

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

*Direkte indplacering af cemiplimab til patienter  
med PD-L1-ekspression  $\geq 50$  %*



## Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

Medicinrådet udarbejder fælles regionale behandlingsvejledninger. Behandlingsvejledningerne indeholder vurderinger af, hvilke lægemidler der er mest hensigtsmæssige at behandle patienter med inden for et terapiområde. De danner dermed grundlag for ensartet høj kvalitet for behandling af patienter på tværs af sygehuse og regioner.

Medicinrådet angiver kliniske rangeringer af de inkluderede lægemidler på baggrund af en redegørelse for evidensen for klinisk effekt og sikkerhed.

## Om Medicinrådets behandlingsvejledning

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

Medicinrådets behandlingsvejledning danner baggrund for Medicinrådets lægemiddelrekommandation til regionerne.

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

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

Dokumentoplysninger	
Godkendelsesdato	15. december 2021
Ikrafttrædelsesdato	15. december 2021
Dokumentnummer	130609
Versionsnummer	1.0



# Indholdsfortegnelse

<b>1.</b>	<b>Medicinrådets anbefaling vedr. lægemidler til førstelinjebehandling af patienter med uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft og PD-L1-ekspression <math>\geq</math> 50 %.....</b>	<b>3</b>
<b>2.</b>	<b>Baggrund .....</b>	<b>5</b>
<b>3.</b>	<b>Metode .....</b>	<b>6</b>
<b>4.</b>	<b>Resultater.....</b>	<b>7</b>
4.1	Klinisk spørgsmål 3 og 4 .....	7
4.1.1	Studie- og populationskarakteristika .....	7
4.1.2	Databehandling og analyse.....	13
4.1.3	Resultater pr. effektmål.....	14
4.1.4	Evidensens kvalitet .....	20
4.1.5	Fra evidens til anbefaling .....	20
4.1.6	Andre overvejelser.....	21
<b>5.</b>	<b>Referencer.....</b>	<b>22</b>
<b>6.</b>	<b>Versionslog.....</b>	<b>24</b>
<b>7.</b>	<b>Bilag .....</b>	<b>25</b>
7.1	Bilag 1: PD-L1-cut-off-værdier for det anvendte assay.....	25
7.2	Bilag 2: Resultater pr. studie.....	26
7.3	Bilag 3: Cochrane – risiko for bias .....	32
7.4	Bilag 4: Grade.....	35

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

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



# 1. Medicinrådets anbefaling vedr. lægemidler til førstelinjebehandling af patienter med uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft og PD-L1-ekspression $\geq 50\%$

Formålet med nedenstående tabeller er at vise indplaceringen af cemiplimab og pembrolizumab på baggrund af en systematisk litteratursøgning og kliniske vurderinger fremlagt i tillægget her.

**Patienter med ikke-planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression  $\geq 50\%$**

Anbefaling	Lægemiddel inkl. administration og dosis	Behandlingslængde
Anvend	Pembrolizumab# Atezolizumab* Cemiplimab	Til progression eller intolerable bivirkninger i maks. 2 år
Overvej		
Anvend ikke rutinemæssigt		
Anvend ikke	Pembrolizumab# i kombination med kemoterapi <sup>§</sup>	

\*Medicinrådet har ligestillet atezolizumab med pembrolizumab ([LINK](#)) i august 2021 efter anmodning vedr. cemiplimab blev modtaget. <sup>§</sup>Ikke anbefalet af Medicinrådet. <sup>#</sup>Se Medicinrådets anbefaling [her](#) angående dosering og administrationsfrekvens af pembrolizumab.

**Patienter med planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression  $\geq$  50 %**

Anbefaling	Lægemiddel inkl. administration og dosis	Behandlingslængde
Anvend	Pembrolizumab <sup>#</sup> Atezolizumab* Cemiplimab	Til progression eller intolerable bivirkninger i maks. 2 år
Overvej		
Anvend ikke rutinemæssigt		
Anvend ikke	Pembrolizumab <sup>#</sup> i kombination med kemoterapi <sup>§</sup>	

\*Medicinerådet har ligestillet atezolizumab med pembrolizumab ([LINK](#)) i august 2021 efter anmodning vedr. cemiplimab blev modtaget. <sup>§</sup>Ikke anbefalet af Medicinerådet. <sup>#</sup>Se Medicinerådets anbefaling [her](#) angående dosering og administrationsfrekvens af pembrolizumab.



## 2. Baggrund

Dette tillæg er udarbejdet som følge af Sanofi A/S' anmodning om direkte indplacering af cemiplimab i Medicinrådets behandlingsvejledning vedr. førstelinjebehandling af uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft (NSCLC). Medicinrådet ønsker at vurdere cemiplimab til førstelinjebehandling af patienter med ikke-småcellet lungekræft og *Programmed death-ligand 1* (PD-L1)-ekspression  $\geq 50\%$ . Den vil blive sammenlignet med det lægemiddel, der er førstevalg til populationerne, jf. [Medicinrådets lægemiddelrekommandation og behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til førstelinjebehandling af uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft](#); pembrolizumab monoterapi. Den vil ikke blive sammenlignet med pembrolizumab i kombination med kemoterapi, som Rådet ikke har anbefalet til populationerne.

De kliniske spørgsmål i tillægget her relaterer sig til klinisk spørgsmål 3 og 4 i [Baggrund for Medicinrådets behandlingsvejledning vedr. førstelinjebehandling af uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft](#).

De nye kliniske spørgsmål er:

### *Klinisk spørgsmål 3a*

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

### *Klinisk spørgsmål 4a*

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

### *Population*

Patienter med ikke-planocellulær ikke-småcellet lungekræft og PD-L1-ekspression  $\geq 50\%$  (klinisk spørgsmål 3)

Patienter med planocellulær ikke-småcellet lungekræft og PD-L1-ekspression  $\geq 50\%$  (klinisk spørgsmål 4)

### *Intervention*

Cemiplimab (intravenøs infusion 350 mg hver 3. uge)

### *Komparator*

Pembrolizumab monoterapi (se klinisk spørgsmål 9 og 10 i [behandlingsvejledning](#) for overvejelser om dosering og frekvens)

### *Effekt mål*

De valgte effekt mål fremgår af tabel 1.



**Tabel 1. Oversigt over valgte effektmål**

Effektmål	Vigtighed	Mindste klinisk relevante forskel
Samlet overlevelse (OS)	Kritisk	Forskel i median OS på 3 måneder og Forskel i andel af patienter i live efter 12 og 18 måneder på 5 % ARR
Behandlingsophør grundet bivirkninger	Kritisk	5 % ARR
Alvorlige uønskede hændelser (grad 3-4)	Vigtig	5 % ARR og Kvalitativ sammenligning af bivirkningsprofiler
PFS	Vigtig	Forskel i median PFS på 3 måneder og Forskel i andel af patienter, som har PFS efter 12 og 18 måneder på 5 % ARR
Livskvalitet	Vigtig	Klinisk betydende ændring på valideret skema

### 3. Metode

På baggrund af ovenstående tillæg til klinisk spørgsmål 3 og 4 i behandlingsvejledningen har Sanofi A/S (herefter omtalt som virksomheden) indsendt dokumentation i form af litteratursøgning og komparative analyser, der besvarer de kliniske spørgsmål. Medicinrådet vurderer, at dokumentationen er udarbejdet i overensstemmelse med Medicinrådets metoder og derfor kan danne grundlag for dette tillæg til behandlingsvejledningen.



## 4. Resultater

### 4.1 Klinisk spørgsmål 3 og 4

#### 4.1.1 Studie- og populationskarakteristika

Nedenfor beskriver og vurderer Medicinrådet den litteratur, som virksomheden har anvendt. Denne gennemgang gælder for både klinisk spørgsmål 3 og 4, da samme studier ligger til grund for de to kliniske spørgsmål.

Virksomheden har ikke søgt efter litteratur med søgestrengen fra [Baggrund for Medicinrådets behandlingsvejledning vedr. førstelinjebehandling af uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft](#). I stedet har ansøger udvalgt studier, som svarer til datagrundlaget i behandlingsvejledningen. Ansøger har inkluderet 7 fuldttekstartikler fra 3 kliniske studier, der stemmer overens med in- og eksklusionskriterierne. Desuden indgår lægemidlernes produktresumé og EPAR for både cemiplimab [1,2] og pembrolizumab [3]. Tabel 2 viser en oversigt over studierne.

**Tabel 2. Oversigt over studier**

Publikationer	Klinisk forsøg	NCT-nummer	Intervention vs. komparator	Anvendelse
Sezer et al. 2021 [4]	EMPOWER-Lung 1	NCT03088540	Cemiplimab vs. kemoterapi	
Reck et al. 2016 [5] Brahmer et al. 2017 [6] Reck et al. 2019 [7] Reck et al. 2021 [8]	KEYNOTE-024	NCT02142738	Pembrolizumab vs. kemoterapi	Klinisk spørgsmål 3 (ikke-planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression $\geq 50\%$ ) og 4 (planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression $\geq 50\%$ );
Mok et al. 2019 [9] Weng et al. 2020 [10] Mok et al. 2019 – abstrakt [11] Cho et al. 2020 – abstract [12]	KEYNOTE-042	NCT02220894	Pembrolizumab vs. kemoterapi	cemiplimab vs. pembrolizumab

#### EMPOWER-Lung 1

EMPOWER-Lung 1 er et randomiseret, ublindet fase 3-studie af effekt og sikkerhed af cemiplimab monoterapi sammenlignet med platinbaseret kemoterapi til behandling af patienter med uhelbredelig (avanceret) NSCLC uden forudgående behandling med kemoterapi og uden ALK-translokation eller aktiverende EGFR-mutation.





