

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

IKKE GÆLDENDE

REIK



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 rækkefølger af de inkluderede lægemidler på baggrund af en redegørelse for evidensen for klinisk effekt og sikkerhed.

Om Medicinrådets lægemiddelrekommandation

Lægemiddelrekommandationen er Medicinrådets prioriterede liste for brugen af lægemidler, når både de kliniske og økonomiske aspekter er sammenvæjet. Medicinrådets lægemiddelrekommandation er udgivet sammen med Medicinrådets behandlingsvejledning.

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 | 23. juni 2021 |
| Ikrafttrædelsesdato | 23. juni 2021 |
| Dokumentnummer | 117640 |
| Versionsnummer | 1.5 |

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

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 23. juni 2021



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

Formål

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

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

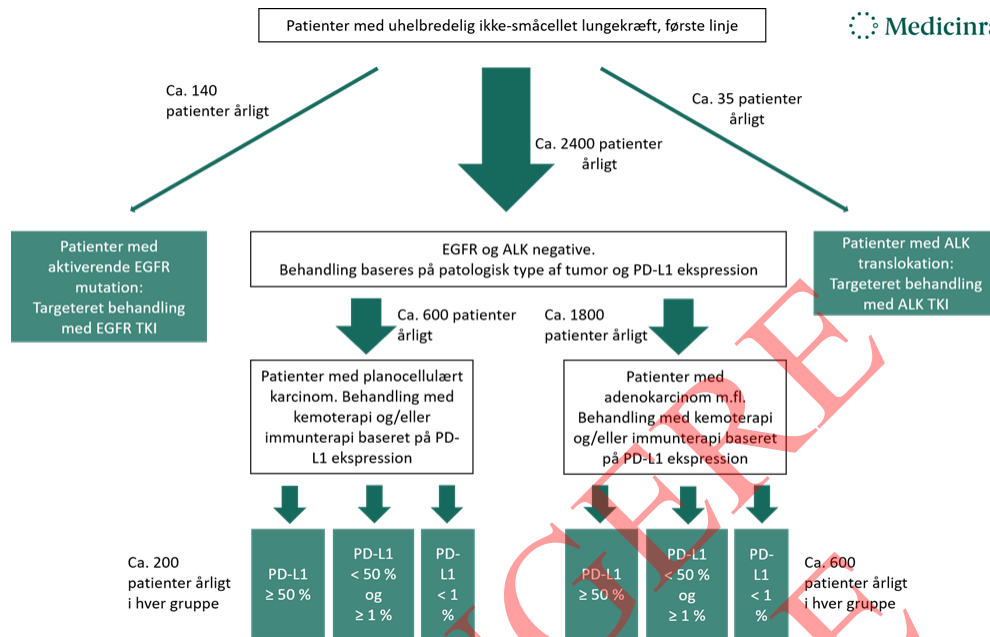
Oversigt over opdeling af patienter

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

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

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

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



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

Tabel 1: Patienter med aktiverende EGFR-mutation

| Anbefaling | Lægemiddel inklusive administration og dosis | Behandlingslængde |
|--|---|--|
| Anvend til minimum 95 % af populationen* | Tagrisso (Orifarm) (osimertinib), oral, 80 mg × 1 dgl. | Til progression eller intolerable bivirkninger |
| 2. valg Angivet i alfabetisk rækkefølge efter handelsnavn** | Erlotinib "Medical Valley" (erlotinib), oral, 150 mg × 1 dgl. Gefitinib Stada (gefitinib), oral, 250 mg × 1 dgl. Afatinib, oral, 40 mg × 1 dgl. | Til progression eller intolerable bivirkninger |

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

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

| Anbefaling | Lægemiddel inklusive administration og dosis | Behandlingslængde |
|--|---|--|
| Anvend til minimum 95 % af populationen* | Alecensa (alectinib), oral, 600 mg x 2 dgl. | Til progression eller intolerable bivirkninger |
| 2. valg | Alunbrig (brigatinib), oral 90 mg x 1 dgl. i 7 dage og derefter 180 mg x 1 dgl. | Til progression eller intolerable bivirkninger |
| 3. valg | Xalkori (crizotinib), oral, 250 mg x 2 dgl. | Til progression eller intolerable bivirkninger |
| 4. valg | Zykadia (ceritinib), oral, 450 mg x 1 dgl. | Til progression eller intolerable bivirkninger |

Table 3: Patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) and PD-L1 expression ≥ 50 %

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

Table 4: Patients with small cell lung cancer (SCLC) and PD-L1 expression ≥ 50 %

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



Table 5: Patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) and PD-L1 expression $\geq 1\%$ and $< 50\%$

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

Table 6: Patients with small cell lung cancer (SCLC) and PD-L1 expression $\geq 1\%$ and $< 50\%$

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

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

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

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

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

Symbolforklaringer

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

Se Medicinrådets anbefaling angående dosering og administrationsfrekvens af pembrolizumab.

