.2.2 Vigtige effektmål

Progressionsfri overlevelse (PFS)

PFS anvendes til vurdering af sygdomsprogression og er et relevant og ofte benyttet effektmål i onkologiske studier. PFS er defineret som tiden fra randomisering til første dokumentation af progression i henhold til Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST v1.1) [9] eller dødsfald. Fagudvalget vurderer, at PFS er et vigtigt effektmål, som kan supplere det kritiske effektmål overlevelse. Fagudvalget vurderer, at patienterne vil have flere symptomer efter progression. Derfor vil forlænget PFS være af betydning for patienterne, da det reflekterer en periode med mindre symptombyrde for patienterne.

Fagudvalget vurderer, at 3 måneder er den mindste klinisk relevante forskel. Den mindste klinisk relevante forskel er valgt, fordi der er tale om en sygdom med relativt dårlig prognose, således var median PFS for patienter behandlet med platinbaseret kemoterapi 5,1 måneder i et klinisk studie [8].

Bivirkninger

Forekomst af uønskede hændelser grad 3-4 er et udtryk for alvorlig toksicitet af lægemidlet [10]. Fagudvalget vurderer, at der for denne patientgruppe er nogen grad af tolerance for bivirkninger, da alternative behandlingsmuligheder er begrænsede. Fagudvalget anser derfor, at andelen patienter som oplever grad 3-4 uønskede hændelser som et vigtigt effektmål og vurderer, at den mindste klinisk relevante forskel er på 5 %-point.

Derudover ønsker fagudvalget en kvalitativ gennemgang af bivirkningsprofilerne forbundet med intervention og komparator med henblik på at vurdere bivirkningernes type, håndterbarhed og reversibilitet. Der skal specielt fokuseres på de bivirkninger, som adskiller sig mellem de to grupper, inklusiv de bivirkninger der resulterede i dødsfald. Alle bivirkninger skal medtages i den kvalitative gennemgang, inklusiv dem med dødelig udgang (grad 5 toksicitet).

Livskvalitet

Livskvalitet kan for NSCLC-patienter måles med flere forskellige instrumenter. I dette tilfælde vil vurdering af livskvalitet, i prioriteret rækkefølge, blive baseret på følgende instrumenter: 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) [11][12][13]. Hvis et studie rapporterer livskvalitet målt med flere af disse instrumenter, vil vurderingen blive baseret på det instrument med højest prioritet (EORTC QLQ-C30).

EORTC QLQ-C30 består af fem funktionsskalaer, tre symptomskalaer og en global helbredsstatus. Der anvendes en scoringsskala fra 0-100. En høj score på de fem funktionsskalaer repræsenterer et højt funktionsniveau. En høj score for global helbredsstatus repræsenterer høj livskvalitet, mens en høj score på de tre symptomskalaer repræsenterer høj forekomst af symptomer/problemer [12]. Den mindste klinisk relevante forskel baserer sig på en lille ændring defineret som 5-10 point på den globale skala. En moderat ændring er 10-20 point, og en stor ændring er > 20 point [14]. Fagudvalget har defineret den mindste klinisk relevante forskel som 10 point, da dette vil overstige grænsen for en lille ændring.

4 Litteratursøgning

Medicinrådet har på baggrund af den foreløbige ansøgning undersøgt, om der findes en eller flere fuldtekstartikler publiceret i videnskabelige, fagfællebedømte tidsskrifter, hvor pembrolizumab i kombination med kemoterapi er sammenlignet direkte med platinbaseret kemoterapi.

Medicinrådet har fundet følgende to fuldtekstartikler fra samme studie, som indeholder en direkte sammenligning mellem pembrolizumab i kombination med kemoterapi og platinbaseret kemoterapi.