Den oprindelige ITT-population består af 710 randomiserede patienter med planocellulær og ikke-planocellulær NSCLC. Undervejs i studiet opstod problemer med PD-L1-testningen, hvorfor det var nødvendigt at genteste ITT-populationen, og derfor opstod en modificeret ITT-population (mITT-1) (N=563), hvor alle havde en bekræftet PD-L1-ekspression på  $\geq 50\%$  (vurderet med assay 22C3 pharmDx). Alle patienter havde en ECOG performance status score på 0 eller 1.

Patienter med PD-L1-ekspression  $\geq 50\%$  blev randomiseret 1:1 til 350 mg cemiplimab (n = 283) hver 3. uge eller platinbaseret kemoterapi (n = 280) hver 3. uge i 4 til 6 serier. Patienter med ikke-planocellulær NSCLC modtog cisplatin eller carboplatin i kombination med pemetrexed efterfulgt af vedligeholdelsesbehandling med pemetrexed indtil progression, uacceptabel toksicitet eller død. Patienter med planocellulær NSCLC modtog cisplatin eller carboplatin i kombination med gemcitabine efterfulgt af *best supportive care* indtil progression, uacceptabel toksicitet eller død.

Overkrydsning fra kemoterapi til cemiplimab var tilladt ved sygdomsprogression (vurderet ved uafhængig komité). I en protokolændring efter anden interimanalyse (*datacut* marts 2020) blev alle patienter i kemoterapi-armen tilbudt overkrydsning til cemiplimab på baggrund af signifikant bedre overlevelse i cemiplimab-armen. Patienter, som var randomiseret til behandling med cemiplimab, og som progredierede på behandlingen, havde mulighed for at fortsætte i behandling med cemiplimab og supplement af fire behandlingsrunder af histologi-specificeret kemoterapi i en forlænget fase.

Randomiseringen var stratificeret efter histologi (ikke-planocellulær vs. planocellulær) og geografi.

Studiets primære endepunkt var OS og PFS. Sekundære endepunkter var objektiv responsrate, varighed af respons, livskvalitet og sikkerhed. Andre sekundære endepunkter var farmakokinetik, immunogenicitet og eksponering-respons. Effektpunkter blev vurderet i intention-to-treat (ITT)-populationen, mens sikkerhedsanalyser blev baseret på alle patienter, der modtog mindst én dosis af studiebehandlingen.

Der var adskillige ændringer i studieprotokollen undervejs i studieperioden. Blandt andet en ændring af OS fra sekundært til primært endepunkt, ekstra tidspunkter for interimanalyser og en udvidelse i målsætningen vedr. antal patienter fra 300 til 700 patienter, som skulle justere for den forventede svagere effekt af PFS pga. nytilkomne data fra andre PD-L1-studier i lignende opsætning.

#### KEYNOTE-024

KEYNOTE-024 er et randomiseret, ublindt fase 3-studie af effekt og sikkerhed af pembrolizumab monoterapi sammenlignet med *standard of care* (SOC) platinbaseret kemoterapi til behandling af patienter med uhelbredelig NSCLC uden forudgående systemisk behandling af deres metastatiske sygdom og uden ALK-translokation eller aktiverende EGFR-mutation. Studiet inkluderede både patienter med planocellulær og ikke-planocellulær NSCLC. Alle patienter havde PD-L1-ekspression  $\geq 50\%$  på tumorcellerne, vurderet med assay 22C3.



Patienter blev randomiseret 1:1 til 200 mg pembrolizumab (n = 154) hver 3. uge op til 35 serier eller platinbaseret kemoterapi (n = 151) hver 3. uge i 4 eller 6 serier. Overkrydsning fra kemoterapi-armen ved progression var tilladt. Randomiseringen var stratificeret efter performance status (ECOG PS 0 vs. 1), histologi (ikke-planocellulær vs. planocellulær) og geografi (Østasien vs. ikke-Østasien).

Effektanalyser er baseret på alle randomiserede patienter, og sikkerhedsanalyser er baseret på alle patienter, der modtog mindst én dosis af studiebehandlingen. Studiets primære endepunkt var PFS vurderet af en blindet uafhængig komité. Andre relevante effektmål er OS, livskvalitet og sikkerhed/bivirkninger.

#### KEYNOTE-042

KEYNOTE-042 er et randomiseret, ublindt fase 3-studie af effekt og sikkerhed af pembrolizumab monoterapi sammenlignet med SOC platinbaseret kemoterapi til behandling af patienter med uhelbredelig NSCLC uden forudgående systemisk behandling af deres metastatiske sygdom og uden ALK-translokation eller aktiverende EGFR-mutation. Studiet inkluderede både patienter med planocellulær og ikke-planocellulær NSCLC. Alle patienter havde en ECOG score på 0-1,  $\geq 3$  måneder i forventet levealder og PD-L1-ekspression  $\geq 1$  % på tumorcellerne, vurderet med assay 22C3.

Patienter blev randomiseret 1:1 til 200 mg pembrolizumab (n = 154) hver 3. uge op til 35 serier eller platinbaseret kemoterapi (n = 151) hver 3. uge i 4 eller 6 serier. Randomiseringen var stratificeret efter geografi (Østasien vs. resten af verden), performance status (ECOG PS 0 vs. 1), histologi (ikke-planocellulær vs. planocellulær) og PD-L1-ekspression ( $\geq 50$  % vs. 1-49 %).

Effektanalyser er baseret på alle randomiserede patienter, og sikkerhedsanalyser er baseret på alle patienter, der modtog mindst én dosis af studiebehandlingen. Studiets primære endepunkt var OS i følgende subpopulationer: PD-L1-ekspression  $\geq 50$  %, PD-L1-ekspression  $\geq 20$  % og PD-L1-ekspression  $\geq 1$  %. Andre relevante effektmål er PFS i samme subpopulationer, vurderet af en blindet uafhængig komité og sikkerhed/bivirkninger.

Tabel 3 og 4 viser hhv. studiekarakteristika og baselinekarakteristika.



Tabel 3. Oversigt over studiekarakteristika for de anvendte studier

Studienavn	NCT-nummer	Studiearme		Data cut-off	Opfølgningstid (ITT)	Dobbelt-blindet	Overkrydsning tilladt	Patient-subgruppe	Referencer	Effektmål (jf. Medicinrådets protokol)
		Intervention	Komparator							
KEYNOTE-024	NCT02142738	Pembrolizumab	Kemoterapi	9. maj, 2016	11,2 mdr.	Nej	Ja	ALK/EGFR-negativ, PD-L1 ≥ 50 %	Reck et al. 2016	PFS i ikke-planocellulær og planocellulær
				9. maj, 2016	11,2 mdr.				EPAR	AE i <i>safety</i> -population
				10. juli, 2017	25,2 mdr.				Brahmer et al. 2017	Livskvalitet i blandet histologi
				1. juni, 2020	60 mdr.				Reck et al. 2019	OS i ikke-planocellulær og planocellulær
KEYNOTE-042	NCT02775435	Pembrolizumab	Kemoterapi	26. feb., 2018	11,2 mdr.	Nej	Nej	ALK/EGFR-negativ, PD-L1 ≥ 50 %	Reck et al. 2021	OS og PFS i blandet histologi
				4. sept., 2018	14,0 mdr.				Mok et al. 2019	TRAE i <i>safety</i> -population
				21. feb., 2020	46,9 mdr.				Mok et al. 2019 – abstrakt	AE i <i>safety</i> -population
EMPOWER-Lung 1	NCT03088540	Cemiplimab	Kemoterapi	1. mar., 2020	10,8 mdr.	Nej	Ja	ALK/EGFR-negativ, PD-L1 ≥ 50 %	EPAR	OS og PFS i blandet histologi
									Sezer et al. 2021	OS og PFS i ikke-planocellulær og planocellulær, OS og PFS i blandet histologi
									EPAR	AE i <i>safety</i> -population, livskvalitet



Tabel 4. Oversigt over baselinekarakteristika for de anvendte studier

	EMPOWER-Lung 1		KEYNOTE-024		KEYNOTE-042	
	Cemiplimab (n = 283)	Kemoterapi (n = 280)	Pembrolizumab (n = 154)	Kemoterapi (n = 151)	Pembrolizumab (n = 637)	Kemoterapi (n = 637)
Alder, år	63 (58-69)	64 (58-70)	64,6 (33-90)	66,0 (38-85)	63 (57-69)	63 (57-69)
Mænd, %	88 %	83 %	59,7 %	62,9 %	71 %	71 %
ECOG PS, PD-L1 ≥ 50 %, antal (%)	0: 77 (27) 1: 206 (73)	0: 75 (27) 1: 205 (73)	0: 54 (35,1) 1: 99 (64,3)	0: 53 (35,1) 1: 98 (64,9)	0: 96 (32) 1: 208 (68)	0: 91 (30) 1: 209 (70)
<i>Histologi, PD-L1 ≥ 50 %, antal (%)</i>						
Planocellulær	122 (43)	121 (43)	29 (18,8)	27 (17,9)	107 (36)	114 (38)
Ikke- planocellulær	161 (57)	159 (57)	125 (81,2)	124 (82,1)	192 (64)	186 (62)
<i>Ryger-status, PD- L1 ≥ 50 %, n (%)</i>						
Nuværende	105 (37)	92 (33)	34 (22,1)	31 (20,5)	57 (19)	59 (20)
Tidligere	178 (63)	188 (67)	115 (74,7)	101 (66,9)	178 (60)	174 (58)
Aldrig	-	-	5 (3,2)	19 (12,6)	64 (21)	67 (22)
PD-L1- ekspression*, antal (%)	TPS ≥ 50 %: 283 (100)	TPS ≥ 50 %: 280 (100)	TPS ≥ 50 %: 154 (100)	TPS ≥ 50 %: 151 (100)	TPS ≥ 50 %: 299 (47) TPS ≥ 20 %: 413 (65) TPS ≥ 1 %: 637 (100)	TPS ≥ 50 %: 300 (47) TPS ≥ 20 %: 405 (64) TPS ≥ 1 %: 637 (100)



