

Medicinrådets
lægemiddelrekommandation
og 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 lægemiddelrekommandationen

Lægemiddelrekommandationen er Medicinrådets prioriterede liste for brugen af lægemidler, når både de kliniske og økonomiske aspekter er sammenvejjet.

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

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
Ikrafttrædelsesdato	10. februar 2020
Dokumentnummer	68225
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

Sprog: dansk

Format: pdf

Udgivet af Medicinrådet, 10. februar 2020

Medicinrådets lægemiddelrekommandation vedrørende lægemidler til behandling af uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft

Formål

Denne lægemiddelrekommandation er Medicinrådets anbefaling til regionerne om, hvilke specifikke lægemidler, der er mest hensigtsmæssige at anvende til behandling af patienter med uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft i første linje.

Der er ingen ligestillede lægemidler som 1. valg, og for 2. valg er der kun klinisk ligestillede lægemidler til patienter med aktiverende Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)-mutation. Disse er opstillet i ikke-prioriteret rækkefølge. Der blev ikke udarbejdet et udvidet klinisk sammenligningsgrundlag, da antallet af patienter som ikke behandles med det anbefalede førstevalg forventes at være meget lille.

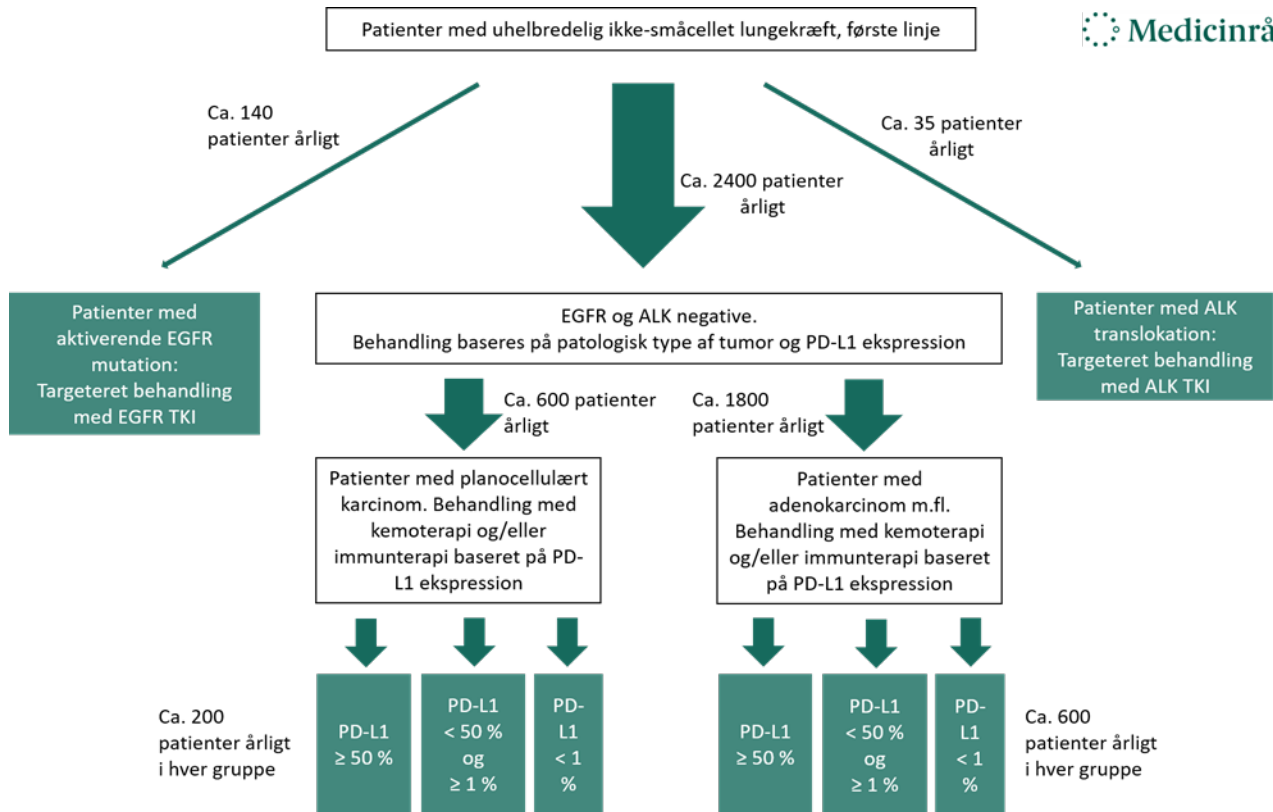
Oversigt over opdeling af patienter

Alle populationer i denne lægemiddelrekommandation omfatter voksne patienter, som ikke tidligere har modtaget systemisk behandling for uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft (NSCLC).

Figuren nedenfor illustrerer inddelingen af patienterne i populationer, der 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 Anaplastic Lymphoma Kinase (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.



