

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

## Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd, som udarbejder anbefalinger og vejledninger om lægemidler til de fem regioner.

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og nye indikationer kan anbefales som mulig standardbehandling og udarbejder fælles regionale behandlingsvejledninger.

Nye lægemidler vurderes i forhold til effekt, eksisterende behandling og pris. Det skal give lavere priser og lægemidler, der er til størst mulig gavn for patienterne.

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

## Om behandlingsvejledningen

Behandlingsvejledningen er Medicinrådets vurdering af flere lægemidler til samme sygdom. I behandlingsvejledninger tager Medicinrådet typisk stilling til, om der er klinisk betydende forskelle mellem lægemidlerne, eller om to eller flere af disse kan ligestilles.

Se Medicinrådets [metodehåndbog](#) for yderligere information.

## Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	5. februar 2020
Offentliggørelsesdato	10. februar 2020
Dokumentnummer	65549
Versionsnummer	1.2
Protokolgodkendelse	5. februar 2020 (version 2.2)

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

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

[www.medicinraadet.dk](http://www.medicinraadet.dk)

Sprog: dansk

Format: pdf

Udgivet af Medicinrådet, 10. februar 2020

## Formål

Medicinrådet udarbejder behandlingsvejledninger for terapiområder til regionerne, som skal danne grundlag for ensartet lægemiddelbehandling af høj kvalitet for patienterne på tværs af sygehuse og regioner.

Medicinrådet ønsker med denne behandlingsvejledning at:

- vurdere om der er klinisk betydende forskelle på godkendte lægemidler til behandling i første linje indenfor hver af de otte relevante patientpopulationer, eller om to eller flere lægemidler kan ligestilles.
- vurdere hvorvidt der er klinisk betydende forskelle mellem fast dosering og vægtbaseret dosering af pembrolizumab.
- gennemgå evidensen for anvendelse af førstelinjebehandling af uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft hos patienter med dårlig almentilstand samt hos ældre patienter.

I dokumentet ”Baggrund for behandlingsvejledning” er evidensen for de væsentligste effekter gennemgået systematisk og sammenholdt med en klinisk vurdering. Dokumentet findes på Medicinrådets hjemmeside.

På baggrund af behandlingsvejledningen udarbejder Medicinrådet efterfølgende en lægemiddelrekommendation til regionerne, hvor eventuelle klinisk ligestillede lægemidler er prioriteret ud fra deres totalomkostninger.