	EMPOWER-Lung 1		KEYNOTE-024		KEYNOTE-042	
Tidligere behandling, antal (%)	Tidligere neo-adjuverende: 3 (1)  Tidligere adjuverende: 5 (2)	Tidligere neo-adjuverende: 4 (1)  Tidligere adjuverende: 12 (4)	Tidligere neo-adjuverende: 3 (1,9)  Tidligere adjuverende: 6 (3,9)	Tidligere neo-adjuverende: 1 (0,7)  Tidligere adjuverende: 3 (2,0)	Tidligere behandling af ikke-metastatisk sygdom:  Strålebehandling: 75 (12)  Neoadjuverende: 3 (<1)  Adjuverende: 18 (3)	Tidligere behandling af ikke-metastatisk sygdom:  Strålebehandling: 81 (13)  Neoadjuverende: 7 (1)  Adjuverende: 12 (2)
Etnicitet/region, antal (%)	Europa: 215 (76)  Asien: 31 (11)  Andre: 37 (13)	Europa: 216 (77)  Asien: 29 (10)  Andre: 35 (13)	Ikke-Østasien: 133 (86,4)  Østasien: 21 (13,6)	Ikke-Østasien: 132 (87,4)  Østasien: 19 (12,6)	Europa: 149 (23)  Østasien: 185 (29)  Latin Amerika: 136 (21)  Andre: 167 (26)	Europa: 137 (22)  Østasien: 185 (29)  Latin Amerika: 133 (21)  Andre: 182 (29)

ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group performance status; PD-L1 = Programmed death-ligand 1; ITT = intention-to-treat; TC = tumorceller; IC = tumor-infiltrerende immunceller; TPS = Tumor Proportion Score.

I alle tre studier indgår patienter med uhelbredelig NSCLC uden forudgående behandling af deres avancerede sygdom. Patienterne skulle have PD-L1-ekspression  $\geq 1\%$  i KEYNOTE-042, men  $\geq 50\%$  i EMPOWER-Lung 1 og KEYNOTE-024. Kun data for subpopulationen af patienter med PD-L1  $\geq 50\%$  fra KEYNOTE-042 (og mITT-1 EMPOWER-Lung-1 populationen) indgår i vurderingen her. Både patienter med ikke-planocellulær og planocellulær NSCLC indgik i studierne. Til at vurdere PD-L1-ekspressionen blev assay 22C3 anvendt i alle studier.

Overordnet vurderer fagudvalget, at de tre studiepopulationer er sammenlignelige med hinanden og ikke afviger væsentligt fra den danske patientpopulation. Der er dog enkelte forskelle, som fagudvalget ønsker at fremhæve:

- Der indgår flere patienter med planocellulær NSCLC i EMPOWER-Lung 1 og KEYNOTE-042.
- Rygerstatus er en anelse ubalanceret mellem studierne. I EMPOWER-Lung 1 er der ikke inkluderet patienter, som ikke er tidligere rygere. Fagudvalget gør



opmærksom på, at patienter, som ikke er tidligere rygere, har dårligere respons ved behandling med immunterapi end tidligere rygere.

- Højere andel af mænd i EMPOWER-Lung 1 end i de to KEYNOTE-studier.
- Der indgår flere asiatiske patienter i KEYNOTE-042-studiet sammenlignet med de øvrige to.

Fagudvalget vurderer, at disse forskelle betyder, at de komparative analyser er forbundet med en vis usikkerhed, men at patienterne i studierne ligner hinanden nok, til at de kan indgå i en formel indirekte statistisk analyse.

Slutteligt påpeger fagudvalget, at studierne afviger fra den danske patientpopulation, idet gennemsnitsalderen for danske patienter er højere (70-71 år vs. 63-66 år i studierne), og i Danmark er der højere frekvens af kvinder, der diagnosticeres med lungekræft (ca. 50 % vs. ca. 15-30 % i studierne). I sammenligningen mellem cemiplimab og pembrolizumab vurderer fagudvalget dog, at denne afvigelse ikke påvirker resultaterne.

#### 4.1.2 Databehandling og analyse

I dette afsnit er datagrundlaget, databehandlingen og analyserne for hvert effektmål beskrevet.

Da der ikke findes en direkte sammenligning af cemiplimab og pembrolizumab til patienter med ikke-planocellulær eller planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression  $\geq 50\%$ , er der udført en indirekte komparativ analyse på baggrund af populationerne i EMPOWER-Lung 1 (PD-L1  $\geq 50\%$  mITT1-populationen) vs. KEYNOTE-024 (ITT-populationen) og KEYNOTE-042 (PD-L1  $\geq 50\%$ -subgruppen). Ansøger har slået resultaterne for de to KEYNOTE-studier sammen i en samlet analyse, som derefter anvendes til den indirekte sammenligning af cemiplimab med kemoterapi som fælles komparator. Derudover har ansøger suppleret med en indirekte sammenligning mellem EMPOWER-Lung 1 vs. KEYNOTE-024, som er det studie, der anvendes i Medicinrådets behandlingsvejledning.

De relative forskelle er estimeret ved brug af Buchers metode, hvilket begrundes i sammenligneligheden af studierne – både hvad angår studiepopulationerne og studiedesign. Den indirekte sammenligning er i henhold til Medicinrådets metoder. Medicinrådet har ikke fundet anledning til at foretage ændringer af beregninger foretaget af virksamheden eller supplere med yderligere beregninger.

Virksamheden har indleveret data, som ønskes behandlet fortroligt. Disse data (livskvalitet) indgår ikke i selve vurderingen, som skal baseres på et grundlag, der kan offentliggøres.

Følgende fremhæves vedr. den indirekte sammenligning og gør, at resultaterne bør tolkes med forsigtighed:

- Opfølgningstiden i EMPOWER-Lung 1 er ca. 11 måneder i interimanalysen. I KEYNOTE-studierne er de mediane opfølgningstider (blandet histologi) mellem 45-60 måneder, mens opfølgningstider (opdelt på histologi) findes med mediane opfølgningstider på 12-25 måneder.



- Der foreligger kun resultater fra den indirekte sammenligning for hver subpopulation (ikke-planocellulær og planocellulær) på følgende effektmål:
  - Samlet overlevelse (OS): Resultater fra både EMPOWER-Lung 1 vs. KEYNOTE-024 og KEYNOTE-042
  - Progressionsfri overlevelse (PFS): Kun resultater fra EMPOWER-Lung 1 vs. KEYNOTE-024, da der ikke foreligger data på subpopulationsniveau fra KEYNOTE-042.
- Sikkerhedsanalyser blev udført for alle patienter uanset PD-L1-ekspression, da det antages, at bivirkninger ved behandling med immun-checkpoint-hæmmere ikke antages at være påvirket af PD-L1-ekspression. Sikkerhedsanalyserne i alle tre studier bestod af safety-populationerne, hvilket inkluderer PD-L1  $\geq$  50 % i KEYNOTE-024, PD-L1  $\geq$  1 % i KEYNOTE-042 og alle niveauer af PD-L1-ekspression i EMPOWER-Lung 1.
- I de indirekte sammenligninger antages det, at kemoterapi-armene i studierne er sammenlignelige og ikke påvirker resultaterne. Medicinrådet accepterer denne tilgang.

Derudover finder fagudvalget, at de mange ændringer i studieprotokollen, bl.a. med mulighed for fortsættelse af cemiplimab i kombination med kemoterapi efter progression på cemiplimab i monoterapi samt det, at en høj andel af patienter i studiet tilbagetrækker samtykke om opfølgning (19 % i kemoterapi- og 11 % i cemiplimab-armen), er forskelligt fra KEYNOTE-studierne. Fagudvalget anerkender, at ændringerne og studiedesign sandsynligvis skyldes, at EMPOWER-Lung 1 har været i gang, mens pembrolizumab i monoterapi er blevet etableret som standardbehandling til patientpopulationen i mange vestlige lande, eller lignende studier har kørt samtidigt, og at dette kan have besværliggjort et studiedesign magen til KEYNOTE-studierne. På baggrund af kendskab til behandling med checkpoint inhibitor-immunterapi og kemoterapi alene (og deres respektive registreringsstudier), samt at pembrolizumab og cemiplimab har samme virkningsmekanisme (PD-1-hæmmere), forventer fagudvalget, at den biologiske effekt af de to checkpoint inhibitor-immunterapier, cemiplimab og pembrolizumab, er sammenlignelig. Ovennævnte forskel i studiedesign mellem EMPOWER-Lung 1 og KEYNOTE-studierne medfører dog en vis usikkerhed til de indirekte sammenligninger.