- Gandhi L et al: Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018;378(22):2078–92. [8]
- Gadgeel et al: Updated analysis from KEYNOTE-189: pembrolizumab or placebo plus pemetrexed or platinum for previously untreated metastatic nonsquamous non-small-cell lung cancer. *Epub ahead of print*, *Journal of Clinical Oncology* March 2020

Det er tilstrækkeligt datagrundlag til at besvare de(t) kliniske spørgsmål. Ansøger skal derfor ikke søge efter yderligere fuldtekstartikler, men skal konsultere Det Europæiske Lægemiddelagenturs (EMA) European public assessment reports (EPAR) for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er).

5 Databehandling og -analyse

Ansøger skal bruge Medicinrådets ansøgningskema til sin endelige ansøgning. Vær opmærksom på følgende:

Studier og resultater

- Beskriv de inkluderede studier og baselinekarakteristikken af studiepopulationerne.
- Angiv hvilke studier/referencer der er benyttet til at besvare hvilke kliniske spørgsmål.
- Brug som udgangspunkt ansøgningskemaet til ekstraktion af al relevant data.
- Krydstjek de ekstraherede data med de resultater, der fremgår af de relevante EPARs.
- Angiv årsager, hvis der er uoverensstemmelser mellem resultaterne fra artikler og EPARs.
- Angiv årsager, hvis der er uoverensstemmelser i forhold til PICO mellem protokollen og studierne.
- Vurdér, hvordan uoverensstemmelserne påvirker estimerne.

Statistiske analyser

- Begrund valget af syntesemetode (metaanalyse eller narrativ beskrivelse), og lad specifikke analysevalg fremgå tydeligt.
- Udfør en komparativ analyse for hvert enkelt effektmål på baggrund af de ekstraherede data.
- Hvis data for et effektmål ikke er baseret på alle deltagere i et studie, skal ansøger ikke gøre forsøg på at erstatte manglende data med en meningsfuld værdi.
- Angiv for hvert effektmål og studie, hvilken analysepopulation (f.eks. intention to treat (ITT), per-protocol) der er anvendt.
- Angiv en sensitivitetsanalyse baseret på ITT-populationen, hvis den komparative analyse ikke er baseret herpå.
- Angiv for hvert effektmål og studie, hvilken statistisk analysemetode, der er anvendt.
- Basér de statistiske analyser for dikotome effektmål på den relative forskel.
- Beregn den absolutte forskel med udgangspunkt i den estimerede relative forskel for et antaget niveau på hændelsesraten i komparatorgruppen (jævnfør Appendiks 5 i Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser).
- Foretag eventuelt en indirekte analyse, hvis der ikke foreligger direkte sammenlignende studier, og hvis intervention og komparator er sammenlignet med samme alternative komparator i separate studier. Anvend eventuelt Buchers metode for indirekte justeret sammenligning.

Metaanalyser

- Foretag en metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt, hvis der er mere end ét sammenlignende studie.
- Basér metaanalyser vedr. effektmål, hvor forskellige måleinstrumenter er brugt på tværs af de inkluderede studier, på standardized mean difference (SMD). Omregn den estimerede SMD til den foretrukne skala for effektmålet (jævnfør Appendiks 7 i Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser).
- Udfør alene netværksmetaanalyse i de undtagelsesvise situationer, hvor Medicinrådet specifikt beder om det i protokollen. Redegør i disse tilfælde for, i hvilken grad antagelserne om transitivitet og konsistens er opfyldt (gerne ved hjælp af passende statistiske metoder).
- Begrund for alle statistiske analyser valget mellem 'fixed effects'- og 'random effects'-modeller.
- Beskriv den anvendte metode detaljeret.

Narrative analyser

- Begrund valget af syntesemetode (metaanalyse eller narrativ beskrivelse), og lad specifikke analysevalg fremgå tydeligt.
- Syntetiser data narrativt, hvis det ikke er en mulighed at udarbejde komparative analyser baseret på statistiske metoder.
- Beskriv studie- og patientkarakteristika samt resultater fra de inkluderede studier narrativt og i tabelform med angivelse af resultater pr. effektmål for både intervention og komparator(er).
- Beskriv forskelle mellem studier og vurder, hvorvidt resultaterne er sammenlignelige.