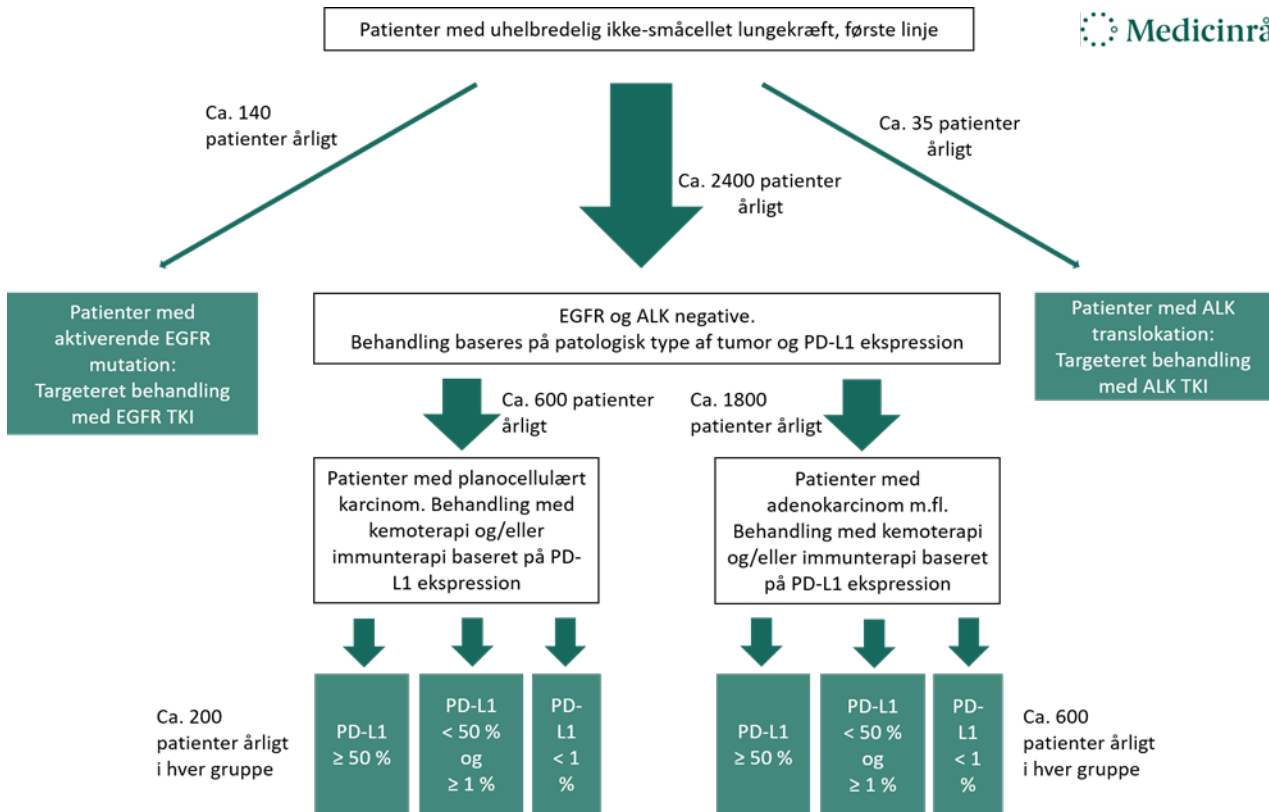
## Oversigt over opdeling af patienter

Alle populationer i denne behandlingsvejledning omfatter voksne patienter, som ikke tidligere har modtaget systemisk behandling for uhelbredelig NSCLC.

Figuren nedenfor illustrerer inddelingen af patienterne i populationer, der muligvis kan modtage forskellig behandling i første eller anden linje. Den afspejler ikke nødvendigvis rækkefølgen af diagnostiske undersøgelser.

Patienterne er først inddelt på basis af aktiverende EGFR-mutation eller ALK-translokation. Hvis patienten har én af disse, bliver patienten i første omgang behandlet med relevant targeteret behandling.

De øvrige patienter er opdelt efter, om tumor er planocellulær eller ej, og tumors PD-L1-ekspression. Patienterne er på baggrund heraf inddelt i seks forskellige grupper.



## Medicinrådets anbefaling vedrørende lægemidler til behandling af uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft

Formålet med nedenstående tabeller er at vise indplaceringen af de lægemidler, som fagudvalget har vurderet. Indplaceringen er foretaget på baggrund af en systematisk litteratursøgning og kliniske vurderinger.

Fagudvalget har for hvert klinisk spørgsmål vurderet, om der er klinisk betydende forskelle mellem lægemidlerne. Lægemidler, fagudvalget vurderede til at være første valg, er placeret i kategorien ”anvend”. Lægemidler skrevet med gråt er ikke anbefalet af Medicinrådet. Derfor kan de ikke indgå i den kommende lægemiddelrekommandation. Det lægemiddel, som står i ”anvend” med sort skrift, er altså det anbefalede førstevalg.

Fagudvalget vurderer, at lægemidler angivet under ”overvej” ikke er klinisk ligestillede med lægemidler angivet under ”anvend”. Medicinrådet anbefaler derfor kun at anvende lægemidler angivet under ”overvej”, hvis det ikke er muligt at anvende lægemidlet i ”anvend”.

Medicinrådet anbefaler kun at anvende lægemidler placeret under ”anvend ikke rutinemæssigt”, hvis det ikke er muligt at anvende lægemidler i de ovenstående kategorier.

**Table 1: Patients with activating EGFR-mutation**

Anbefaling	Lægemiddel inklusive administration og dosis	Behandlingslængde
Anvend til 95 % af populationen*	Osimertinib, oral, 80 mg × 1 dgl.	Til progression eller intolerable bivirkninger
Overvej	Afatinib, oral, 40 mg × 1 dgl. Dacomitinib oral, 45 mg × 1 dgl. § Erlotinib, oral, 150 mg × 1 dgl. Gefitinib, oral, 250 mg × 1 dgl.	Til progression eller intolerable bivirkninger
Anvend ikke rutinemæssigt		
Anvend ikke		

**Table 2: Patients with ALK-translocation**

Anbefaling	Lægemiddel inklusive administration og dosis	Behandlingslængde
Anvend til 95 % af populationen*	Alectinib, oral, 600 mg × 2 dgl.	Til progression eller intolerable bivirkninger
Overvej	Crizotinib, oral, 250 mg × 2 dgl.	Til progression eller intolerable bivirkninger
Anvend ikke rutinemæssigt	Ceritinib, oral, 450 mg × 1 dgl.	Til progression eller intolerable bivirkninger
Anvend ikke		

**Table 3: Patients with non-squamous NSCLC and PD-L1-expression ≥ 50 %**

Anbefaling	Lægemiddel inklusive administration og dosis	Behandlingslængde
Anvend	Pembrolizumab #	Til progression eller intolerable bivirkninger, i max 2 år
Overvej		
Anvend ikke rutinemæssigt		
Anvend ikke	Pembrolizumab # i kombination med kemoterapi §	