#### 4.1.3 Resultater pr. effektmål

##### *Præsentation af resultater for OS (kritisk)*

Resultaterne fra de indirekte sammenligninger fremgår af tabel 5. Der foreligger resultater fra en indirekte sammenligning af patienter med ikke-planocellulær eller planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression  $\geq$  50 % fra EMPOWER-Lung 1 vs. KEYNOTE-024 og KEYNOTE-042 (relativ effektforskel). Derudover foreligger der resultater fra en indirekte sammenligning af patienter med PD-L1-ekspression  $\geq$  50 %, uanset histologi (blandet histologi), fra EMPOWER-Lung 1 vs. KEYNOTE-024 og KEYNOTE-042 samt EMPOWER-Lung 1 vs. KEYNOTE-024.



I tabel 10-12 (bilag) fremgår de resultater fra hvert studie og den samlede analyse af KEYNOTE-studierne, som indgår i de indirekte sammenligninger.

**Tabel 5. OS-resultater fra de indirekte sammenligninger**

Population	Inkluderede studier (vs. EMPOWER-Lung 1)	Forskel i relative tal – HR [95 % CI]	Forskel i absolutte tal – OS-rate [95 % CI]	Forskel i absolutte tal – median OS [95 % CI]
Ikke-planocellulær	KEYNOTE-024	1,10 [0,64; 1,90]	NA	NA
	KEYNOTE-024 og 042	0,91 [0,54; 1,56]	NA	NA
Planocellulær	KEYNOTE-024 og 042	0,84 [0,48; 1,48]	NA	NA
	KEYNOTE-042	0,66 [0,29; 1,48]	NA	NA
Blandet histologi	KEYNOTE-024	0,90 [0,59; 1,38]	NA	NA
	KEYNOTE-024 og 042	0,84 [0,59; 1,20]	NA	NA

CI = Konfidensinterval.

#### *Fagudvalgets konklusion på effektmålet OS*

På baggrund af resultaterne vurderer fagudvalget, at der ikke er forskel mellem cemiplimab og pembrolizumab, hvad angår OS hos patienter med ikke-planocellulær eller planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression  $\geq 50\%$ .

I vurderingen har fagudvalget lagt vægt på den relative effektforskel fra de indirekte sammenligninger på patienter med ikke-planocellulær eller planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression  $\geq 50\%$ , som viser, at der ikke kan påvises en statistisk relevant effektforskel.

#### *Behandlingsophør grundet uønskede hændelser (kritisk)*

For dette effektmål er resultaterne opgjort for ITT-populationen (blandet histologi). Fagudvalget vurderer, at histologi ikke vil have indflydelse på, om en patient oplever uønskede hændelser, hvorfor disse data er acceptable. Derudover bidrager data på ITT-populationen med et større datagrundlag end data på subpopulationsniveau. Ansøger anvender data for alle tre studier med kortest opfølgningstid, da dette anses for at være bedst sammenligneligt ift. opfølgningstiden i EMPOWER-Lung 1.





**Tabel 6. Resultater for behandlingsophør grundet uønskede hændelser fra hvert studie**

Studie	Intervention	Median opfølgningstid	N	Behandlingsophør grundet uønskede hændelser, n (%)	Forskel i absolutte tal
EMPOWER-Lung 1 [EPAR]	Cemiplimab	13,1 mdr.	355	23 (6,5)	2,4 %-point
	Kemoterapi		342	14 (4,1)	
KEYNOTE-024 [13]	Pembrolizumab	11,2 mdr.	154	17 (11,0)	0,3 %-point
	Kemoterapi		150	16 (10,7)	
KEYNOTE-042 [14]	Pembrolizumab	12,8 mdr.	636	127 (20,0)	5,0 %-point
	Kemoterapi		615	92 (15,0)	
<b>Indirekte sammenligning af</b>					<b>RR</b>
EMPOWER-Lung 1 vs. den samlede analyse af KEYNOTE-studierne					1,22 [0,61; 2,45]

Fagudvalget bemærker, at den indirekte sammenligning skal tages med forbehold pga. bl.a. forskelle i dataopgørelse og studiedesign. På baggrund af datagrundlaget og klinisk erfaring med immunterapi vurderer fagudvalget dog, at der ikke er en klinisk betydende forskel mellem cemiplimab og pembrolizumab, hvad angår behandlingsophør grundet uønskede hændelser.

*Alvorlige uønskede hændelser, grad 3-4 (vigtigt)*

For dette effektmål er resultaterne opgjort for ITT-populationen (blandet histologi). Fagudvalget vurderer, at histologi ikke vil have indflydelse på, om en patient oplever uønskede hændelser, hvorfor disse data er acceptable.

**Tabel 7. Resultater for uønskede hændelser, grad 3-4 fra hvert studie**

Studie	Intervention	Median opfølgningstid	N	Uønskede hændelser grad 3-4, n (%)	Forskel i absolutte tal
EMPOWER-Lung 1 [EPAR]	Cemiplimab	13,1 mdr.	355	132 (37,2)* grade 5: 9 (3)	-11,3 %-point
	Kemoterapi		342	166 (48,5)* grade 5: 7 (2)	



Studie	Intervention	Median opfølgningstid	N	Uønskede hændelser grad 3-4, n (%)	Forskel i absolutte tal
KEYNOTE-024 [13]	Pembrolizumab	11,2 mdr.	154	82 (53,2)* grade 5: 9 (5,8)	-19,5 %-point
	Kemoterapi		150	109 (72,7)* grade 5: 7 (4,7)	
KEYNOTE-042 [14]	Pembrolizumab	14,0 mdr.	636	326 (51,3)* grade 5: 68 (10,7)	-5,6 %-point
	Kemoterapi		615	350 (56,9)* grade 5: 47 (7,6)	
<b>Indirekte sammenlignende analyse* af</b>					<b>Risk Ratio (RR)</b>
EMPOWER-Lung 1 vs. den samlede analyse af KEYNOTE-studierne					0,90 [0,73; 1,09]

\*Data for grad 3-5 uønskede hændelser.

Fagudvalget bemærker, at den indirekte sammenligning skal tages med forbehold pga. bl.a. forskelle i dataopgørelse og studiedesign. På baggrund af datagrundlaget og klinisk erfaring med checkpoint inhibitor-immunterapi vurderer fagudvalget dog, at der ikke er en klinisk betydende forskel mellem cemiplimab og pembrolizumab, hvad angår grad 3-4 uønskede hændelser.

#### *Kvalitativ gennemgang af lægemidlernes bivirkningsprofiler*

De rapporterede bivirkninger for cemiplimab fra EMPOWER-Lung 1 var i henhold til cemiplimabs kendte bivirkningsprofil. I studiet (N=355) er de mest almindelige bivirkninger (alle grader) ved behandling med cemiplimab; anæmi (14,6 %), fatigue/træthed (10,1 %), pneumoni (9,3 %), pyrexia (6,8 %), forstoppelse (7,6 %), diarré (7,0 %), kvalme (6,2 %), forhøjet kreatinin i blodet (5,9 %), forhøjet ASAT (7,6 %), forhøjet ALAT (8,2 %), nedsat albuminniveau (6,5 %), nedsat appetit (11,8 %), hoste (9,6 %), dyspnø (9,6 %), rygsmerter (9,9 %), arthralgi (7,0 %), kløe (7,6 %), udslæt (6,5 %), hypothyroidisme (6,5 %), insomnia (5,9 %) [2]. Størstedelen af de rapporterede bivirkninger ved monoterapi var af sværhedsgrad 1 eller 2.

De rapporterede bivirkninger for pembrolizumab fra KEYNOTE-024 og KEYNOTE-042 var i henhold til pembrolizumabs kendte bivirkningsprofil. Ifølge produktresuméet er de hyppigste bivirkninger træthed (32 %), kvalme (21 %) og diarré (21 %). Størstedelen af de rapporterede bivirkninger ved monoterapi var af sværhedsgrad 1 eller 2. De alvorligste bivirkninger var immunrelaterede bivirkninger og alvorlige infusionsreaktioner [3].



### **Immunrelaterede bivirkninger fra de tre studier**

I EMPOWER-Lung 1 oplevede 17,5 % af patienterne en immunrelateret bivirkning (alle grader) som hypothyroidisme (5,6 %), hyperthyroidisme (4,2 %) og pneumonitis (2,3 %) som de hyppigste. 3,7 % af patienterne oplevede en immunrelateret uønsket hændelse grad 3-5, hvor hepatitis (1,4 %) var den hyppigste. Der var ét tilfælde af immunrelateret nefritis, som resulterede i død.

I KEYNOTE-studierne blev infusionsreaktioner inkluderet i opgørelsen af immunrelaterede uønskede hændelser, hvilket adskiller sig fra EMPOWER-Lung 1. 34,4 % af patienterne i KEYNOTE-024 oplevede immunrelaterede uønskede hændelser, hvor 13,6 % var grad 3-5 (*data cut-off* juni 2020). De hyppigste uønskede hændelser var pneumonitis (3,2 %) og svær hudreaktion (3,9 %) [8].

I KEYNOTE-042 oplevede 27,5 % af patienterne immunrelaterede uønskede hændelser, hvor 8,2 % var grad 3-5, og ét tilfælde af pneumonitis var dødeligt hos en patient med mange komorbiditeter (*data cut-off* feb. 2020) [12].