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



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

Formål

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

Medicinrådet ønsker med denne behandlingsvejledning at:

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

I dokumentet "Baggrund for behandlingsvejledning" er evidensen for de væsentligste effekter gennemgået systematisk og sammenholdt med en klinisk vurdering.

Dokumentet findes på Medicinrådets hjemmeside.

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

Oversigt over opdeling af patienter

Se ovenstående figur på side 3 af lægemiddelrekommandationen.



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

Tabel 9: Patienter med aktiverende EGFR-mutation

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

Tabel 10: Patienter med ALK-translokation

| Anbefaling | Lægemiddel inklusive administration og dosis | Behandlingslængde |
|--|--|--|
| Anvend til minimum 95 % af populationen* | Alectinib, oral, 600 mg × 2 dgl. Brigatinib, oral 90 mg x 1 dgl. i 7 dage og derefter 180 mg x 1 dgl. | Til progression eller intolerable bivirkninger |
| Overvej | Crizotinib, oral, 250 mg × 2 dgl. | Til progression eller intolerable bivirkninger |
| Anvend ikke rutinemæssigt | Ceritinib, oral, 450 mg × 1 dgl. | Til progression eller intolerable bivirkninger |
| Anvend ikke | | |

**Table 11: Patients with non-plano-cellular NSCLC and PD-L1 expression $\geq 50\%$**

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

Table 12: Patients with plano-cellular NSCLC and PD-L1 expression $\geq 50\%$

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

Table 13: Patients with non-plano-cellular NSCLC and PD-L1 expression $\geq 1\%$ and $< 50\%$

| Anbefaling | Lægemiddel inklusive administration og dosis | Behandlingslængde |
|--|---|---|
| Anvend til minimum 80 % af populationen* | Pembrolizumab # i kombination med kemoterapi ^ | Fire serier pembrolizumab i kombination med pemetrexed og carboplatin eller cisplatin, givet hver 3. uge. Pembrolizumab og pemetrexed eller pembrolizumab monoterapi |



| | | |
|---------------------------|----------------------------|---|
| | | kan fortsættes i op til 35 serier til progression eller intolerable bivirkninger. |
| Overvej | Platinbaseret kemoterapi ^ | 4-6 behandlingsserier og evt. vedligeholdelsesbehandling. |
| Anvend ikke rutinemæssigt | | |
| Anvend ikke | | |

Table 14: Patients with planocellular NSCLC and PD-L1 expression $\geq 1\%$ and $< 50\%$

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

Table 15: Patients with non-planocellular NSCLC and PD-L1 expression $< 1\%$

| Anbefaling | Lægemiddel inklusive administration og dosis | Behandlingslængde. |
|--|--|---|
| Anvend til minimum 80 % af populationen* | Pembrolizumab # i kombination med kemoterapi | Fire serier pembrolizumab i kombination med pemetrexed og carboplatin eller cisplatin, givet hver 3. uge. Pembrolizumab og pemetrexed eller pembrolizumab monoterapi kan fortsættes i op til 35 serier til progression eller intolerable bivirkninger. |



| | | |
|---------------------------|----------------------------|---|
| Overvej | Platinbaseret kemoterapi ^ | 4-6 behandlingsserier og evt. vedligeholdelsesbehandling. |
| Anvend ikke rutinemæssigt | | |
| Anvend ikke | | |

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

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

Symbolforklaringer

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

§ Ikke anbefalet af Medicinrådet.

Se Medicinrådets anbefaling angående dosering og administrationsfrekvens af pembrolizumab.