**Table 4: Patients with squamous NSCLC and PD-L1-expression ≥ 50 %**

Anbefaling	Lægemiddel inklusive administration og dosis	Behandlingslængde
Anvend	Pembrolizumab #	Til progression eller intolerable bivirkninger, i max. 2 år
Overvej		
Anvend ikke rutinemæssigt		
Anvend ikke	Pembrolizumab # i kombination med kemoterapi §	

**Tabel 5: Patienter med ikke-planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression  $\geq 1\%$  og  $< 50\%$** 

Anbefaling	Lægemiddel inklusive administration og dosis	Behandlingslængde
Anvend til 80 % af populationen *	Pembrolizumab # i kombination med kemoterapi ^	Fire serier pembrolizumab og kemoterapi, givet hver 3. uge. Pembrolizumab og pemetrexed eller pembrolizumab monoterapi kan fortsættes i op til 35 serier til progression eller intolerable bivirkninger
Overvej	Platinbaseret kemoterapi ^	4-6 behandlingsserier og evt. vedligeholdelsesbehandling.
Anvend ikke rutinemæssigt		
Anvend ikke		

**Tabel 6: Patienter med planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression  $\geq 1\%$  og  $< 50\%$** 

Anbefaling	Lægemiddel inklusive administration og dosis	Behandlingslængde
Anvend	Platinbaseret kemoterapi ^  Pembrolizumab # i kombination med kemoterapi §	4-6 behandlingsserier
Overvej		
Anvend ikke rutinemæssigt		
Anvend ikke		

**Tabel 7: Patienter med ikke-planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression  $< 1\%$** 

Anbefaling	Lægemiddel inklusive administration og dosis	Behandlingslængde
Anvend**	Platinbaseret kemoterapi ^	4-6 behandlingsserier og evt. vedligeholdelsesbehandling
	Pembrolizumab # i kombination med kemoterapi §	
Overvej		
Anvend ikke rutinemæssigt		
Anvend ikke		

\*\*Fagudvalget vurderer, at der er klinisk betydende forskelle til fordel for pembrolizumab i kombination med kemoterapi. Medicinrådet har ikke anbefalet kombinationsbehandlingen (Rådsmødet den 10. april 2019). Derfor anbefaler Medicinrådet platinbaseret kemoterapi til denne population.

**Table 8: Patients with planocellular NSCLC and PD-L1-expression < 1 %**

Anbefaling	Lægemiddel inklusive administration og dosis	Behandlingslængde
Anvend	Platinbaseret kemoterapi ^ Pembrolizumab # i kombination med kemoterapi §	4-6 behandlingsserier
Overvej		
Anvend ikke rutinemæssigt		
Anvend ikke		

### Symbolforklaringer

\* Procentsatsen angiver, hvor stor en andel af populationen, der forventes behandlet med det lægemiddel, der bliver førstevalg i lægemiddelrekommandationen.

§ Ikke anbefalet af Medicinrådet

# Se Medicinrådets anbefaling angående dosering og administrationsfrekvens af pembrolizumab

^ Regimer og doseringer af kemoterapi er ikke vurderet i denne behandlingsvejledning. Der henvises til RADS Baggrundsnotat fra 2015 og seneste retningslinjer fra Dansk Onkologisk Lungekancer Gruppe (DOLG)

### Vægtbaseret versus fast dosering af pembrolizumab

Fagudvalget vurderer, at der på det foreliggende datagrundlag ikke er fundet klinisk betydende forskelle mellem fast dosering og vægtbaseret dosering af pembrolizumab.

Medicinrådet vurderer, at konklusionen kan overføres til de øvrige kliniske spørgsmål i denne behandlingsvejledning, der omhandler pembrolizumab alene, eller i kombination med andre lægemidler. Det gælder, uanset hvilken type dosering indikationen angiver.

### Administrationsfrekvens af pembrolizumab

EMA har godkendt pembrolizumab i fast dosis med administrationsfrekvens hver 3. og 6. uge. I behandlingsvejledningen for førstelinjebehandling af ikke-småcellet lungekræft, version 1.1 godkendt på rådsmødet 28. august 2019, indgik pembrolizumab givet hver 3. uge som intervention. Det var derfor nødvendigt at udarbejde et tillæg til protokol og behandlingsvejledning, hvor fagudvalget tog stilling til administrationsfrekvensen af pembrolizumab.

Fagudvalget vurderer, at der på det foreliggende datagrundlag ikke er fundet klinisk betydende forskelle på pembrolizumab administreret hver 3. og hver 6. uge som fast eller vægtbaseret dosering.

Medicinrådet vurderer, at denne konklusion kan overføres til alle kliniske spørgsmål i denne behandlingsvejledning, der omhandler behandling med pembrolizumab som monoterapi.

For kombinationsbehandling med kemoterapi anbefaler fagudvalget og Medicinrådet, at pembrolizumab bør gives sammen med kemoterapi hver 3. uge.

Medicinrådet er opmærksom på, at EMAs indikation gælder alene gælder monoterapi i fast dosis hver 3. eller 6. uge, hvorfor anbefalingen af vægtbaseret dosering af pembrolizumab er uden for godkendt indikation (off-label).

## Fra evidens til anbefaling

Dette afsnit beskriver den evidens og de kliniske vurderinger, der har været afgørende for indplaceringen af lægemidler i tabel 1-8. De metoder og resultater som ligger bag ”vægtning af fordele og ulemper mellem lægemidlerne” er nærmere beskrevet i de relevante afsnit i Medicinrådets baggrund for behandlingsvejledning.

### Klinisk spørgsmål 1: Patienter med aktiverende EGFR-mutation

<b>Vægtning af fordele og ulemper mellem lægemidlerne</b>	<p>Fagudvalget vurderer, at der er klinisk betydende forskelle på de vurderede lægemidler til behandling af patienter med en aktiverende EGFR-mutation. Baseret på det tilgængelige datagrundlag finder fagudvalget, at osimertinib er det mest effektive behandlingsvalg. Der var klinisk betydende forskelle mellem osimertinib og ét eller flere af de øvrige lægemidler på samtlige effektmål, hvor der var data til at udføre en kvantitativ vurdering. Osimertinib var bedre end erlotinib/gefitinib på et kritisk (<i>OS</i>) og tre vigtige effektmål (<i>PFS</i>, <i>alvorlige uønskede hændelser</i> og <i>CNS-progression</i>). Osimertinib var bedre end dacomitinib på <i>behandlingsophør grundet uønskede hændelser</i> (kritisk effektmål) <i>samt alvorlige uønskede hændelser</i> (vigtigt effektmål). Osimertinib var bedre end afatinib på <i>PFS</i> og <i>alvorlige uønskede hændelser</i> (vigtige effektmål).</p> <p>Fagudvalget bemærker, at selvom osimertinib ikke var signifikant bedre end dacomitinib på <i>OS</i> og <i>PFS</i>, viser NMAens resultater en tendens i den retning. Desuden har osimertinib lavere toksicitet. For alle fire effektmål analyseret med NMAer er der niveauforskelle mellem SUCRA-værdier til fordel for osimertinib versus de øvrige lægemidler.</p> <p>Fagudvalget benytter effektmålet CNS-progression for TKI'er, da patienter med aktiverende EGFR-mutation ofte får metastaser i centralnervesystemet. Derfor vægtes det højt, at osimertinib har en dokumenteret bedre effekt end gefitinib/erlotinib på dette effektmål, mens effekten af afatinib og dacomitinib ikke er dokumenteret.</p> <p>Alle analyser peger altså på bedre effekt og lavere toksicitet af osimertinib, hvorfor fagudvalget vurderer, dette lægemiddel er klinisk betydende bedre end de øvrige.</p> <p>Fagudvalget vurderer, at de øvrige lægemidler kan ligestilles. Der er ikke-signifikante relative forskelle mellem dacomitinib og de øvrige interventioner hvad angår <i>OS</i>, men dacomitinib giver en median overlevelsesgevinst på 7,3 måneder i direkte sammenligning med gefitinib. For effektmålet <i>PFS</i> er dacomitinib bedre end gefitinib/erlotinib både hvad angår absolutte og relative forskelle. Imidlertid har dacomitinib en sikkerhedsprofil som er inferior til gefitinibs. Fagudvalget vurderer, at gevinsten på <i>PFS</i> bliver opvejet af toksicitet, hvorfor dacomitinib og de øvrige interventioner kan ligestilles. Afatinib adskiller sig udelukkende fra gefitinib/erlotinib hvad angår <i>PFS</i>. Derfor vurderer fagudvalget, at der ikke er klinisk betydende forskelle på afatinib og gefitinib/erlotinib. Fagudvalget gør ydermere opmærksom på, at erfaring fra dansk klinisk praksis er, at afatinib er forbundet med mere toksicitet end gefitinib/erlotinib.</p>
<b>Andre overvejelser</b>	<p>Fagudvalget vurderer, at patienter med PS &gt; 1 kan behandles med EGFR-TKI</p> <p>Fagudvalget vurderer, at patienter ældre end 75 år kan behandles med EGFR-TKI</p>



<b>Patientværdier og præferencer</b>	Ikke vurderet systematisk
<b>Evidensens kvalitet</b>	Meget lav
<b>Ressourceforbrug ved anvendelse</b>	Der er ikke taget stilling til ressourceforbrug ved anvendelse, da der kun er et førstevalg. Fagudvalg forventer, at kun et meget lille antal patienter vil blive behandlet med andre EGFR-TKI'er end osimertinib. Der bliver derfor ikke udarbejdet et udvidet sammenligningsgrundlag.

## Klinisk spørgsmål 2: Patienter med ALK-translokation

<b>Vægtning af fordele og ulemper mellem lægemidlerne</b>	<p>Fagudvalget vurderer, at der er klinisk betydende forskelle på de vurderede lægemidler til behandling af patienter med ALK-translokation. Baseret på foreliggende data finder fagudvalget, at alectinib er det mest effektive behandlingsvalg. Fagudvalget lægger vægt på, at alectinib rangerer højest på tre ud af fire vigtige effektmål, dvs. at alectinib fremstår som det bedste behandlingsvalg når der ses på effektmålene <i>PFS</i>, <i>CNS-progression</i> samt <i>alvorlige uønskede hændelser grad 3-4</i>.</p> <p>Der foreligger ikke evidens for forskelle på de kritiske effektmål <i>OS</i> og <i>behandlingsophør grundet uønskede hændelser</i>, men fagudvalget vurderer, at de dokumenterede forskelle på vigtige effektmål er så væsentlige, at de nødvendiggør en prioritering mellem lægemidlerne, med alectinib som første valg. Dette bør ses i lyset af, at Medicinrådet vurderede, at alectinib havde en stor klinisk merværdi sammenlignet med crizotinib. Vurderingen var baseret på det samme datagrundlag som det, der indgår i denne behandlingsvejledning.</p> <p>Fagudvalget vurderer, at crizotinib og ceritinib har sammenlignelig effekt, men at ceritinib er forbundet med mere toksicitet. Fagudvalget bemærker, at der er færre målrettede behandlingsmuligheder efter førstelinjebehandling med ceritinib versus crizotinib. Eksempelvis kan patienter behandlet med crizotinib i første linje evt. behandles med brigatinib i anden linje. Dette er ikke en mulighed for patienter, som er behandlet med ceritinib i første linje. Derfor vurderer fagudvalget, at crizotinib er et bedre valg end ceritinib for patienter, hvor alectinib ikke er en mulighed.</p>
<b>Andre overvejelser</b>	<p>Fagudvalget vurderer, at patienter med <math>PS &gt; 1</math> kan behandles med ALK-TKI</p> <p>Fagudvalget vurderer, at patienter ældre end 75 år kan behandles med ALK-TKI</p>
<b>Patientværdier og præferencer</b>	Ikke vurderet systematisk
<b>Evidensens kvalitet</b>	Meget lav
<b>Ressourceforbrug ved anvendelse</b>	Der er ikke taget stilling til ressourceforbrug ved anvendelse, da der kun er et førstevalg, og ingen ligestillede lægemidler i øvrigt. Der bliver derfor ikke udarbejdet et udvidet sammenligningsgrundlag.

**Klinisk spørgsmål 3: Patienter med ikke-planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspresion  $\geq 50\%$** 

<b>Vægtning af fordele og ulemper mellem lægemidlerne</b>	Fagudvalget vurderer, at der er klinisk betydende forskelle på de vurderede lægemidler til behandling af patienter med ikke-planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspresion $\geq 50\%$ . Baseret på foreliggende data finder fagudvalget, at pembrolizumab monoterapi er forbundet med færre <i>alvorlige uønskede hændelser</i> og færre <i>behandlingsophør grundet uønskede hændelser</i> . Der er ikke dokumenteret bedre effekt på <i>OS</i> eller <i>PFS</i> ved kombinationsbehandlingen. Fagudvalget vurderer, at i fravær af sådanne fund er pembrolizumab monoterapi at foretrække fremfor pembrolizumab i kombination med kemoterapi. Det er biologisk plausibelt, at patienterne tolererer monoterapi bedre.
<b>Andre overvejelser</b>	Fagudvalget vurderer, at patienter med PS >1 ikke bør tilbydes behandling med immunterapi, før der foreligger evidens for effekten.  Fagudvalget vurderer, at patienter ældre end 75 år kan behandles med immunterapi.
<b>Patientværdier og præferencer</b>	Ikke vurderet systematisk
<b>Evidensens kvalitet</b>	Meget lav
<b>Ressourceforbrug ved anvendelse</b>	Fagudvalget har tidligere vurderet, at pembrolizumab i kombination med kemoterapi havde en ikkedokumenterbar merværdi sammenlignet med kemoterapi til denne patientgruppe. Medicinrådet anbefalede ikke pembrolizumab i kombination med kemoterapi, på rådsmødet d. 10. april 2019.  Der er ikke taget stilling til ressourceforbrug ved anvendelse, da der kun er et førstevalg, og ingen ligestillede lægemidler i øvrigt. Der bliver derfor ikke udarbejdet et udvidet sammenligningsgrundlag.