#### *Fagudvalgets samlede vurdering på baggrund af lægemidlernes bivirkningsprofiler*

Både cemiplimab og pembrolizumab kan medføre en række bivirkninger, og for begge lægemidler er der særlig opmærksomhed på de immunrelaterede langtidsbivirkninger. Fagudvalget har klinisk erfaring med pembrolizumab, men ikke cemiplimab, men vurderer dog på baggrund af generel klinisk erfaring med checkpoint inhibitor-immunterapi, at der ikke er forskel i bivirkningsprofilen mellem cemiplimab og pembrolizumab, hvad angår forekomsten af alvorlige bivirkninger og immunrelaterede langtidsbivirkninger.

#### *Præsentation af resultater for PFS (vigtigt)*

Resultaterne fra de indirekte sammenligninger fremgår af tabel 8. Der foreligger resultater fra en indirekte sammenligning af patienter med ikke-planocellulær eller planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression  $\geq 50$  %, men kun fra EMPOWER-Lung 1 vs. KEYNOTE-024 (relativ effektforskel), da der ikke foreligger data på subpopulationerne fra KEYNOTE-042-studiet. Derudover foreligger der resultater fra en indirekte sammenligning af patienter med PD-L1-ekspression  $\geq 50$  %, uanset histologi (blandet histologi), fra både EMPOWER-Lung 1 vs. KEYNOTE-024 og EMPOWER-Lung 1 vs. samlede analyser af KEYNOTE-042 og KEYNOTE-024 (relativ effektforskel).

I tabel 13-15 (bilag) fremgår de resultater fra hvert studie, som indgår i de indirekte sammenligninger.



**Tabel 8. PFS-resultater fra de indirekte sammenligninger**

Population	Inkluderede studier (vs. EMPOWER-Lung 1)	Forskel i relative tal – HR [95 % CI]	Forskel i absolutte tal – PFS-rate [95 % CI]	Forskel i absolutte tal – median PFS [95 % CI]
Ikke-planocellulær	KEYNOTE-024	1,09 [0,69; 1,72]	NA	NA
Planocellulær	KEYNOTE-024	1,34 [0,58; 3,10]	NA	NA
Blandet histologi	KEYNOTE-024	1,08 [0,74; 1,59]	NA	NA
	KEYNOTE-042 og 024	0,83 [0,58; 1,42]	NA	NA

CI = Konfidensinterval.

*Fagudvalgets konklusion på effektmålet PFS*

På baggrund af resultaterne vurderer fagudvalget, at der ikke er forskel mellem cemiplimab og pembrolizumab, hvad angår PFS hos patienter med ikke-planocellulær eller planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression  $\geq 50\%$ .

I vurderingen har fagudvalget lagt vægt på den relative effektforskel fra de indirekte sammenligninger på patienter med ikke-planocellulær eller planocellulær NSCLC, som viser, at der ikke kan påvises en statistisk relevant effektforskel.

*Livskvalitet (vigtigt)*

Nedenfor beskrives de data, der foreligger fra EMPOWER-Lung 1 og KEYNOTE-024. Der findes ikke livskvalitetsdata fra studiet KEYNOTE-042.

I EMPOWER-Lung 1 er der data på EORTC QLQ-C30 og på det lungekræftspecifikke modul EORTC QLQ-LC13.



I KEYNOTE-024 er der ligeledes data på EORTC QLQ-C30 og EORTC QLQ-LC13 samt på det generiske livskvalitetsværktøj EQ-5D-3L. Ved uge 15 blev der rapporteret en forbedring på 6,9 point i pembrolizumab-armen sammenlignet med en 0,9 points forværring i kemoterapi-armen for QLQ-C30. Data på den 3-symptom kompositte score (hoste, brystmerter og dyspnø) fra QLQ-LC13 viste, at færre patienter oplevede en forværring i pembrolizumab-armen (31 %) sammenlignet med kemoterapi-armen (39 %). Tid til



forværring var længere i pembrolizumab-armen sammenlignet med kemoterapi-armen [6].

Fagudvalget vurderer, at datagrundlaget besværliggør en sammenligning af livskvalitet rapporteret i de to studier. Ud fra klinisk erfaring med checkpoint inhibitor-immunterapi formoder fagudvalget, at der ikke er forskel mellem cemiplimab og pembrolizumab, hvad angår livskvalitet af betydning for patienterne.

#### 4.1.4 Evidensens kvalitet

Medicinerådet har anvendt GRADE til at foretage en systematisk og transparent vurdering af kvaliteten af evidensen. Nedenfor følger en beskrivelse af vurderingen af de væsentligste domæner for hvert klinisk spørgsmål. Vurdering af risikoen for bias ved [Cochrane risk of bias tool 2.0](#) ved de enkelte studier fremgår af bilag 3. Den fuldstændige GRADE-vurdering og begrundelserne er samlet i en GRADE-profil (bilag 4).

Indledningsvis blev lægemidlernes direkte sammenligninger med kemoterapi vurderet.

- Overordnet var EMPOWER-Lung 1-studiet af cemiplimab sammenlignet med kemoterapi af meget lav kvalitet. Evidensen er nedgraderet på baggrund af inkonsistens (kun ét studie), unøjagtighed (relativ forskel ikke beregnet for overlevelsesrater) og indirekthed (Median OS/PFS og OS/PFS-rate opgjort på patienter med PD-L1-ekspression  $\geq 50\%$ , blandet histologi fremfor den relevante subpopulation).
- Overordnet var KEYNOTE-024-studiet af pembrolizumab sammenlignet med kemoterapi af lav kvalitet. Evidensen er nedgraderet på baggrund af inkonsistens (kun ét studie), unøjagtighed (konfidensintervallet for effektmålet OS, planocellulær subpopulation, indeholder en beslutningsgrænse) og indirekthed (Median OS/PFS og OS/PFS-rate opgjort på ITT-populationen fremfor den relevante subpopulation).
- Overordnet var KEYNOTE-042-studiet af pembrolizumab sammenlignet med kemoterapi af meget lav kvalitet. Evidensen er nedgraderet på baggrund af inkonsistens (kun ét studie), unøjagtighed (konfidensintervallet for effektmålet OS, ikke-planocellulær subpopulation, indeholder en beslutningsgrænse) og indirekthed (Median OS/PFS og OS/PFS-rate opgjort på patienter med PD-L1-ekspression  $\geq 50\%$ , blandet histologi fremfor den relevante subpopulation).

Da cemiplimab er sammenlignet med pembrolizumab via indirekte sammenligninger, er der yderligere nedjusteret for indirekte evidens. Den samlede evidenskvalitet for de to kliniske spørgsmål er vurderet ud fra det lavest vurderede kritiske effektmål.

Evidensens kvalitet er meget lav, hvilket betyder, at nye studier med høj sandsynlighed kan ændre konklusionen.

#### 4.1.5 Fra evidens til anbefaling

Fagudvalget vurderer, at der for patienter med uhelbredelig ikke-planocellulær eller planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression  $\geq 50\%$  ikke er klinisk betydende forskelle mellem cemiplimab og pembrolizumab.



Lægemedlernes effekt på overlevelse og progressionsfri overlevelse er sammenlignelig. Begge lægemidler kan medføre en række bivirkninger, og for begge lægemidler er der særlig opmærksomhed på de immunrelaterede langtidsbivirkninger. Ud fra studiedata og fagudvalgets kliniske erfaring med checkpoint inhibitor-immunterapi vurderer fagudvalget, at der ikke er forskel mellem lægemidlerne i forhold til alvorlige bivirkninger, som kan være af væsentlig betydning for patienterne. Ligeledes formoder fagudvalget, at der ikke er forskel mellem cemiplimab og pembrolizumab, hvad angår livskvalitet. På trods af at fagudvalget ikke har klinisk erfaring med cemiplimab, antager fagudvalget, at det er biologisk plausibelt, at deres effekt og sikkerhed er sammenlignelig, idet cemiplimab og pembrolizumab har samme virkningsmekanisme (PD-1-hæmmere).

Samlet set vurderer fagudvalget derfor, at cemiplimab og pembrolizumab er ligeværdige behandlingsalternativer, og at de to lægemidler kan ligestilles til patienter med ikke-planocellulær eller planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression  $\geq 50$  %.

#### **4.1.6 Andre overvejelser**

Ligestillingen gælder også i relation til atezolizumab, som blev vurderet ligeværdigt med pembrolizumab i august 2021 og derefter indplaceret direkte i Medicinrådets behandlingsvejledning vedr. ikke-småcellet lungekræft ([Tillæg til Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til førstelinjebehandling af ikke-småcellet lungekræft - Direkte indplacering af atezolizumab - version 1.0](#)).