Vær opmærksom på, at Medicinrådets sekretariat forbeholder sig retten til at foretage sensitivitets- og subgruppeanalyser på baggrund af studiernes validitet og relevans, uanset valg af analysemetode.

6 Evidensens kvalitet

Medicinrådet anvender GRADE (Grading of Recommendations, Assessments, Development and Evaluation) til at foretage en systematisk og transparent vurdering af kvaliteten af evidensen. Evidensens kvalitet fortæller, i hvor høj grad vi kan have tiltro til den evidens, vi baserer vurderingen af lægemidlets værdi på.

7 Andre overvejelser

Fagudvalget ønsker separate opgørelser for de patienter, der krydsede over fra kontrolarmen til immunterapi i anden linje.

Fagudvalget ønsker informationer, der kan belyse en vurdering af, hvorvidt og hvordan indførelsen af den ansøgte intervention i dansk klinisk praksis vil påvirke behandlinger i efterfølgende behandlingslinjer, hvad angår type, varighed og forventet effekt.

8 Relation til behandlingsvejledning

Fagudvalget vil i forbindelse med vurderingen her udarbejde et tillæg til Medicinrådets behandlingsvejledning for førstelinjebehandling af uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft.

9 Referencer

1. Kræftens Bekæmpelse. De hyppigste kræftformer [internet]. 2018. Tilgængelig fra: <https://www.cancer.dk/hjaelp-viden/fakta-om-kræft/kræft-i-tal/de-hyppigste-kræftformer/>
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. 2018.
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. Medicinrådet. Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til førstelinjebehandling af uhelbredelig ikke- småcellet lungekræft. :0–14.
8. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* [internet]. 2018;378(22):2078–92. Tilgængelig fra: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1801005>
9. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* [internet]. 2009 [citeret 17. januar 2018];45(2):228–47. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19097774>
10. National Institute of Cancer. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) [internet]. NIH Publication. 2017. Tilgængelig fra: http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcaev3.pdf
11. European Organisation for Research and Treatment of Cancer. EORTC QLQ-LC13 scoring manual. s. 4–5.
12. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* [internet]. 1993 [citeret 29. marts 2017];85(5):365–76. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8433390>
13. 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.
14. Osoha D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol* [internet]. 1998;16(1):139–44. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9440735>

10 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende lungekræft

Formand	Indstillet af
Halla Skuladottir Overlæge, dr.med.	Lægevidenskabelige Selskaber
Medlemmer	Udpeget af
<i>Kan ikke opfylde Medicinrådets habilitetskrav</i>	Region Nordjylland
<i>Udpegning i gang</i>	Region Midtjylland
Stefan Starup Jeppesen Overlæge, ph.d.	Region Syddanmark
Jeanette Haar Ehlers Overlæge	Region Sjælland
Lotte Engell-Nørregård Overlæge, ph.d.	Region Hovedstaden
Nille Behrendt Overlæge	Dansk Patologiselskab
Peder Fabricius Ledende overlæge	Dansk Selskab for Lungemedicin
Nina Hannover Bjarnason Overlæge, dr.med.	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Annie Lorenzen Klinisk farmaceut	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Morten Hiul Suppli Afdelingslæge, ph.d.	Dansk Selskab for Klinisk Onkologi
<i>Ønsker ikke at udpege yderligere medlemmer</i>	Dansk Onkologisk Lungecancer Gruppe
<i>Ønsker ikke at udpege yderligere medlemmer</i>	Dansk Lunge Cancer Gruppe
Finn Klausen Patient	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) Agla Jael Fridriksdottir (projektdeltager) Kathrine Juelsgaard Kenting (fagudvalgs koordinator) Louise Greve Dal (sundhedsøkonom)

Bettina Christensen (informationspecialist)
Jan Odgaard Jensen (biostatistiker)
Tenna Bekker (teamleder)

11 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	1. april 2020	Godkendt af Medicinrådet.