Nogle lægemidler er skrevet med grå skrift i Medicinrådets behandlingsvejledning vedr. lægemidler til førstelinjebehandling af uhelbredelig NSCLC, fordi de ikke er anbefalet af Medicinrådet. Disse fremgår ikke i denne lægemiddelrekommandation.

Tabel 1: Patienter med aktiverende EGFR-mutation

Anbefaling	Lægemiddel inklusive administration og dosis	Behandlingslængde
Anvend til 95 % af populationen*	Tagrisso (osimertinib), oral, 80 mg × 1 dgl.	Til progression eller intolerable bivirkninger
2. valg Angivet i alfabetisk rækkefølge efter handelsnavn**	Gefitinib Accord (gefitinib), oral, 250 mg × 1 dgl. Tarceva (erlotinib), oral, 150 mg × 1 dgl. afatinib, oral, 40 mg × 1 dgl.	Til progression eller intolerable bivirkninger

** Der står ikke et handelsnavn for afatinib, da der på nuværende tidspunkt ikke er indgået en aftale for lægemidlet

For de patienter, som ikke kan behandles med Tagrisso (osimertinib) anbefaler Medicinrådet, at valget mellem lægemidlerne som er indplaceret som 2. valg foretages ud fra et klinisk skøn.

Tabel 2: Patienter med ALK-translokation

Anbefaling	Lægemiddel inklusive administration og dosis	Behandlingslængde
Anvend til 95 % af populationen*	Alecensa (alectinib), oral, 600 mg × 2 dgl.	Til progression eller intolerable bivirkninger
2. valg	Xalkori (crizotinib), oral, 250 mg × 2 dgl.	Til progression eller intolerable bivirkninger
3. valg	Zykadia (ceritinib), oral, 450 mg × 1 dgl.	Til progression eller intolerable bivirkninger

Tabel 3: Patienter med ikke-planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression ≥ 50 %

Anbefaling	Lægemiddel inklusive administration og dosis	Behandlingslængde
Anvend	Keytruda (pembrolizumab) #	Til progression eller intolerable bivirkninger, i max to år

Tabel 4: Patienter med planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression ≥ 50 %

Anbefaling	Lægemiddel inklusive administration og dosis	Behandlingslængde
Anvend	Keytruda (pembrolizumab) #	Til progression eller intolerable bivirkninger, i max. to år

Tabel 5: Patienter med ikke-planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression ≥ 1 % og < 50 %

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

Tabel 6: Patienter med planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression ≥ 1 % og < 50 %

Anbefaling	Lægemiddel inklusive administration og dosis	Behandlingslængde
Anvend	Platinbaseret kemoterapi ^	4-6 behandlingsserier

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.

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

Tabel 8: Patienter med planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression < 1 %

Anbefaling	Lægemiddel inklusive administration og dosis	Behandlingslængde
Anvend	Platinbaseret kemoterapi ^	4-6 behandlingsserier

Symbolforklaringer

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

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 Lungecancer Gruppe (DOLG)

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

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

Se ovenstående figur på side 3 af lægemiddelrekommendationen.

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

Tabel 9: Patienter med aktiverende 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		

Tabel 10: Patienter med ALK-translokation

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		

Tabel 11: Patienter med ikke-planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression ≥ 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 12: Patienter med planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression ≥ 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 13: Patienter med ikke-planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression ≥ 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 14: 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 15: 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.

Tabel 16: Patienter med planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression $< 1\%$

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 Lungecancer 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 kliniske spørgsmål i Medicinrådets behandlingsvejledning, der omhandler pembrolizumab alene, eller i kombination med andre lægemidler. Det gælder, uanset hvilken type dosering indikationen angiver.

De overvejelser som er grundlag for denne vurdering, er nærmere beskrevet i de relevante afsnit i Medicinrådets baggrund for behandlingsvejledning.

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.

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 Medicinrådets behandlingsvejledning. 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 behandlings-vejledning.

Klinisk spørgsmål 1: Patienter med aktiverende EGFR-mutation

Vægtning af fordele og ulemper mellem lægemidlerne	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
---	--

	<p>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 TKIer, 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 overlevelsesevinst 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>
Andre overvejelser	<p>Fagudvalget vurderer, at patienter med PS > 1 kan behandles med EGFR-TKI</p> <p>Fagudvalget vurderer, at patienter ældre end 75 år kan behandles med EGFR-TKI</p>
Patientværdier og præferencer	<p>Ikke vurderet systematisk</p>
Evidensens kvalitet	<p>Meget lav</p>
Ressourceforbrug ved anvendelse	<p>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-TKIer end osimertinib. Der blev derfor ikke udarbejdet et udvidet sammenligningsgrundlag.</p>