## 5. Referencer

1. European Medicines Agency (EMA). Bilag I Produktresumé - Libtayo. 2021;1–22. Tilgængelig fra: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20171003139003/anx\\_139003\\_da.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20171003139003/anx_139003_da.pdf)
2. European Medicines Agency (EMA). Assessment report. 2021;31(May).
3. European Medicines Agency (EMA). Pembrolizumab produktresumé. 2021; Tilgængelig fra: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information\\_da.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_da.pdf)
4. Sezer A, Kilickap S, Gümüş M, Bondarenko I, Özgüroğlu M, Gogishvili M, et al. Cemiplimab monotherapy for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 of at least 50%: a multicentre, open-label, global, phase 3, randomised, controlled trial. *Lancet* [internet]. 2021;397(10274):592–604. Tilgængelig fra: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00228-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00228-2)
5. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* [internet]. 2016;375(19):1823–33. Tilgængelig fra: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1606774>
6. Brahmer JR, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. Health-related quality-of-life results for pembrolizumab versus chemotherapy in advanced, PD-L1-positive NSCLC (KEYNOTE-024): a multicentre, international, randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* [internet]. 2017;18(12):1600–9. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204517306903>
7. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or Greater. *J Clin Oncol* [internet]. 2019;37(7):537–46. Tilgængelig fra: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.18.00149>
8. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. Five-Year Outcomes With Pembrolizumab Versus Chemotherapy for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score  $\geq$  50%. *J Clin Oncol* [internet]. 2021;39(21):2339–49. Tilgængelig fra: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.21.00174>
9. Mok TSK, Wu Y-L, Kudaba I, Kowalski DM, Cho BC, Turna HZ, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet* [internet]. 2019;393(10183):1819–30. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673618324097>
10. Weng X, Luo S, Lin S, Zhong L, Li M, Xin R, et al. Cost-Utility Analysis of Pembrolizumab Versus Chemotherapy as First-Line Treatment for Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer with Different PD-L1 Expression Levels. *Oncol Res*. 2020;28(2):117–25.



11. Mok TS., Wu Y-L, Kudaba I, Kowalski DM, Cho BC, Turna HZ, et al. Final analysis of the phase III KEYNOTE-042 study: Pembrolizumab (Pembro) versus platinum-based chemotherapy (Chemo) as first-line therapy for patients (Pts) with PD-L1–positive locally advanced/metastatic NSCLC. *Ann Oncol* [internet]. 2019;30:i38. Tilgængelig fra:  
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923753419300511>
12. Cho BC, Wu Y, Lopes G, Kudaba I, Kowalski DM, Turna HZ, et al. FP13.04 KEYNOTE-042 3-Year Survival Update: 1L Pembrolizumab vs Platinum-Based Chemotherapy for PD-L1+ Locally Advanced/Metastatic NSCLC. *J Thorac Oncol* [internet]. 2021;16(3):S225–6. Tilgængelig fra:  
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1556086421001854>
13. European Medicines Agency (EMA). Pembrolizumab EPAR-Procedure No. EMEA/H/C/003820/II/0011. 2016; Tilgængelig fra:  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-3820-ii-0011-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-3820-ii-0011-epar-assessment-report-variation_en.pdf)
14. European Medicines Agency (EMA). Pembrolizumab EPAR-Procedure No. EMEA/H/C/003820/II/0057. 2020; Tilgængelig fra:  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-3820-ii-0057-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-3820-ii-0057-epar-assessment-report-variation_en.pdf)





## 6. Versionslog

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



## 7. Bilag

### 7.1 Bilag 1: PD-L1-cut-off-værdier for det anvendte assay

**Tabel 9. Cut-off-værdier for det anvendte assay til at vurdere PD-L1-ekspression: 22C3**

PD-L1-assay	PD-L1-ekspression			
	Høj	Medium til høj	Positiv	Negativ
<b>22C3 PD-L1 IHC (DAKO)</b>  Pembrolizumab og cemiplimab-studier	<b>TPS <math>\geq</math> 50 %</b>  PD-L1-ekspression $\geq$ 50 % af tumorcellerne	<b>TPS <math>\geq</math> 20 %</b>  PD-L1-ekspression $\geq$ 20 % af tumorcellerne	<b>TPS <math>\geq</math> 1 %</b>  PD-L1-ekspression $\geq$ 1 % af tumorcellerne	<b>TPS <math>&lt;</math> 1 %</b>  PD-L1-ekspression $<$ 1 % af tumorcellerne

IHC = Immunhistokemi, TC = Tumorceller, IC = Tumor-infiltrerende immunceller, TPS = *Tumor Proportion Score*.



## 7.2 Bilag 2: Resultater pr. studie

**Table 10. OS-resultater fra de tre studier hos patienter med ikke-planocellulær NSCLC og PD-L1  $\geq$  50 % inkluderet i de indirekte analyser**

Studie	Intervention	Median opfølgningstid	N	OS				
				Median i mdr.	12 måneders rate	18 måneders rate	HR [95 % CI]	Kaplan-Meier-kurve
EMPOWER-Lung 1 [4]	Cemiplimab	10,8 mdr.*	161	NR	NR	NR	0,64 [0,43; 0,96]	Nej
	Kemoterapi		159	NR	NR	NR		
KEYNOTE-024 [7]	Pembrolizumab	25,2 mdr.*	125	NR	NR	NR	0,58 [0,41; 0,83]	Nej
	Kemoterapi		124	NR	NR	NR		
KEYNOTE-042 [9]	Pembrolizumab	12,8 mdr.*	192	NR	NR	NR	0,82 [0,63; 1,07]	Nej
	Kemoterapi		186	NR	NR	NR		
Samlet analyse KEYNOTE-024 og 042	Pembrolizumab						0,70 [0,50;0,98]	-
	Kemoterapi							

\*Median opfølgningstid i ITT.

CI = Konfidensinterval, HR = Hazard ratio, NR = *Not reported*.



Tabel 11. OS-resultater fra de tre studier hos patienter med planocellulær NSCLC og PD-L1  $\geq$  50 % inkluderet i de indirekte analyser

Studie	Intervention	Median opfølgningstid	N	OS				
				Median i mdr.	12 måneders rate	18 måneders rate	HR [95 % CI]	Kaplan-Meier-kurve
EMPOWER-Lung 1 [4]	Cemiplimab	10,8 mdr.*	122	NR	NR	NR	0,48 [0,30; 0,77]	Nej
	Kemoterapi		121	NR	NR	NR		
KEYNOTE-024 [7]	Pembrolizumab	25,2 mdr.*	29	NR	NR	NR	0,73 [0,38; 1,39]	Nej
	Kemoterapi		27	NR	NR	NR		
KEYNOTE-042 [9]	Pembrolizumab	12,8 mdr.*	107	NR	NR	NR	0,53 [0,38; 0,75]	Nej
	Kemoterapi		114	NR	NR	NR		
Samlet analyse KEYNOTE-024 og 042	Pembrolizumab						0,57 [0,42;0,76]	-
	Kemoterapi							

\*Median opfølgningstid i ITT.

CI = Konfidensinterval, HR = Hazard ratio, NR = *Not reported*.



Tabel 12. OS-resultater fra de tre studier hos patienter med PD-L1  $\geq$  50 %, blandet histologi inkluderet i de indirekte analyser

Studie	Intervention	Median opfølgningstid	N	OS				
				Median i mdr. [95 % CI]	12 måneders rate	18 måneders rate	HR [95 % CI]	Kaplan-Meier-kurve
EMPOWER-Lung 1 [data on file]	Cemiplimab	10,8 mdr.	283	NR [17,9; NE]	72 % [66; 78]	NR	0,566 [0,418; 0,767]	Ja
	Kemoterapi		280	14,2 [11,2; 17,5]	54 % [46; 61]	NR		
KEYNOTE-024 [7]	Pembrolizumab	25,2 mdr.	154	30,0 [18,3; NR]	NR	NR	0,63 [0,47; 0,86]	Ja
	Kemoterapi		151	14,2 [9,8; 19,0]	NR	NR		
KEYNOTE-042 [9]	Pembrolizumab	12,8 mdr.	299	20,0 [15,9; 24,9]	NR	NR	0,69 [0,56; 0,85]	Ja
	Kemoterapi		300	12,2 [10,4; 14,2]				
Samlet analyse KEYNOTE-024 og 042	Pembrolizumab						0,67 [0,56; 0,79]	-
	Kemoterapi							

CI = Konfidensinterval, HR = Hazard ratio, NR = *Not reported*.



**Tabel 13. PFS-resultater fra de to studier hos patienter med ikke-planocellulær NSCLC og PD-L1  $\geq$  50 % inkluderet i de indirekte analyser**

Studie	Intervention	Median opfølgningstid	N	Progressionsfri overlevelse (PFS)				
				Median i mdr. [95 % CI]	ARR, 12 mdr.	ARR, 18 mdr.	HR [95 % CI]	Kaplan-Meier-kurve
<b>EMPOWER-Lung 1</b> [data on file]	Cemiplimab	10,8 mdr.*	161	NR	NR	NR	0,60 [0,44-0,80]	Nej
	Kemoterapi		159	NR	NR	NR		
<b>KEYNOTE-024</b> [7]	Pembrolizumab	25,2 mdr.*	125	NR	NR	NR	0,55 [0,39-0,76]	Nej
	Kemoterapi		124	NR	NR	NR		

\*Median opfølgningstid i ITT.

CI = Konfidensinterval, ARR = Absolut risikoreduktion, HR = Hazard ratio, NR = *Not reported*.



Tabel 14. PFS-resultater fra de to studier hos patienter med planocellulær NSCLC og PD-L1 ≥ 50 % inkluderet i de indirekte analyser

Studie	Intervention	Median opfølgningstid	N	Progressionsfri overlevelse (PFS)				
				Median i mdr. [95 % CI]	ARR, 12 mdr.	ARR, 18 mdr.	HR [95 % CI]	Kaplan-Meier-kurve
EMPOWER-Lung 1 [data on file]	Cemiplimab	10,8 mdr.*	122	NR	NR	NR	0,47 [0,33-0,66]	Nej
	Kemoterapi		121	NR	NR	NR		
KEYNOTE-024 [7]	Pembrolizumab	25,2 mdr.*	29	NR	NR	NR	0,35 [0,17-0,71]	Nej
	Kemoterapi		27	NR	NR	NR		

\*Median opfølgningstid i ITT.

CI = Konfidensinterval, ARR = Absolut risikoreduktion, HR = Hazard ratio, NR = *Not reported*.



Tabel 15. PFS-resultater fra de tre studier hos patienter med PD-L1  $\geq$  50 %, blandet histologi inkluderet i de indirekte analyser

Studie	Intervention	Median opfølgningstid	N	Progression-free survival				
				Median i mdr. [95 % CI]	ARR, 12 mdr.	ARR, 18 mdr.	HR [95 % CI]	Kaplan-Meier-kurve
EMPOWER-Lung 1 [4]	Cemiplimab	10,8 mdr.	283	8,2 [6,1-8,8]			0,54 [0,43-0,68]	Ja
	Kemoterapi		280	5,7 [4,5-6,2]				
KEYNOTE-024 [5]	Pembrolizumab	11,2 mdr.	154	10,3 [6,7-NR]	NR	NR	0,50 [0,39-0,68]	Ja
	Kemoterapi		151	6,0 [4,2-6,2]	NR	NR		
KEYNOTE-042 [12]	Pembrolizumab	12,8	299	7,1 [5,9-9,0]	NR	NR	0,81 [0,67-0,99]	Ja
	Kemoterapi		300	6,4 [6,4-6,9]				
Samlet analyse KEYNOTE-024 og 042	Pembrolizumab						0,65 [0,40-1,04]	-
	Kemoterapi							

CI = Konfidensinterval, HR = Hazard ratio, NR = Not reported.





### 7.3 Bilag 3: Cochrane – risiko for bias

Vurdering af risiko for bias ved [Cochrane risk of bias tool 2.0](#).

**Tablet 16. Vurdering af risiko for bias – Herbst et al., 2020, IMpower 110, NCT02409342**

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	<b>Lav</b>	Randomisering foretaget med et interaktivt voice- eller webbaseret responsystem. Permuted-block-randomisering. Randomiseringen var stratificeret efter køn (mænd vs. kvinder), <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> performance status (ECOG PS) (0 vs. 1), histologi (ikke-planocellulær vs. planocellulær) og PD-L1-ekspression (PD-L1-ekspression $\geq 1\%$ på tumorceller og hvilken som helst PD-L1-ekspression på tumor-infiltrerende immunceller vs. PD-L1-ekspression $< 1\%$ på tumorceller og PD-L1-ekspression $\geq 1\%$ på tumor-infiltrerende immunceller).
Effekt af tildeling til intervention	<b>Lav</b>	Ublindet studie, men ingen afvigelser i studieplanen som følge heraf.
Manglende data for effektmål	<b>Lav</b>	Data er opgjort på prædefinerede subpopulationer samt ITT-populationen, og der foreligger data på de effektmål, som er beskrevet i studieprotokollen.
Risiko for bias ved indsamlingen af data	<b>Forbehold</b>	Studiedesign kan have påvirket livskvalitetsdata, som er rapporteret af patienten, da studiet var ublindet.
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	<b>Lav</b>	Der foreligger data på de effektmål, der er beskrevet i studieprotokollen, og der er ingen indikation om selektiv rapportering.
<b>Overordnet risiko for bias</b>	<b>Forbehold</b>	Den overordnede risiko for bias er med forbehold, da studiet var ublindet.



**Tabel 17. Vurdering af risiko for bias – Reck et al., 2016, KEYNOTE-024, NCT02142738**

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	<b>Lav</b>	Randomisering foretaget med et centralt randomiseringskema gennem et interaktivt web-responsesystem. Randomiseringen var stratificeret efter histologi (ikke-planocellulær vs. planocellulær) og geografi (Europa, Asien vs. resten af verden).  Overkrydsning fra kemoterapi-armen ved progression var tilladt. Forsættelse af cemiplimab i kombination med kemoterapi efter progression for patienter, der var i behandling med cemiplimab i monoterapi, var tilladt.
Effekt af tildeling til intervention	<b>Forbehold</b>	Ublindet studie. Pga. overkrydsning kan det ikke udelukkes, at der var større tendens for patienter i kemoterapi-armen til at krydse over til interventionsarmen, end der ellers ville have været. Der ses også en høj andel af patienter, som tilbagetrækker samtykke vedr. opfølgning.
Manglende data for effektmål	<b>Lav</b>	Effektdata er opgjort både på ITT-populationen og på mITT1-populationen (PD-L1 $\geq$ 50 %), og der foreligger data på de effektmål, der er beskrevet i studieprotokollen. Bivirkningsdata er vurderet i ITT-populationen.
Risiko for bias ved indsamlingen af data	<b>Forbehold</b>	Studiedesign kan have påvirket livskvalitets- og bivirkningsdata, som er rapporteret af patienten, da studiet var ublindat.
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	<b>Lav</b>	OS blev ændret fra sekundært effektmål til primært effektmål undervejs i studiet, og der blev tilføjet ekstra interimanalyser samt udvidet fra at inkludere 300 til 700 patienter.  Der foreligger data på de effektmål, der er beskrevet i studieprotokollen, og der er ingen indikation om selektiv rapportering.
<b>Overordnet risiko for bias</b>	<b>Forbehold</b>	Den overordnede risiko for bias er med forbehold, da studiet var ublindat, og overkrydsning fra kemoterapi-armen samt forsættelse af behandling med cemiplimab i kombination med kemoterapi var tilladt.



**Tabel 18. Vurdering af risiko for bias – Mok et al., 2019, KEYNOTE-042, NCT02220894**

<b>Bias</b>	<b>Risiko for bias</b>	<b>Uddybning</b>
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	<b>Lav</b>	Randomisering foretaget med et interaktivt voice-system og et integreret webbaseret responssystem. Randomiseringen var stratificeret efter geografi (Østasien vs. resten af verden), performance status (ECOG PS 0 vs. 1), histologi (ikke-planocellulær vs. planocellulær) og PD-L1-ekspression ( $\geq 50\%$ vs. 1-49%).
Effekt af tildeling til intervention	<b>Lav</b>	Ublindet studie, men ingen afvigelser i studieplanen som følge heraf.
Manglende data for effektmål	<b>Lav</b>	Data er opgjort på ITT-populationen, og der foreligger data på de effektmål, som er beskrevet i studieprotokollen.
Risiko for bias ved indsamlingen af data	<b>Forbehold</b>	Studiedesign kan have påvirket livskvalitetsdata, som er rapporteret af patienten, da studiet var ublindet.
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	<b>Lav</b>	Der foreligger data på de effektmål, der er beskrevet i studieprotokollen, og der er ingen indikation om selektiv rapportering.
<b>Overordnet risiko for bias</b>	<b>Forbehold</b>	Den overordnede risiko for bias er med forbehold, da studiet var ublindet.



## 7.4 Bilag 4: Grade

**Tabel 19. Grade evidensprofil for EMPOWER-Lung 1 [4], cemiplimab vs. kemoterapi**

Sikkerhedsvurdering							Antal patienter		Effekt		Sikkerhed	Vigtighed
Antal studier	Studie-design	Risiko for bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	Cemiplimab	Kemoterapi	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)		
OS – ikke-planocellulær, PD-L1 ≥ 50 % subpopulation*												
1	RCT	Ingen	Alvorlig <sup>a</sup>	Ingen	Ingen	Ingen	-	-	HR = 0,64 [0,43; 0,96]	-	⊕⊕⊕○ MODERAT	KRITISK
OS – planocellulær, PD-L1 ≥ 50 % subpopulation*												
1	RCT	Ingen	Alvorlig <sup>a</sup>	Ingen	Alvorlig <sup>b</sup>	Ingen	-	-	HR = 0,48 [0,30; 0,77]	-	⊕⊕○○ LAV	KRITISK
Median OS – blandet histologi; PD-L1 ≥ 50 % subpopulation**												
1	RCT	Ingen	Alvorlig <sup>a</sup>	Alvorlig <sup>c</sup>	Ingen	Ingen	Ikke opnået [17,9; NE]	14,2 mdr. [11,2; 17,5]	HR = 0,57 [0,42; 0,77]	-	⊕⊕○○ LAV	KRITISK
12 mdr. OS-rate – blandet histologi; PD-L1 ≥ 50 % subpopulation**												
1	RCT	Ingen	Alvorlig <sup>a</sup>	Alvorlig <sup>c</sup>	Alvorlig <sup>e</sup>	Ingen	72 % [66;78]	54 % [46;61]	-	18 %-point	⊕○○○ MEGET LAV	KRITISK
PFS – ikke-planocellulær, PD-L1 ≥ 50 % subpopulation*												
1	RCT	Ingen	Alvorlig <sup>a</sup>	Ingen	Ingen	Ingen	-	-	HR = 0,48 [0,34;0,67]	-	⊕⊕⊕○ MODERAT	KRITISK
PFS – planocellulær, PD-L1 ≥ 50 % subpopulation*												



Sikkerhedsvurdering							Antal patienter		Effekt			
Antal studier	Studie-design	Risiko for bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	Cemiplimab	Kemoterapi	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)	Sikkerhed	Vigtighed
1	RCT	Ingen	Alvorlig <sup>a</sup>	Ingen	Ingen	Ingen	-	-	HR = 0,60 [0,44; 0,81]	-	⊕⊕⊕○ MODERAT	KRITISK
Median PFS – blandet histologi; PD-L1 ≥ 50 % subpopulation**												
1	RCT	Ingen	Alvorlig <sup>a</sup>	Alvorlig <sup>c</sup>	Ingen	Ingen	8,2 mdr. [6,1; 8,8]	5,7 mdr. [4,5; 6,2]	RR: 0,54 [0,43; 0,68]	3,2 mdr.	⊕⊕○○ LAV	VIGTIG
12 mdr. PFS-rate – blandet histologi; PD-L1 ≥ 50 % subpopulation**												
1	RCT	Ingen	Alvorlig <sup>a</sup>	Alvorlig <sup>c</sup>	Alvorlig <sup>e</sup>	Ingen	41 % [34;48]	7 % [4;12]	-	34,0 %-point	⊕○○○ MEGET LAV	VIGTIG
<b>Kvalitet af den samlede evidens</b> MEGET LAV <sup>d</sup>												

<sup>a</sup> Der er nedgraderet ét niveau, da der kun var ét studie.

