

Medicinrådets revurdering af pembrolizumab i kombination med kemoterapi til behandling af ikke-plano-cellulær 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 uheldbrede lig 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-årsoverlevelsesraten 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 immunresponset. Pembrolizumab som monoterapi eller i kombination med andre lægemidler er EMA-indiceret til behandling af flere kræftsygdomme, heriblandt lungekræft, modernærkekræft, 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. Serierne 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.

Tabel 2. Resultater for klinisk spørgsmål 1

Effektmål	Måleenhed (MKRF)	Vigtighed	Forskel i absolutte tal		Forskel i relative tal		Aggregeret værdi for effektmålet
			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

* Effektmålet 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.

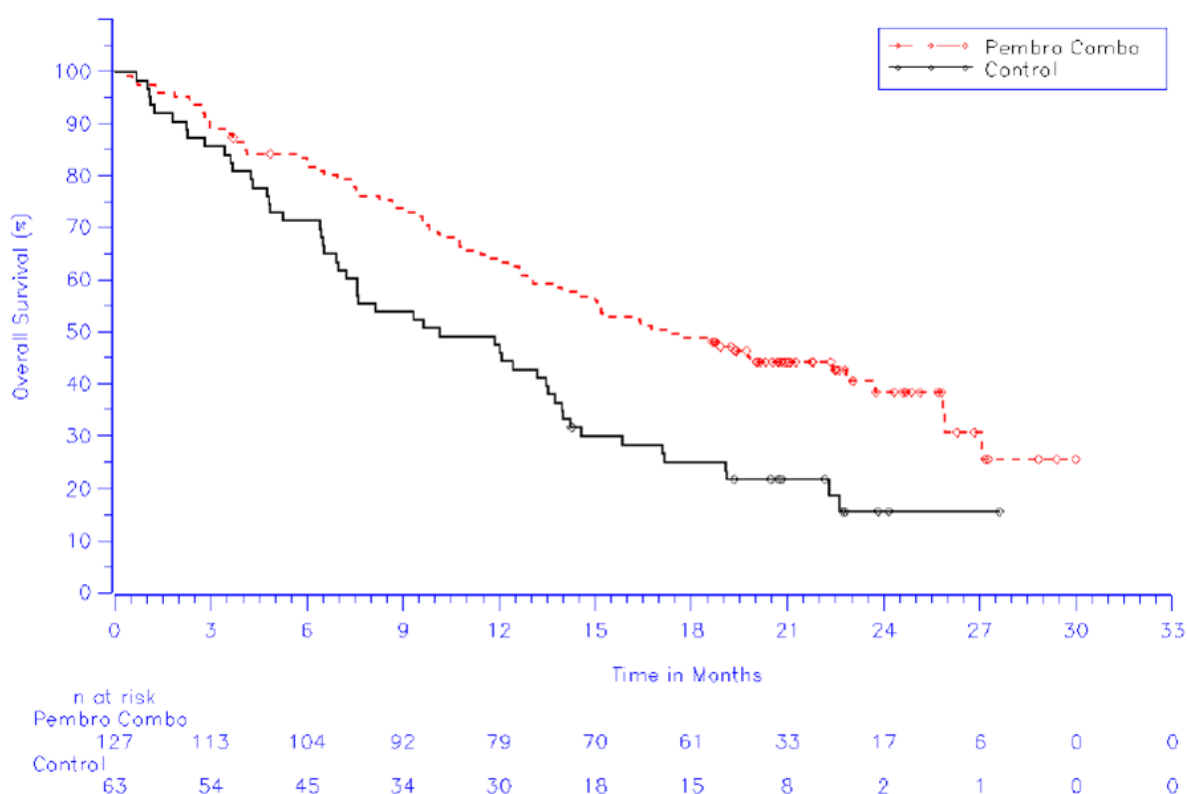
Overlevelseshastighed ved 18 måneder

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 overlevelsesevne, hvor punktestimatet for de absolutte effektforskelle er markant større end MKRF samt HR for median OS, som indikerer stor merværdi for den relative effektforskel.

Behandlingsophør grundet uønskede hændelser

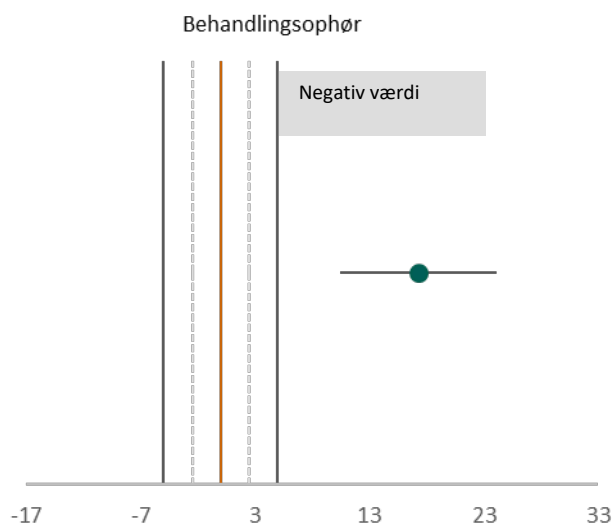
Som beskrevet i protokollen er effektmålet behandlingsophør grundet uønskede hændelser kritisk for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi fagudvalget mener, at ophør med en effektiv behandling er kritisk for patienterne.

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.

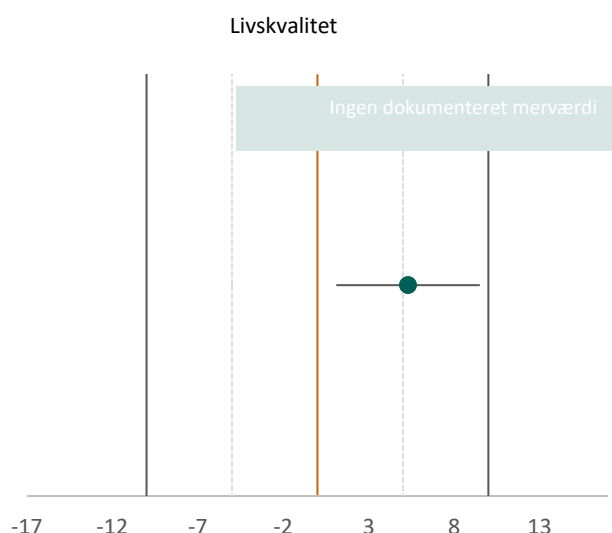
Livskvalitet

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.

Punktestimatet (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: Punktestimat 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 kategoriseringen.

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 uheldredelig 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;pub 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.