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



Vægtbaseret versus fast dosering af pembrolizumab

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

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

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

Administrationsfrekvens af pembrolizumab

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

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

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

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

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

Fra evidens til anbefaling

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

For klinisk spørgsmål 6 og 7 har Medicinerådet siden behandlingsvejledningen foretaget revurderinger af pembrolizumab i kombination med kemoterapi, som har ændret kategoriseringerne og anbefalingerne. Her henviser vi til Medicinerådets vurderingsrapporter ([planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression \$\geq 1\%\$ og \$< 50\%\$](#) og [ikke-planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression \$< 1\%\$](#)) og anbefalinger ([planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression \$\geq 1\%\$ og \$< 50\%\$](#) og [ikke-planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression \$< 1\%\$](#)).



Klinisk spørgsmål 1: Patienter med aktiverende EGFR-mutation

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



| | |
|---------------------------------|--|
| | Fagudvalget vurderer, at patienter ældre end 75 år kan behandles med EGFR-TKI |
| Patientværdier og præferencer | Ikke vurderet systematisk |
| Evidensens kvalitet | Meget lav |
| Ressourceforbrug ved anvendelse | Der er ikke taget stilling til ressourceforbrug ved anvendelse, da der kun er et førstevalg. Fagudvalg forventer, at kun et meget lille antal patienter vil blive behandlet med andre EGFR-TKler end osimertinib. Der blev derfor ikke udarbejdet et udvidet sammenligningsgrundlag. |

Klinisk spørgsmål 2: Patienter med ALK-translokation

| | |
|--|---|
| Vægtning af fordele og ulemper mellem lægemidlerne | <p>Fagudvalget vurderer, at der er klinisk betydende forskelle på de vurderede lægemidler til behandling af patienter med ALK-translokation. Baseret på foreliggende data finder fagudvalget, at alectinib er det mest effektive behandlingsvalg. Fagudvalget lægger vægt på, at alectinib rangerer højest på tre ud af fire vigtige effektmål, dvs. at alectinib fremstår som det bedste behandlingsvalg når der ses på effektmålene <i>PFS</i>, <i>CNS-progression</i> samt <i>alvorlige uønskede hændelser grad 3-4</i>.</p> <p>Der foreligger ikke evidens for forskelle på de kritiske effektmål <i>OS</i> og <i>behandlingsophør grundet uønskede hændelser</i>, men fagudvalget vurderer, at de dokumenterede forskelle på vigtige effektmål er så væsentlige, at de nødvendiggør en prioritering mellem lægemidlerne, med alectinib som første valg. Dette bør ses i lyset af, at Medicinrådet vurderede, at alectinib havde en stor klinisk merværdi sammenlignet med crizotinib, Vurderingen var baseret på det samme datagrundlag som det, der indgår i denne behandlingsvejledning.</p> <p>Fagudvalget vurderer, at crizotinib og ceritinib har sammenlignelig effekt, men at ceritinib er forbundet med mere toksicitet. Fagudvalget bemærker, at der er færre målrettede behandlingsmuligheder efter førstelinjebehandling med ceritinib versus crizotinib. Eksempelvis kan patienter behandlet med crizotinib i første linje evt. behandles med brigatinib i anden linje. Dette er ikke en mulighed for patienter, som er behandlet med ceritinib i første linje. Derfor vurderer fagudvalget, at crizotinib er et bedre valg end ceritinib for patienter, hvor alectinib ikke er en mulighed.</p> |
| Andre overvejelser | Fagudvalget vurderer, at patienter med PS > 1 kan behandles med ALK-TKI |



| | |
|---------------------------------|--|
| | Fagudvalget vurderer, at patienter ældre end 75 år kan behandles med ALK-TKI |
| Patientværdier og præferencer | Ikke vurderet systematisk |
| Evidensens kvalitet | Meget lav |
| Ressourceforbrug ved anvendelse | Der er ikke taget stilling til ressourceforbrug ved anvendelse, da der kun er et førstevalg, og ingen ligestillede lægemidler i øvrigt. Der blev derfor ikke udarbejdet et udvidet sammenligningsgrundlag. |

Brigatinib er efter offentliggørelsen af behandlingsvejledningen indplaceret som ligestillet med alectinib, se [Tillæg til behandlingsvejledning vedr. brigatinib til ALK-positiv NSCLC version 1.1 \(medicinraadet.dk\)](#)