<sup>b</sup> Der er nedgraderet ét niveau, da konfidensintervallet inderholder én beslutningsgrænse.

<sup>c</sup> Der er nedgraderet ét niveau, da er opgjort på ITT-populationen fremfor den relevante subpopulation.

<sup>d</sup> Den samlede evidenskvalitet er vurderet ud fra den laveste kvalitet af de kritiske effektmål.

<sup>e</sup> Relativ forskel inkl. konfidensinterval ikke rapporteret

\*Data indgår i en indirekte sammenligning for den relative effektforskel på de to subpopulationer; PD-L1 ≥ 50 % og ikke-planocellulær eller planocellulær.

\*\*Data indgår i en indirekte sammenligning for den absolutte effektforskel på median OS/PFS og OS/PFS-rate på subpopulation af patienter med PD-L1 ≥ 50 %, uanset histologi.



**Tabel 20. Grade evidensprofil for KEYNOTE-024, pembrolizumab vs. kemoterapi**

Sikkerhedsvurdering							Antal patienter		Effekt		Sikkerhed	Vigtighed	
Antal studier	Studie-design	Risiko for bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	Pembrolizumab	Kemoterapi	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)			
OS – ikke-planocellulær subpopulation* [7]													
1	RCT	Ingen	Alvorlig <sup>a</sup>	Ingen	Ingen	Ingen	-	-	HR = 0,58 [0,41; 0,83]	-	⊕⊕⊕○ MODERAT	KRITISK	
OS – planocellulær subpopulation* [7]													
1	RCT	Ingen	Alvorlig <sup>a</sup>	Ingen	Alvorlig <sup>b</sup>	Ingen	-	-	HR = 0,73 [0,38; 1,39]	-	⊕⊕○○ LAV	KRITISK	
Median OS – blandet histologi; ITT-population** [8]													
1	RCT	Ingen	Alvorlig <sup>a</sup>	Alvorlig <sup>c</sup>	Ingen	Ingen	26,3 mdr. [18,3; 40,4]	13,4 mdr. [9,4; 18,3]	HR = 0,62 [0,48; 0,81]	12,9 mdr.	⊕⊕○○ LAV	KRITISK	
12 mdr. OS-rate – blandet histologi; ITT-population** [7]													
1	RCT	Ingen	Alvorlig <sup>a</sup>	Alvorlig <sup>c</sup>	Ingen	Ingen	70,3 % [62,3; 76,9]	54,8 % [46,4; 62,4]	-	15,5 %-point	⊕⊕○○ LAV	KRITISK	
PFS – ikke-planocellulær subpopulation* [5]													
1	RCT	Ingen	Alvorlig <sup>a</sup>	Ingen	Ingen	Ingen	-	-	HR = 0,55 [0,39; 0,76]	-	⊕⊕⊕○ MODERAT	KRITISK	
PFS – planocellulær subpopulation* [5]													
1	RCT	Ingen	Alvorlig <sup>a</sup>	Ingen	Ingen	Ingen	-	-	HR = 0,35 [0,17; 0,71]	-	⊕⊕⊕○ MODERAT	Vigtig	



Sikkerhedsvurdering							Antal patienter		Effekt			
Antal studier	Studie-design	Risiko for bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	Pembrolizumab	Kemoterapi	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)	Sikkerhed	Vigtighed
Median PFS – blandet histologi; ITT-population** [8]												
1	RCT	Ingen	Alvorlig <sup>a</sup>	Alvorlig <sup>c</sup>	Ingen	Ingen	7,7 mdr. [6,1; 10,2]	5,5 mdr. [4,2; 6,2]	HR = 0,50 [0,39; 0,65]	2,2 mdr.	⊕⊕○○ LAV	VIGTIG
36 mdr. PFS-rate – blandet histologi; ITT-population** [8]												
1	RCT	Ingen	Alvorlig <sup>a</sup>	Alvorlig <sup>c</sup>	Ingen	Ingen	22,8 %	4,1 %	HR = 0,50 [0,39; 0,65]	18,7 %-point	⊕⊕○○ LAV	VIGTIG
<b>Kvalitet af den samlede evidens</b> LAV <sup>d</sup>												

<sup>a</sup> Der er nedgraderet ét niveau, da der kun var ét studie.

<sup>b</sup> Der er nedgraderet ét niveau, da konfidensintervallet inderholder én beslutningsgrænse.

<sup>c</sup> Der er nedgraderet ét niveau, da er opgjøret på ITT-populationen fremfor den relevante subpopulation.

<sup>d</sup> Den samlede evidenskvalitet er vurderet ud fra den laveste kvalitet af de kritiske effektmål.

\*Data indgår i en indirekte sammenligning for den relative effektforskel på de to subpopulationer: ikke-planocellulær eller planocellulær.

\*\*Data indgår i en indirekte sammenligning for den absolutte effektforskel på median OS/PFS og OS/PFS-rate på ITT-populationen.



**Tabel 21. Grade evidensprofil for KEYNOTE-042, pembrolizumab vs. kemoterapi**

Sikkerhedsvurdering							Antal patienter		Effekt		Sikkerhed	Vigtighed	
Antal studier	Studie-design	Risiko for bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	Pembrolizumab	Kemoterapi	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)			
OS – ikke-planocellulær, PD-L1 ≥ 50 % subpopulation* [9]													
1	RCT	Ingen	Alvorlig <sup>a</sup>	Ingen	Alvorlig <sup>b</sup>	Ingen	-	-	HR = 0,82 [0,63; 1,07]	-	⊕⊕○○ LAV	KRITISK	
OS – planocellulær, PD-L1 ≥ 50 % subpopulation* [9]													
1	RCT	Ingen	Alvorlig <sup>a</sup>	Ingen	Ingen	Ingen	-	-	HR = 0,53 [0,38; 0,75]	-	⊕⊕⊕○ MODERAT	KRITISK	
Median OS – blandet histologi; PD-L1 ≥ 50 % subpopulation** [12]													
1	RCT	Ingen	Alvorlig <sup>a</sup>	Alvorlig <sup>c</sup>	Ingen	Ingen	20,0 mdr. [15,9; 24,2]	12,2 mdr. [10,4; 14,6]	HR = 0,68 [0,57; 0,82]	7,8 mdr.	⊕⊕○○ LAV	KRITISK	
24 mdr. OS-rate – blandet histologi; PD-L1 ≥ 50 % subpopulation** [9]													
1	RCT	Ingen	Alvorlig <sup>a</sup>	Alvorlig <sup>c</sup>	Ingen	Ingen	45 %	30 %	-	15 %-point	⊕⊕○○ LAV	KRITISK	
Median PFS – blandet histologi; PD-L1 ≥ 50 % subpopulation** [12]													
1	RCT	Ingen	Alvorlig <sup>a</sup>	Alvorlig <sup>c</sup>	Ingen	Ingen	6,5 mdr. [5,9; 8,6]	6,5 mdr. [6,2; 7,6]	HR = 0,85 [0,72; 1,02]	0 mdr.	⊕⊕○○ LAV	VIGTIG	
36 mdr. PFS-rate – blandet histologi; PD-L1 ≥ 50 % subpopulation** [12]													
1	RCT	Ingen	Alvorlig <sup>a</sup>	Alvorlig <sup>c</sup>	Ingen	Ingen	14,5 % [10,5; 19,0]	5,3 % [3,0; 8,7]	HR = 0,85 [0,72; 1,02]	9,2 %-point	⊕⊕○○ LAV	VIGTIG	
Kvalitet af den samlede evidens							LAV <sup>d</sup>						





<sup>a</sup> Der er nedgraderet ét niveau, da der kun var ét studie.

<sup>b</sup> Der er nedgraderet ét niveau, da konfidensintervallet inderholder én beslutningsgrænse.

<sup>c</sup> Der er nedgraderet ét niveau, da er opgjort på ITT-populationen fremfor den relevante subpopulation.

<sup>d</sup> Den samlede evidenskvalitet er vurderet ud fra den laveste kvalitet af de kritiske effektmål.

\*Data indgår i en indirekte sammenligning for den relative effektforskel på de to subpopulationer: PD-L1  $\geq$  50 % og ikke-planocellulær eller planocellulær.

\*\*Data indgår i en indirekte sammenligning for den absolutte effektforskel på median OS/PFS og OS/PFS-rate på subpopulation af patienter med PD-L1  $\geq$  50 %, uanset histologi.