Klinisk spørgsmål 2: Patienter med ALK-translokation

Vægtning af fordele og ulemper mellem lægemidlerne	<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>
Andre overvejelser	<p>Fagudvalget vurderer, at patienter med $PS > 1$ kan behandles med ALK-TKI</p> <p>Fagudvalget vurderer, at patienter ældre end 75 år kan behandles med ALK-TKI</p>
Patientværdier og præferencer	<p>Ikke vurderet systematisk</p>
Evidensens kvalitet	<p>Meget lav</p>
Ressourceforbrug ved anvendelse	<p>Der er ikke taget stilling til ressourceforbrug ved anvendelse, da der kun er et førstevalg, og ingen ligestillede lægemidler i øvrigt. Der blev derfor ikke udarbejdet et udvidet sammenligningsgrundlag.</p>

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

Vægtning af fordele og ulemper mellem lægemidlerne	Fagudvalget vurderer, at der er klinisk betydende forskelle på de vurderede lægemidler til behandling af patienter med ikke-planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression $\geq 50\%$. 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 OS eller PFS 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.
Andre overvejelser	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.
Patientværdier og præferencer	Ikke vurderet systematisk
Evidensens kvalitet	Meget lav
Ressourceforbrug ved anvendelse	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 blev derfor ikke udarbejdet et udvidet sammenligningsgrundlag.

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

Vægtning af fordele og ulemper mellem lægemidlerne	Fagudvalget vurderer, at der er klinisk betydende forskelle på de vurderede lægemidler til behandling af patienter med planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression $\geq 50\%$. 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 OS eller PFS 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.
Andre overvejelser	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.
Patientværdier og præferencer	Ikke vurderet systematisk

Evidensens kvalitet	Meget lav
Ressourceforbrug ved anvendelse	<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 blev derfor ikke udarbejdet et udvidet sammenligningsgrundlag.</p>

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

Vægtning af fordele og ulemper mellem lægemidlerne	<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 $\geq 1\%$ og $< 50\%$, 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>
Andre overvejelser	<p>Fagudvalget vurderer, at patienter med PS >1 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>
Patientværdier og præferencer	Ikke vurderet systematisk
Evidensens kvalitet	Lav
Ressourceforbrug ved anvendelse	Der er ikke taget stilling til ressourceforbrug ved anvendelse, da der kun er et førstevalg, og ingen ligestillede lægemidler i øvrigt. Der blev derfor ikke udarbejdet et udvidet sammenligningsgrundlag.

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

Vægtning af fordele og ulemper mellem lægemidlerne	<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 $\geq 1\%$ og $< 50\%$.</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</i> og <i>livskvalitet</i>.</p>
Andre overvejelser	
Patientværdier og præferencer	Ikke vurderet systematisk
Evidensens kvalitet	Lav
Ressourceforbrug ved anvendelse	<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 blev derfor ikke udarbejdet et udvidet sammenligningsgrundlag.</p>

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

Vægtning af fordele og ulemper mellem lægemidlerne	<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 $< 1\%$, 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>
Andre overvejelser	
Patientværdier og præferencer	Ikke vurderet systematisk
Evidensens kvalitet	Lav
Ressourceforbrug ved anvendelse	Fagudvalget har tidligere vurderet, at pembrolizumab i kombination med kemoterapi havde en lille klinisk merværdi sammenlignet med kemoterapi til denne

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

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

Vægtning af fordele og ulemper mellem lægemidlerne	<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 < 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>
Andre overvejelser	
Patientværdier og præferencer	Ikke vurderet systematisk
Evidensens kvalitet	Lav
Ressourceforbrug ved anvendelse	<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 blev derfor ikke udarbejdet et udvidet sammenligningsgrundlag.</p>

Klinisk spørgsmål 9: Vægtbaseret versus fast dosering af pembrolizumab

Vægtning af fordele og ulemper mellem lægemidlerne	Fagudvalget vurderer, at der på det foreliggende datagrundlag ikke er klinisk betydende forskelle mellem fast dosering versus vægtbaseret dosering af pembrolizumab. 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.
Andre overvejelser	
Patientværdier og præferencer	Ikke vurderet systematisk
Evidensens kvalitet	Meget lav
Ressourceforbrug ved anvendelse	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

Vægtning af fordele og ulemper mellem lægemidlerne	<p>Fagudvalget vurderer, at der på det foreliggende datagrundlag ikke er fundet klinisk betydende forskelle på pembrolizumab administreret hver 3. og hver 6. uge.</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>
Andre overvejelser	
Patientværdier og præferencer	Ikke vurderet systematisk
Evidensens kvalitet	Meget lav
Ressourceforbrug ved anvendelse	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	23. oktober 2019	Godkendt af Medicinrådet.
1.1	5. november 2019	For patienter med ikke-planocellulære tumorer er det præciseret, at platinbaseret kemoterapi omfatter evt. vedligeholdelsesbehandling.
1.2	10. februar 2020	Medicinrådet har i protokollen tilføjet et klinisk spørgsmål 10 angående administrationsfrekvens af pembrolizumab. Medicinrådets baggrund for behandlingsvejledning og lægemiddelrekommandationen er blevet tilrettet herefter.