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

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



| | |
|--|--|
| | <p>patientgruppe. Medicinrådet anbefalede ikke pembrolizumab i kombination med kemoterapi, på rådsmødet d. 10. april 2019.</p> <p>Der er ikke taget stilling til ressourceforbrug ved anvendelse, da der kun er et førstevalg, og ingen ligestillede lægemidler i øvrigt. Der blev derfor ikke udarbejdet et udvidet sammenligningsgrundlag.</p> |
|--|--|

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

| | |
|--|---|
| Vægtning af fordele og ulemper mellem lægemidlerne | Fagudvalget vurderer, at der er klinisk betydende forskelle på de vurderede lægemidler til behandling af patienter med planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression $\geq 50\%$. Baseret på foreliggende data finder fagudvalget, at pembrolizumab monoterapi er forbundet med færre <i>alvorlige uønskede hændelser</i> . Der er ikke dokumenteret bedre effekt på OS eller PFS ved kombinations-behandlingen. Fagudvalget vurderer, at i fravær af sådan evidens er pembrolizumab monoterapi at foretrække fremfor pembrolizumab i kombination med kemoterapi. Det er biologisk plausibelt, at patienterne tolererer monoterapi bedre. |
| Andre overvejelser | Fagudvalget vurderer, at patienter med PS >1 ikke bør tilbydes behandling med immunterapi, før der foreligger evidens for effekten. Fagudvalget vurderer, at patienter ældre end 75 år kan behandles med immunterapi. |
| Patientværdier og præferencer | Ikke vurderet systematisk |
| Evidensens kvalitet | Meget lav |
| Ressourceforbrug ved anvendelse | Fagudvalget har tidligere vurderet, at pembrolizumab i kombination med kemoterapi havde en ikkedokumenterbar merværdi sammenlignet med kemoterapi til denne patientgruppe. Medicinrådet anbefalede ikke pembrolizumab i kombination med kemoterapi, på rådsmødet d. 28. august 2019. Der er ikke taget stilling til ressourceforbrug ved anvendelse, da der kun er et førstevalg, og ingen ligestillede lægemidler i øvrigt. Der blev derfor ikke udarbejdet et udvidet sammenligningsgrundlag. |

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

| | |
|--|--|
| Vægtning af fordele og ulemper mellem lægemidlerne | Fagudvalget vurderer, at der er klinisk betydende forskelle på de vurderede lægemidler til behandling af patienter med ikke-planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression $\geq 1\%$ og $< 50\%$, hvor |
|--|--|



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

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

Evidens til anbefalingsboksen nedenfor er ikke retvisende, da pembrolizumab i kombination med kemoterapi blev revurderet på baggrund af nye data og siden anbefalet af Medicinrådet i januar 2021. Vurderingen kan læses [her](#).

| | |
|--|---|
| Vægtning af fordele og ulemper mellem lægemidlerne | <p>Fagudvalget vurderer, at der ikke er klinisk betydende forskelle på de vurderede lægemidler til behandling af patienter med planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression $\geq 1\%$ og $< 50\%$.</p> <p>Fagudvalget vurderer, at pembrolizumab kombinationsbehandling har bedre effekt på det kritiske effektmål OS, men gør opmærksom på, at data har en meget kort median opfølgningstid (7,8 måneder), hvilket medfører stor usikkerhed i vurderingen af OS.</p> <p>Pembrolizumab kombinationsbehandling var dårligere end kemoterapi på det kritiske effektmål <i>behandlingsophør grundet uønskede hændelser</i>, og der var ingen forskelle på de vigtige effektmål <i>alvorlige uønskede hændelser</i> og <i>livskvalitet</i>.</p> |
|--|---|



| | |
|---------------------------------|---|
| Andre overvejelser | |
| Patientværdier og præferencer | Ikke vurderet systematisk |
| Evidensens kvalitet | Lav |
| Ressourceforbrug ved anvendelse | <p>Fagudvalget har tidligere vurderet, at pembrolizumab i kombination med kemoterapi havde en ingen klinisk merværdi sammenlignet med kemoterapi til denne patientgruppe. Medicinrådet anbefalede ikke pembrolizumab i kombination med kemoterapi på rådsmødet d. 28. august 2019.</p> <p>Der er ikke taget stilling til ressourceforbrug ved anvendelse, da der kun er et førstevalg og ingen ligestillede lægemidler, som kan indgå i en lægemiddelrekommandation. Der blev derfor ikke udarbejdet et udvidet sammenligningsgrundlag.</p> |

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

Evidens til anbefalingsboksen nedenfor er ikke retvisende, da pembrolizumab i kombination med kemoterapi blev revurderet på baggrund af nye data og siden anbefalet af Medicinrådet i oktober 2020. Vurderingen kan læses [her](#).