**Klinisk spørgsmål 4: Patienter med planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspresion  $\geq 50\%$** 

<b>Vægtning af fordele og ulemper mellem lægemidlerne</b>	Fagudvalget vurderer, at der er klinisk betydende forskelle på de vurderede lægemidler til behandling af patienter med planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspresion $\geq 50\%$ . Baseret på foreliggende data finder fagudvalget, at pembrolizumab monoterapi er forbundet med færre <i>alvorlige uønskede hændelser</i> . Der er ikke dokumenteret bedre effekt på <i>OS</i> eller <i>PFS</i> ved kombinationsbehandlingen. Fagudvalget vurderer, at i fravær af sådan evidens er pembrolizumab monoterapi at foretrække fremfor pembrolizumab i kombination med kemoterapi. Det er biologisk plausibelt, at patienterne tolererer monoterapi bedre.
<b>Andre overvejelser</b>	Fagudvalget vurderer, at patienter med PS >1 ikke bør tilbydes behandling med immunterapi, før der foreligger evidens for effekten.  Fagudvalget vurderer, at patienter ældre end 75 år kan behandles med immunterapi.
<b>Patientværdier og præferencer</b>	Ikke vurderet systematisk

<b>Evidensens kvalitet</b>	Meget lav
<b>Ressourceforbrug ved anvendelse</b>	<p>Fagudvalget har tidligere vurderet, at pembrolizumab i kombination med kemoterapi havde en ikkedokumenterbar merværdi sammenlignet med kemoterapi til denne patientgruppe. Medicinrådet anbefalede ikke pembrolizumab i kombination med kemoterapi, på rådsmødet d. 28. august 2019.</p> <p>Der er ikke taget stilling til ressourceforbrug ved anvendelse, da der kun er et førstevalg, og ingen ligestillede lægemidler i øvrigt. Der bliver derfor ikke udarbejdet et udvidet sammenligningsgrundlag.</p>

**Klinisk spørgsmål 5: Patienter med ikke-planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression  $\geq 1\%$  og  $< 50\%$**

<b>Vægtning af fordele og ulemper mellem lægemidlerne</b>	<p>Fagudvalget vurderer, at der er klinisk betydende forskelle på de vurderede lægemidler til behandling af patienter med ikke-planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression <math>\geq 1\%</math> og <math>&lt; 50\%</math>, hvor kombinationsbehandling af pembrolizumab og kemoterapi er bedre end kemoterapi alene. Kombinationsbehandlingen er forbundet med en bedre effekt på det kritiske effektmål <i>OS</i> og <i>PFS</i>, om end data for de absolutte værdier er baseret på ITT populationen. Dog var kombinationsterapi forbundet med hyppigere <i>behandlingsophør grundet uønskede hændelser</i>. Det er biologisk plausibilitet, at der er en negativ værdi på dette effektmål ved kombination af to behandlinger. Fagudvalget vurderer, at dette til dels skyldes, at patienter bliver behandlet i længere tid med kombinationsbehandling, hvilket er til fordel for patienterne. Fagudvalget vægter desuden, at der ikke var en forskel på <i>alvorlige uønskede hændelser</i>.</p>
<b>Andre overvejelser</b>	<p>Fagudvalget vurderer, at patienter med PS <math>&gt;1</math> ikke bør tilbydes behandling med immunterapi, før der foreligger evidens for effekten.</p> <p>Fagudvalget vurderer, at patienter ældre end 75 år kan behandles med immunterapi.</p>
<b>Patientværdier og præferencer</b>	Ikke vurderet systematisk
<b>Evidensens kvalitet</b>	Lav
<b>Ressourceforbrug ved anvendelse</b>	Der er ikke taget stilling til ressourceforbrug ved anvendelse, da der kun er et førstevalg, og ingen ligestillede lægemidler i øvrigt. Der bliver derfor ikke udarbejdet et udvidet sammenligningsgrundlag.

**Klinisk spørgsmål 6: Patienter med planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression  $\geq 1\%$  og  $< 50\%$**

<b>Vægtning af fordele og ulemper mellem lægemidlerne</b>	<p>Fagudvalget vurderer, at der ikke er klinisk betydende forskelle på de vurderede lægemidler til behandling af patienter med planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression <math>\geq 1\%</math> og <math>&lt; 50\%</math>.</p>
---	--

	<p>Fagudvalget vurderer at pembrolizumab kombinationsbehandling har bedre effekt på det kritiske effektmål <i>OS</i>, men gør opmærksom på, at data har en meget kort median opfølgningstid (7,8 måneder), hvilket medfører stor usikkerhed i vurderingen af <i>OS</i>.</p> <p>Pembrolizumab kombinationsbehandling var dårligere end kemoterapi på det kritiske effektmål <i>behandlingsophør grundet uønskede hændelser</i>, og der var ingen forskelle på de vigtige effektmål <i>alvorlige uønskede hændelser og livskvalitet</i>.</p>
<b>Andre overvejelser</b>	
<b>Patientværdier og præferencer</b>	Ikke vurderet systematisk
<b>Evidensens kvalitet</b>	Lav
<b>Ressourceforbrug ved anvendelse</b>	<p>Fagudvalget har tidligere vurderet, at pembrolizumab i kombination med kemoterapi havde en ingen klinisk merværdi sammenlignet med kemoterapi til denne patientgruppe. Medicinrådet anbefalede ikke pembrolizumab i kombination med kemoterapi, på rådsmødet d. 28. august 2019.</p> <p>Der er ikke taget stilling til ressourceforbrug ved anvendelse, da der kun er et førstevalg, og ingen ligestillede lægemidler som kan indgå i en lægemiddelrekommendation. Der bliver derfor ikke udarbejdet et udvidet sammenligningsgrundlag.</p>

#### Klinisk spørgsmål 7: Patienter med ikke-planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression < 1 %

<b>Vægtning af fordele og ulemper mellem lægemidlerne</b>	<p>Fagudvalget vurderer, at der er klinisk betydende forskelle på de vurderede lægemidler til behandling af patienter med ikke-planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression &lt; 1 %, hvor kombinationsbehandling af pembrolizumab og kemoterapi er bedre end kemoterapi alene. Fagudvalget vurderer, at kombinationsbehandlingen er forbundet med bedre effekt på de kritiske effektmål <i>OS</i> og <i>behandlingsophør grundet uønskede hændelser</i> end kemoterapi.</p>
<b>Andre overvejelser</b>	
<b>Patientværdier og præferencer</b>	Ikke vurderet systematisk
<b>Evidensens kvalitet</b>	Lav
<b>Ressourceforbrug ved anvendelse</b>	<p>Fagudvalget har tidligere vurderet, at pembrolizumab i kombination med kemoterapi havde en lille klinisk merværdi sammenlignet med kemoterapi til denne patientgruppe. Medicinrådet vurderede, at denne lille kliniske merværdi ikke stod mål med den merudgift der var forbundet med behandlingen, og anbefalede ikke pembrolizumab i kombination med kemoterapi, på rådsmødet d. 10. april 2019.</p>

	Der er ikke taget stilling til ressourceforbrug ved anvendelse, da der kun er et førstevalg, og ingen ligestillede lægemidler i øvrigt. Der bliver derfor ikke udarbejdet et udvidet sammenligningsgrundlag.
--	--

### Klinisk spørgsmål 8: Patienter med planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression < 1 %

<b>Vægtning af fordele og ulemper mellem lægemidlerne</b>	<p>Fagudvalget vurderer, at der ikke er klinisk betydende forskelle på de vurderede lægemidler til behandling af patienter med planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression &lt; 1 %.</p> <p>Pembrolizumab kombinationsterapi var forbundet med en bedre effekt på det kritiske effektmål <i>OS</i> end kemoterapi. Da studiet har en meget kort median opfølgningstid (7,8 måneder), er der dog stor usikkerhed forbundet med vurderingen af <i>OS</i>.</p> <p>Der var en klinisk betydende forskel på pembrolizumab kombination og kemoterapi, på det kritiske effektmål <i>behandlingsophør grundet uønskede hændelser</i>, hvor kemoterapi var bedre og ingen forskelle på de vigtige effektmål <i>alvorlige uønskede hændelser</i> og <i>livskvalitet</i>. Samlet vurderer fagudvalget derfor, at der ikke er forskelle mellem pembrolizumab kombinationsterapi og kemoterapi for denne patientgruppe.</p>
<b>Andre overvejelser</b>	
<b>Patientværdier og præferencer</b>	Ikke vurderet systematisk
<b>Evidensens kvalitet</b>	Lav
<b>Ressourceforbrug ved anvendelse</b>	<p>Fagudvalget har tidligere vurderet, at pembrolizumab i kombination med kemoterapi havde en ingen klinisk merværdi sammenlignet med kemoterapi til denne patientgruppe. Medicinrådet anbefalede ikke pembrolizumab i kombination med kemoterapi, på rådsmødet d. 28. august 2019.</p> <p>Der er ikke taget stilling til ressourceforbrug ved anvendelse, da der kun er et førstevalg, og ingen ligestillede lægemidler som kan indgå i en lægemiddelrekommandation. Der bliver derfor ikke udarbejdet et udvidet sammenligningsgrundlag.</p>

### Klinisk spørgsmål 9: Vægtbaseret versus fast dosering af pembrolizumab

<b>Vægtning af fordele og ulemper mellem lægemidlerne</b>	<p>Fagudvalget vurderer, at der på det foreliggende datagrundlag ikke er klinisk betydende forskelle mellem fast dosering versus vægtbaseret dosering af pembrolizumab.</p> <p>Medicinrådet vurderer, at denne konklusion kan overføres til de øvrige kliniske spørgsmål i denne behandlingsvejledning, der omhandler pembrolizumab alene, eller i kombination med andre lægemidler. Dette gælder uanset hvilken type dosering indikationen angiver.</p>
---	--

<b>Andre overvejelser</b>	
<b>Patientværdier og præferencer</b>	Ikke vurderet systematisk
<b>Evidensens kvalitet</b>	Meget lav
<b>Ressourceforbrug ved anvendelse</b>	Der er ikke taget stilling til ressourceforbrug. Behandlingsforløbene for vægtbaseret og fast dosering af pembrolizumab er ens, og forskelle i omkostninger vil udelukkende være relateret til lægemiddelprisen.

### Klinisk spørgsmål 10: Pembrolizumab administrationsfrekvens

<b>Vægtning af fordele og ulemper mellem lægemidlerne</b>	<p>Fagudvalget vurderer, at der ikke er dokumenteret klinisk betydende forskelle på pembrolizumab administreret hver 3. og hver 6. uge i fast eller vægtbaseret dosering.</p> <p>Fagudvalget understreger, denne vurdering ikke er baseret på klinisk eller farmakokinetisk dokumentation.</p> <p>Medicinrådet vurderer, at denne konklusion kan overføres til alle kliniske spørgsmål i denne behandlingsvejledning, der omhandler behandling med pembrolizumab som monoterapi.</p> <p>For kombinationsbehandling med kemoterapi anbefaler fagudvalget og Medicinrådet, at pembrolizumab bør gives sammen med kemoterapi hver 3. uge.</p>
<b>Andre overvejelser</b>	
<b>Patientværdier og præferencer</b>	Ikke vurderet systematisk
<b>Evidensens kvalitet</b>	Meget lav
<b>Ressourceforbrug ved anvendelse</b>	Der er ikke taget stilling til ressourceforbrug. Behandlingsforløbene for vægtbaseret og fast dosering af pembrolizumab er ens, og forskelle i omkostninger vil udelukkende være relateret til lægemiddelprisen.

### Start, skift, monitorering samt seponering af behandling

Opstart af behandling kan finde sted efter kriterier beskrevet i produktresumet og med opmærksomhed på kontraindikationer nævnt i produktresumet. Dertil kommer et klinisk skøn af, om patienten vil have effekt af behandlingen og kan tåle den. Særligt for patienter med PS > 1 (targeteret behandling) eller alder over 75 år (targeteret behandling og immunterapi) skal der ved opstart af behandling foretages en individuel klinisk vurdering fra behandlende læge af om patienten kan tåle behandlingen og forventes at få gavn af den. Dertil indgår en fælles beslutningstagen om opstart af behandlingen mellem kliniker og patient.

Som udgangspunkt bliver patienterne behandlet i første linje frem til progression eller intolerable bivirkninger. Derefter kan patienterne eventuelt få tilbudt andenlinjebehandling.

For pembrolizumab monoterapi kan patienterne behandles indtil progression eller intolerable bivirkninger, men maksimalt i to år.

For pembrolizumab i kombination med kemoterapi kan patienterne behandles indtil progression eller intolerable bivirkninger, men maksimalt i to år.

For platinbaseret kemoterapi gives som standard 4-6 serier. Regimer og doseringer af kemoterapi er ikke vurderet i denne behandlingsvejledning, men er beskrevet i RADS Baggrundsnotat fra 2015 og seneste retningslinjer fra Dansk Onkologisk Lungecancer Gruppe (DOLG).

## Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Se baggrund for Medicinrådets behandlingsvejledning vedr. uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft

## Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	28. august 2019	Godkendt af Medicinrådet.
1.1	4. november 2019	Dacomitinib er markeret som "ikke anbefalet af Medicinrådet", da lægemidlet ikke blev anbefalet på Rådsmødet 23. oktober. Dosering for crizotinib er rettet til "oral, 250 mg × 2 dgl." For patienter med ikke-planocellulære tumorer er det præciseret, at platinbaseret kemoterapi omfatter evt. vedligeholdelsesbehandling.
1.2	10. februar 2020	Vurdering af klinisk spørgsmål 10 blev tilføjet, for at besvare det protokollerede spørgsmål angående administrationsfrekvens af pembrolizumab. Medicinrådets anbefaling og <i>Fra evidens til anbefaling afsnittene</i> , er blevet tilrettet tilsvarende.