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



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

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

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

Klinisk spørgsmål 9: Vægtbaseret versus fast dosering af pembrolizumab

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



| | |
|---------------------------------|--|
| | andre lægemidler. Dette gælder, uanset hvilken type dosering indikationen angiver. |
| Andre overvejelser | |
| Patientværdier og præferencer | Ikke vurderet systematisk |
| Evidensens kvalitet | Meget lav |
| Ressourceforbrug ved anvendelse | Der er ikke taget stilling til ressourceforbrug. Behandlingsforløbene for vægtbaseret og fast dosering af pembrolizumab er ens, og forskelle i omkostninger vil udelukkende være relateret til lægemiddelprisen. |

Klinisk spørgsmål 10: Pembrolizumab administrationsfrekvens

| | |
|--|---|
| Vægtning af fordele og ulemper mellem lægemidlerne | Fagudvalget vurderer, at der på det foreliggende datagrundlag ikke er fundet klinisk betydende forskelle på pembrolizumab administreret hver 3. og hver 6. uge. Medicinerådet vurderer, at denne konklusion kan overføres til alle kliniske spørgsmål i denne behandlingsvejledning, der omhandler behandling med pembrolizumab som monoterapi. For kombinationsbehandling med kemoterapi anbefaler fagudvalget og Medicinerådet, at pembrolizumab bør gives sammen med kemoterapi hver 3. uge. |
| Andre overvejelser | |
| Patientværdier og præferencer | Ikke vurderet systematisk |
| Evidensens kvalitet | Meget lav |
| Ressourceforbrug ved anvendelse | Der er ikke taget stilling til ressourceforbrug. Behandlingsforløbene for vægtbaseret og fast dosering af pembrolizumab er ens, og forskelle i omkostninger vil udelukkende være relateret til lægemiddelprisen. |



Øvrige forhold

Start, skift, monitorering samt seponering af behandling

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

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

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

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

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



Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Se Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende førstelinjebehandling af
uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft.

IKKE LÆNGERE
GÆLDENDE



Versionslog

| Versionslog | | |
|-------------|------------------|--|
| Version | Dato | Ændring |
| 1.5 | 23. juni 2021 | Lægemiddelrekommandationen er opdateret på baggrund af Medicinrådets anbefaling af brigatinib som førstelinjebehandling til ALK-positiv ikke-småcellet lungekræft og tillægget til Medicinrådets behandlingsvejledning, version 1.1, der blev offentliggjort den 31. maj 2021. Brigatinib er nu 2. valg til ALK-positiv ikke-småcellet lungekræft. |
| 1.4 | 24. februar 2021 | Lægemiddelrekommandationen er opdateret som følge af Medicinrådets anbefalinger vedr. pembrolizumab i kombination med kemoterapi. Pembrolizumab i kombination med kemoterapi erstatter platinbaseret kemoterapi som 1. valg til patienter med planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression $\geq 1\%$ og $< 50\%$ (tabel 6) og patienter med ikke-planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression $< 1\%$ (tabel 7). Tilsvarende er tabel 14 og 15 opdateret. |
| 1.3 | 26. august 2020 | Handelsnavne for EGFR-hæmmere er ændret på baggrund af et nyt udbud fra Amgros. |
| 1.2 | 10. februar 2020 | Medicinrådet har i protokollen tilføjet et klinisk spørgsmål 10 angående administrationsfrekvens af pembrolizumab. Medicinrådets baggrund for behandlingsvejledning og lægemiddelrekommandationen er blevet tilrettet herefter. |
| 1.1 | 5. november 2019 | For patienter med ikke-planocellulære tumorer er det præciseret, at platinbaseret kemoterapi omfatter evt. vedligeholdelsesbehandling. |
| 1.0 | 23. oktober 2019 | Godkendt af Medicinrådet. |

IKKE LÆNGERE
GÆLDENDE

Medicinrådets sekretariat

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

+ 45 70 10 36 00

medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk