Medicinrådet

Tillæg til Medicinrådets evidensgennemgang vedrørende lægemidler til førstelinje-behandling af uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft

Direkte indplacering af tislelizumab i kombination med kemoterapi til behandling af patienter med planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression ≥ 1 % og < 50 %

Tillæg

Version 1.0

Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner. Når behandlingsvejledningerne bliver udarbejdet, er rollefordelingen mellem de tre enheder følgende:

- *Rådet* beslutter, hvilke behandlingsvejledninger der skal udarbejdes eller opdateres, og godkender de endelige dokumenter.
- *Sekretariatet* er overordnet projekt- og metodeansvarlige, faciliterer fagudvalgets arbejde og udarbejder udkast til dokumenterne.
- *Fagudvalgene* bidrager med specifik viden om sygdom og behandling inden for deres fagområde og samarbejder med sekretariatet om udkast til behandlingsvejledninger inden for et sygdomsområde.

Om Medicinrådets behandlingsvejledninger og tillæg

Formålet med Medicinrådets behandlingsvejledninger er at vurdere, hvilke lægemidler der ud fra en samlet klinisk og økonomisk betragtning er mest hensigtsmæssige at behandle patienter med inden for et sygdomsområde.

Behandlingsvejledningen indeholder Medicinrådets kliniske vurdering af de lægemidler, der kan sammenlignes, inden for et sygdomsområde.

Medicinrådets behandlingsvejledning inkluderer følgende dokumenter: protokol, evidensgennemgang og opsummering. På baggrund af behandlingsvejledningen kan Medicinrådet udarbejde en evt. omkostningsanalyse og lægemiddelrekommandation.

Dette dokument er et *tillæg til evidensgennemgangen* i form af en direkte indplacering af et nyt lægemiddel i behandlingsvejledningen.

For yderligere information se *Metodevejledning for Medicinrådets vurdering af flere lægemidler inden for samme sygdomsområde*. Du finder denne på Medicinrådets hjemmeside.

Dokumentoplysninger	
Godkendelsesdato	19. november 2025
Ikrafttrædelsesdato	19. november 2025
Dokumentnummer	225983
Versionsnummer	1.0

Sagsoplysninger	
Lægemiddel	Tislelizumab (Tevimbra)
Indikation	Tevimbra i kombination med carboplatin og enten paclitaxel eller nab-paclitaxel er indiceret til førstelinjebehandling af voksne patienter med planocellulær NSCLC, som har lokalt fremskreden NSCLC og ikke er kandidater til kirurgisk resektion eller platinbaseret kemoradioterapi, eller som har metastatisk NSCLC.
Lægemiddelfirma	BeOne Medicines
ATC-kode	LO1FF09

Sagsbehandling	
Anmodning modtaget fra ansøger	19. december 2024
Fyldestgørende ansøgning modtaget (dag 0)	30. juli 2025
Udkast til tillægget sendt til Amgros og virksomheden	10. oktober 2025
Rådets godkendelse af tillæg	19. november 2025
Sagsbehandlingstid (opgjort i arbejdsdage)	16 uger (80 arbejdsdage)
Fagudvalg	Fagudvalget vedr. lungekræft

Indholdsfortegnelse

Begreber og forkortelser **4**

1. Baggrund **6**
1.1 Tislelizumab i kombination med kemoterapi 7

2. Metode **8**

3. Resultater **8**
3.1 Studie og populationskarakteristik 8
3.1.1 RATIONALE-307 10
3.1.2 KEYNOTE-407 11
3.2 Databehandling og analyse 13
3.3 Klinisk spørgsmål 6: Resultater pr. effektmål 15
3.3.1 Præsentation af resultater for samlet overlevelse (kritisk) 15
3.3.1 Præsentation af resultater for progressionsfri overlevelse (PFS) (vigtig) 17
3.3.1 Præsentation af resultater for helbredsrelateret livskvalitet (vigtig) 19
3.3.2 Præsentation af resultater for alvorlige uønskede hændelser af grad >3 (vigtig) 21
3.3.1 Præsentation af resultater for behandlingsophør grundet uønskede hændelser (kritisk) 25
3.3.1 Risiko for bias 27

4. Medicinrådets kliniske vurdering af lægemidler **27**

5. Referencer **29**

6. Sammensætning af fagudvalg **31**

7. Versionslog **32**

8. Bilag **33**
8.1 Sammenligning af baselinekarakteristika for ITT-populationen i hhv. RATIONALE-307 og KEYNOTE-407 33
8.2 Kaplan Meier-plots for PFS i RATIONALE-307 og KEYNOTE-407 35
8.3 Gennemsnitlig ændring fra baseline i QLQ-C30 skalascore i RATIONALE-307 og KEYNOTE-407 37
8.4 Uønskede hændelser i RATIONALE-307 og KEYNOTE-407 38
8.5 Risiko for bias 40

Begreber og forkortelser

ARR:	Absolut risikoreduktion
BICR:	*Blinded Independent Central Review*
CI:	Konfidensinterval (*Confidence interval*)
DOR:	Responsvarighed (*Duration of Response*)
ECOG:	*Eastern Cooperative Oncology Group*
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (*European Medicines Agency)*
EORTC:	*European Organization for Research and Treatment of Cancer*
GHS:	*Global Health Status*
HR:	*Hazard ratio*
HRQoL:	Helbredsrelateret livskvalitet (*Health Related Quality of Life*)
INV:	Investigator
IRC:	*Independent Review Committee*
IRC:	Uafhængig vurderingskomité (*Independent Review Committee*)
ITT:	*Intention-to-treat*
NSCLC:	Ikke-småcellet lungekræft (*Non-Small Cell Lung Cancer*)
ORR:	Samlet responsrate (*Overall Response Rate*)
OS:	Samlet overlevelse (*Overall Survival*)
PD-1:	Programmed Death-1
PD-L1:	Programmed Death-Ligand 1
PFS:	Progressionsfri overlevelse (*Progression-Free Survival*)
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (*Population, Intervention, Comparator and Outcome)*
QLQ-C30:	*Quality of Life Questionnaire-Core 30*
QLQ-LC13:	*Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer Module 13*
QoL:	Livskvalitet *(Quality of Life)*
RCT:	Randomiseret kontrolleret studie *(Randomised Controlled Trial)*

RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

RR: Relativ risiko

TC: Tumorcelle

TPS: *Tumor Proportion Score*

©Medicinrådet, 2025
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 20. november 2025

1. Baggrund

Dette tillæg er udarbejdet som følge af BeOne Medicines' ansøgning vedr. vurdering af tislelizumab i komb. med carboplatin og enten paclitaxel eller nab-paclitaxel til patienter med planocellulær ikke-småcellet lungekræft (NSCLC) og PD-L1-ekspression ≥ 1 % og < 50 %. Medicinrådet har foretaget vurderingen vha. en direkte indplacering af tislelizumab i komb. med carboplatin og enten paclitaxel eller nab-paclitaxel i Medicinrådets behandlingsvejledning vedr. lægemidler til førstelinjebehandling af uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft.

Tislelizumab i komb. med kemoterapi vil blive sammenlignet med:

- Pembrolizumab i komb. med carboplatin og enten paclitaxel eller nab-paclitaxel til patienter med planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression ≥ 1 % og < 50 %.

Det kliniske spørgsmål i tillægget her relaterer sig til klinisk spørgsmål nr. 6 i Medicinrådets behandlingsvejledning: Er der klinisk betydende forskelle på lægemidler til behandling af patienter med planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression ≥ 1 % og < 50 %? [1].

Medicinrådet har tidligere vurderet, at pembrolizumab og cemiplimab – begge i komb. med kemoterapi - er klinisk ligeværdige og kan ligestilles som førstelinjebehandling af patienter med planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression ≥ 1 % og < 50 %. På baggrund heraf vurderer Medicinrådet, at det er tilstrækkeligt at sammenligne med én af disse behandlinger. Derfor fokuserer dette tillæg alene på, hvorvidt tislelizumab i komb. med kemoterapi kan sidestilles med pembrolizumab i komb. med kemoterapi for samme patientgruppe.

Vurderingen omfatter nedenstående population, intervention, komparator og effektmål.

Population
Voksne patienter med planocellulær NSCLC, som har lokalt avanceret NSCLC og ikke er kandidater til kirurgisk resektion eller platinbaseret kemoradioterapi, eller patienter med metastatisk NSCLC. Patienter har PD-L1-ekspression ≥ 1 % og < 50 %.

Intervention
Tislelizumab i komb. med carboplatin og enten paclitaxel eller nab-paclitaxel.

Komparator
Pembrolizumab i komb. med carboplatin og enten paclitaxel eller nab-paclitaxel.

Effektmål
De valgte effektmål fremgår af Tabel 1 og er beskrevet i detaljer i protokollen.

Tabel 1. Oversigt over valgte effektmål [2]

Effektmål	Vigtighed	Mindste klinisk relevante forskelle (absolutte værdier)
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
Progressionsfri overlevelse (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
Alvorlige uønskede hændelser grad 3-4 (SAE's)	Vigtig	5 % ARR *og* Kvalitativ sammenligning af bivirkningsprofiler
Behandlingsophør grundet uønskede hændelser	Kritisk	5 % ARR

1.1 Tislelizumab i kombination med kemoterapi

Tislelizumab (Tevimbra) i komb. med carboplatin og enten paclitaxel eller nab-paclitaxel blev den 8. juli 2024 godkendt af Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) til førstelinjebehandling af voksne patienter med planocellulær NSCLC. Godkendelsen gælder patienter med lokalt fremskreden sygdom, som ikke er kandidater til kirurgisk resektion eller platinbaseret kemoradioterapi, samt patienter med metastatisk NSCLC. Data fra RATIONALE-307 ligger til grund for godkendelsen [3]. Ansøger søger kun direkte indplacering af tislelizumab i komb. med kemoterapi til en subgruppe af indikationen – patienter med PD-L1-ekspression ≥ 1 % og < 50 %.

Tislelizumab er et humaniseret monoklonalt antistof af typen IgG4, der binder til liganden PD-L1, som kræftcellerne udtrykker på overfladen [3]. Herved blokeres interaktionen mellem PD-L1 og receptorerne Programmed Death-1 (PD-1) og Programmed Death-2 (PD-2), som immuncellerne udtrykker [3]. På denne måde ophæves PD-1-medieret hæmning af immunsystemets T-celler, hvilket fremmer kroppens antitumor-immunrespons. Tislelizumab er en immun checkpoint hæmmer (PD-L1-hæmmer).

Tislelizumab administreres intravenøst (i.v.) i maksimalt 2 år eller indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet [3]. Behandlingen gives hver 3. uge i en dosis på 200 mg i komb. med carboplatin (AUC 5 I.V. på dag 1 hver 3. uge) og enten paclitaxel (175 mg/m^2 I.V. på dag 1 hver 3. uge) eller nab-paclitaxel (100 mg/m^2 I.V. på dag 1, 8 og 15) [3]. Kemoterapi gives i maksimalt fire serier.

EMA har godkendt tislelizumab til andre indikationer (se evt. produktresumé: Tevimbra | European Medicines Agency (EMA)). Af de godkendte indikationer har Medicinrådet vurderet tislelizumab i komb. med platinbaseret kemoterapi som førstelinjebehandling af voksne patienter med inoperabelt, lokalt avanceret eller metastatisk planocellulær karcinom i spiserøret (OSCC), hvis tumorer udtrykker PD-L1 med en tumorareal-positivitets (TAP) score ≥ 5 %. Denne indikation blev af Medicinrådet anbefalet d. 18. juni 2025 [4].

2. Metode

BeOne Medicines har indsendt dokumentation i form af en litteratursøgning og en indirekte sammenligning af lægemidlernes effekt og sikkerhed, der besvarer det kliniske spørgsmål. Medicinrådet vurderer, at dokumentationen er udarbejdet i overensstemmelse med Medicinrådets metoder og derfor kan danne grundlag for dette tillæg til behandlingsvejledningen.

3. Resultater

3.1 Studie og populationskarakteristik

Ansøger har udført en systematisk litteratursøgning, som resulterede i inklusion af fire relevante publikationer fra to kliniske studier. En oversigt over de inkluderende studier og relaterede publikationer kan ses i Tabel 2.

Tabel 2. Oversigt over studier og publikationer

Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Relevante effektmål	Anvendelse
RATIONALE-307 [NCT03594747] Wang et al. (2021) [5] Wang et al. (2024) [6] *Data on file* fra BeOne Medicines	Voksne patienter med ubehandlet, histologisk bekræftet, lokalt fremskreden eller metastatisk planocellulær ikke-småcellet lungekræft med ECOG-PS ≥1.	Tislelizumab + kemoterapi (carboplatin + (nab-)paclitaxel)	Kemoterapi (carboplatin + paclitaxel)	• PFS målt ved IRC (RECIST v1.1) • OS • PFS målt ved INV • PFS målt ved IRC baseret på PD-L1-ekspression • Livskvalitet målt ved EORTC QLQ-LC13 og EORTC QLQ-C30, • Uønskede hændelser	Klinisk spørgsmål nr. 6
KEYNOTE-407 [NCT02775435] Paz-Ares et al. (2020) [7] Novello et al. (2023) [8]	Voksne patienter med ubehandlet, histologisk eller cytologisk verificeret diagnose af stadium IV planocellulær ikke-småcellet lungekræft.	Pembrolizumab + kemoterapi (carboplatin + (nab-)paclitaxel)	Placebo + kemoterapi (carboplatin + (nab-)paclitaxel)	• PFS målt ved BICR (RECIST v1.1) • OS • Livskvalitet målt ved EORTC QLQ-LC13, EORTC QLQ-C30 og EQ-5D-3L • Uønskede hændelser • Behandlingsophør pga. uønskede hændelser	Klinisk spørgsmål nr. 6

3.1.1 RATIONALE-307

RATIONALE-307 er et open-label, multicenter, randomiseret fase III-studie, der havde til formål at undersøge effekt og sikkerhed af tislelizumab i komb. med kemoterapi sammenlignet med kemoterapi alene som førstelinjebehandling ved avanceret eller metastatisk planocellulær NSCLC [9].

Studiet havde 360 deltagere, hvoraf 91 havde en PD-L1-ekspression ≥ 1 % og < 50 %. PD-L1- ekspression blev vurderet ud fra tumorcelle (TC) PD-L1-score, som kategoriserer patienter i ≤1 %, 1–49 % og ≥50 % PD-L1-positive tumorceller. Deltagerne blev randomiseret (1:1:1) i følgende tre studiearme:

- Arm A: Tislelizumab i komb. med carboplatin og paclitaxel (n = 30)
- Arm B: Tislelizumab i komb. med carboplatin og nab-paclitaxel (n = 30)
- Arm C: Carboplatin og paclitaxel (n = 31) [9]

Arm A og B var interventionsarme, mens arm C var komparatorarmen. Ved sygdomsprogression havde patienterne i komparatorarmen mulighed for at få tislelizumab alene [9].

Studiet inkluderede voksne patienter (18–75 år) med avanceret eller metastatisk ikke-småcellet lungekræft (NSCLC) af typen planocellulært karcinom, diagnosticeret af patolog eller kliniker [9]. Alle patienter skulle have en ECOG performance status på ≤1, en forventet restlevetid på mindst 12 uger og mindst én målbar læsion i henhold til RECIST v1.1 [9]. Patienterne var behandlingsnaive i forhold til lokalt avanceret eller metastatisk sygdom og skulle have tilstrækkelig organfunktion [9]. Patienter med NSCLC med kendte EGFR-mutationer eller ALK-translokationer, tidligere systemisk kræftbehandling, behandling rettet mod PD-1/PD-L1 eller EGFR-/ALK-hæmmere blev ekskluderet [9]. Ligeledes blev patienter med interstitiel lungesygdom, betydende perikardieansamling, ubehandlet eller ukontrolleret hjernemetastase, alvorlige infektioner eller aktiv leptomeningeal sygdom ikke inkluderet [9].

I studiet var der tre datacut ved hhv. 6. december 2019 (median opfølgningstid: 8,6 måneder), 30. september 2020 (median opfølgningstid: 18,7 måneder) og 28. april 2023 (median opfølgningstid: 44,8 måneder). Effekt- og sikkerhedsanalyser i denne vurdering baseres på data fra datacut d. 30. september 2020, da data fra seneste datacut endnu ikke er offentlig tilgængeligt.

Studiets primære endepunkt var PFS vurderet af Independent Review Committee (IRC) i henhold til RECIST (v1.1) eller død [9]. Sekundære endepunkter omfattede OS og PFS vurderet af investigator (INV), helbredsrelateret livskvalitet vurderet med EORTC QLQ-LC13 og EORTC QLQ-C30 samt sikkerhed [9]. Derudover var der IRC- og INV-vurderet ORR og DOR [9], men disse er ikke inkluderet i denne vurdering, da det ikke indgår som effektmål i behandlingsvejledningen.

Alle effektanalyser blev vurderet i *intention-to-treat*-populationen, men i denne vurdering blev effektanalyser vurderet for subgruppen med PD-L1 ekspression ≥ 1 % og < 50 %. Sikkerhedsanalyser blev udført for alle patienter i studiet, der havde modtaget mindst én dosis tislelizumab og/eller kemoterapi.

Ved datacut d. 30. september 2020 modtog 35,8 % i arm A, 35,3 % i arm B samt 66,1 % i arm C efterfølgende kræftbehandling. I arm C fik 61,2 % af immunterapi som efterfølgende behandling, og mere specifikt krydsede 56,2 % af patienter i arm C over til tislelizumab efter sygdomsprogression.

Da baselinekarakteristika for subgruppen af patienter med PD-L1-ekspression ≥1 % og <50 % er fortrolige, præsenteres det kun for ITT-populationen (bilag 8.1). Subgruppen adskiller sig ikke væsentligt fra ITT-populationen, bortset fra en lavere andel af aldrig-rygere. Omkring en fjerdedel af patienterne i ITT-populationen havde en PD-L1-ekspression ≥1 % og <50 % [5]. Alle de inkluderede patienter kom fra Asien, og størstedelen var mænd (arm A: 89,2 %; arm B: 94,1 %; arm C: 91,7 %) [5]. Medianalderen i armene gik fra 60 til 63 år [5]. Størstedelen af patienterne var nuværende eller tidligere rygere, med den højeste andel i arm B (89,9 %) sammenlignet med arm A (80,0 %) og arm C (81,0 %) [5]. De fleste patienter havde en performance status på 1 [5]. Denne andel var størst i arm B (81,5 %) sammenlignet med 74,2 % i arm A og 73,6 % i arm C [5]. Tumorstadie var næsten ensartet fordelt mellem armene, hvor cirka en tredjedel af patienterne havde stadie IIIB, mens omkring to tredjedele havde stadie IV [5]. Fjernmetastaser var hyppigst lokaliseret til knogler (arm A: 20,0 %; arm B: 13,4 %; arm C: 17,4 %) og dernæst lever (arm A: 12,5 %; arm B: 12,6 %; arm C: 11,6 %) samt hjerne (arm A: 1,7 %; arm B: 2,5 %; arm C: 0,8 %) [5].

3.1.2 KEYNOTE-407

KEYNOTE-407 er et dobbeltblindet, randomiseret fase III-studier, der havde til formål at undersøge effekt og sikkerhed af pembrolizumab i komb. med kemoterapi sammenlignet med kemoterapi alene som førstelinjebehandling af metastatisk planocellulært NSCLC [10].

Studiet havde 559 deltagere, hvoraf 207 havde en PD-L1-ekspression ≥ 1 % og < 50 %. PD-L1-ekspression blev vurderet ud fra tumor proportion score (TPS), som angiver andelen af levedygtige tumorceller, der udviser delvis eller fuldstændig PD-L1-farvning. Deltagerne blev randomiseret (1:1) af følgende to studiearme:

- Arm A: Pembrolizumab i komb. med carboplatin og enten paclitaxel eller nab-paclitaxel (n = 103)
- Arm B: Placebo i komb. med carboplatin og enten paclitaxel eller nab-paclitaxel (n = 104) [10]

Ved sygdomsprogression havde patienterne i komparatorarmen mulighed for at få pembrolizumab alene [10].

Studiet omfattede voksne patienter (≥ 18 år) med histologisk eller cytologisk bekræftet stadium IV planocellulært NSCLC, målbar sygdom ifølge RECIST v1.1 og uden tidligere systemisk behandling for metastatisk sygdom [10]. Patienterne skulle have ECOG performance status 0–1, tilstrækkelig organfunktion, en forventet levetid på mindst 3 måneder og have afgivet tumorvæv til vurdering af PD-L1-status [10]. Patienter blev ekskluderet, hvis de havde ikke-planocellulært NSCLC, tidligere systemisk kemoterapi, større kirurgi inden for 3 uger, nylig eller omfattende strålebehandling til lungen, aktiv CNS-metastase, carcinomatøs meningitis, perifer neuropati grad ≥2, interstitiel lungesygdom eller tidligere pneumonitis [10]. Ligeledes blev patienter udelukket ved tidligere malignitet, aktiv autoimmun sygdom, behov for langtidssteroidbehandling eller tidligere behandling rettet mod PD-1/PD-L1/PD-L2 [10].

I studiet var der fire datacut efter en median opfølgningstid på hhv. 7,8 måneder (datacut: ikke oplyst), 14,3 måneder (datacut: 9. maj 2019), 40,1 måneder (datacut: ikke oplyst) og 56,9 måneder (datacut: 23. februar 2022). Effekt- og sikkerhedsanalyser i denne vurdering baseres på data fra datacut d. 23. februar 2022.

Studiets primære endepunkter var PFS vurderet af Blinded Independent Central Review (BICR) i henhold til RECIST (v1.1) og OS [10]. Sekundære endepunkter omfattede helbredsrelateret livskvalitet vurderet med EORTC QLQ-LC13 og EORTC QLQ-C30 samt sikkerhed [10]. Derudover var der ORR og DOR [10], som var vurderet i henhold til RECIST (v1.1), men disse er ikke inkluderet i denne vurdering, da det ikke indgår som effektmål i behandlingsvejledningen.

Alle effektanalyser blev vurderet i intention-to-treat-populationen, men i denne vurdering blev effektanalyser vurderet i subgruppen med PD-L1 ekspression ≥ 1 % og < 50 %. Sikkerhedsanalyser blev for alle patienter i studiet, der havde modtaget mindst én dosis tislelizumab og/eller kemoterapi.

I ITT-populationen modtog 39,2 % af patienter i pembrolizumabarmen og 61,4 % i komparatorarmen efterfølgende kræftbehandling ved datacut d. 23. februar 2022. I komparatorarmen fik 51,1 % af immunterapi, herunder anti–PD-(L)1 terapi, som efterfølgende behandling, og mere specifikt krydsede 41,8 % af patienter i komparatorarmen over til pembrolizumab efter sygdomsprogression.

Der kan ikke fremvises baselinekarakteriska for subgruppen med PD-L1 ekspression ≥ 1 % og < 50 % i KEYNOTE-407. I bilag 8.1 sammenlignes baselinekarakteristika for ITT-populationen i RATIONALE-307 og KEYNOTE-407. Mere end en tredjedel af patienterne i ITT-populationen havde en PD-L1-ekspression ≥1 % og <50 % [7]. Knap hver femte patient kom fra Østasien, mens de resterende patienter var fra øvrige regioner [7]. Størstedelen var mænd (arm A: 79,1 %; arm B: 83,6 %), og medianalderen i begge arme var 65 år [7]. Langt størstedelen af patienterne var nuværende eller tidligere rygere (arm A: 92,1 %; arm B: 93,2 %) [7]. De fleste patienter havde en performance status på 1, med den største andel patienter i arm A (73,7 %) sammenlignet med B (68,0 %) [7]. Alle patienter i studiet havde tumorstadie IV [7]. En mindre andel patienter havde fjernmetastaser i hjernen (arm A: 7,2 %; arm B: 8,5 %) [7]. Størstedelen af patienter fik paclitaxel (arm A: 60,8 %; arm B: 59,4 %), mens resten fik nab-paclitaxel [7].

3.2 Databehandling og analyse

Medicinrådets vurdering af tislelizumab i komb. med kemoterapi til behandling af patienter med planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression ≥ 1 % og < 50 % er baseret på en indirekte sammenligning af tislelizumab i komb. med kemoterapi i RATIONALE-307 og pembrolizumab i komb. med kemoterapi i KEYNOTE-407.

Begge studier inkluderede voksne patienter med bekræftet planocellulært NSCLC til førstelinjebehandling. Patienterne havde målbar sygdom i henhold til RECIST v1.1 og en ECOG performance status på 0–1. Tumorvævsprøver var påkrævet ved inklusion til vurdering af PD-L1-status. Alder og andelen af rygere var sammenlignelige på tværs af studierne, med en medianalder på 60–65 år og 80–93 % som nuværende eller tidligere rygere, hvilket udgjorde hovedparten af populationerne. Effektresultater er rapporteret for patienter med PD-L1 ekspression ≥ 1 % og < 50 %, mens baselinekarakteristika og sikkerhedsdata er rapporteret for hele populationen. Baselinekarakteristika for den relevante subpopulation af patienter med PD-L1 ekspression ≥ 1 % og < 50 % kan ikke sammenlignes direkte mellem studierne, da der for KEYNOTE-407 kun foreligger baselinekarakteristika for ITT-populationen. Derfor sammenlignes baselinekarakteristika for studiernes ITT-populationer (bilag 8.1). ITT-populationerne adskiller sig på følgende punkter:

- Stikprøvestørrelse: KEYNOTE-407 havde en større population (ITT: 558; PD-L1 1–49 %: 207) sammenlignet med RATIONALE-307 (ITT: 360; PD-L1 1–49 %: 91) svarende til ca. 37 % vs. ca. 25 %. Forskellen kan potentielt medføre, at der ikke er tilstrækkelig statistisk styrke til at belyse relevante effekt- og sikkerhedsdata for subgruppen. I Danmark forventes der at være en større andel patienter med PD-L1 ekspression > 1 % og < 50 %.
- PD-L1-score: RATIONALE-307 anvendte en tumorcelle (TC) PD-L1-score (<1 %, 1–49 %, ≥50 %), mens KEYNOTE-407 anvendte tumor proportion score (TPS) (<1 %, 1–49 %, ≥50 %). TPS er mest udbredt i dansk klinisk praksis, men det vurderes, at der er høj konkordans mellem TPS og TC [11].
- Cross-over: Begge studier tillod cross-over fra komparator- til interventionsarmen ved sygdomsprogression. Dette resulterede i, at 56,2 % af patienterne i komparatorarmen i RATIONALE-307 og 41,8 % i KEYNOTE-407 krydsede over. I KEYNOTE-407 blev der foretaget statistisk justering for cross-over, hvilket ikke blev rapporteret i RATIONALE-307. Manglende justering kan reducere den observerede forskel mellem behandlingsarmene og medføre en skævhed mod nul-effekt, hvilket bør inddrages ved fortolkning af resultaterne.
- Opfølgningsvarighed: KEYNOTE-407 inkluderer en 5-års analyse (median opfølgning 56,9 mdr.), mens RATIONALE-307 har en maksimal opfølgning på 44,8 måneder (ca. 3 år og 9 måneder).
- Blinding: RATIONALE-307 var et open-label studie, mens KEYNOTE-407 var dobbeltblindet. Selvom de primære effektmål er objektive, kan bivirkningsrapporteringen dog godt være påvirket heraf.

- Køn: Andelen af mænd var høj i begge studier, men varierede fra 79,1 % (RATIONALE-307) til 94,1 % (KEYNOTE-407).
- Sygdomsstadie: RATIONALE-307 inkluderede både lokalt avanceret (stadie IIIB) og metastatisk (stadie IV) sygdom, mens KEYNOTE-407 udelukkende omfattede stadie IV.
- Rygning: Andelen af patienter, som på daværende tidspunkt eller tidligere har røget, var høj i begge studier, men varierede fra 80,0 % (RATIONALE-307) til 93,2 % (KEYNOTE-407).
- Region: RATIONALE-307 inkluderede udelukkende patienter fra Østasien, mens knap hver femte patient i KEYNOTE-407 var fra Østasien.
- Tidligere behandling: I RATIONALE-307 skulle patienter, der tidligere havde modtaget neoadjuverende eller adjuverende kemoterapi, strålebehandling eller kemo-strålebehandling for ikke-metastatisk sygdom, have et sygdomsfrit interval på mindst 6 måneder inden randomisering [12]. I KEYNOTE-407 er patienter, der tidligere har modtaget systemisk behandling for metastatisk sygdom, ikke inkluderet [7].

Sammenlignet med dansk klinisk praksis er patienterne i de inkluderede studier generelt yngre, og der er en betydeligt større andel mænd samt færre nuværende rygere. I RATIONALE-307 er der desuden en høj andel med asiatisk baggrund, og i KEYNOTE-407 er det uklart hvilken etnisk baggrund, patienterne har. Medicinrådet vurderer dog, at forskellene i alder, køn, rygestatus og etnicitet ikke har væsentlig betydning for overførbarheden til dansk klinisk praksis. I RATIONALE-307 er der dog flere patienter med stadie IIIB, som i dansk klinisk praksis som udgangspunkt ville modtage kurativ behandling, da de er mindre syge. Inklusion af disse patienter kan derfor potentielt medføre en overestimering af effekten af tislelizumab.

Den indirekte sammenligning blev udført vha. en Bucher-analyse. Analysen blev gennemført med en fælles komparator, carboplatin i komb. med paclitaxel eller nab-paclitaxel, for at estimere den relative effekt og sikkerhed af tislelizumab i komb. med kemoterapi sammenlignet med pembrolizumab i komb. med kemoterapi. På grund af det trearmede design i RATIONALE-307, som omfattede to interventionsarme og én komparatorarm, blev to separate Bucher-analyser udført som en del af den indirekte sammenligning. De to separate analyser omfattede:

- Arm A (RATIONALE-307) blev sammenlignet med arm A (KEYNOTE-407)
    - Arm A (RATIONALE-307): Tislelizumab i komb. med carboplatin og paclitaxel
    - Arm A (KEYNOTE-407): Pembrolizumab i komb. med carboplatin og enten paclitaxel eller nab-paclitaxel
- Arm B (RATIONALE-307) blev sammenlignet med arm A (KEYNOTE-407)
    - Arm B (RATIONALE-307): Tislelizumab i komb. med carboplatin og nab-paclitaxel
    - Arm A (KEYNOTE-407): Pembrolizumab i komb. med carboplatin og enten paclitaxel eller nab-paclitaxel

Metoden blev anvendt på de relevante effekt- og sikkerhedsparametre, som er beskrevet i behandlingsvejledningen, herunder OS, PFS, behandlingsophør på grund af uønskede hændelser samt alvorlige uønskede hændelser af grad ≥3.

3.3 Klinisk spørgsmål 6: Resultater pr. effektmål

Resultater og vurdering af de kritiske og vigtige effektmål følger nedenfor.

3.3.1 Præsentation af resultater for samlet overlevelse (kritisk)

Samlet overlevelse (OS) defineres som tiden fra randomisering til død og anses som et kritisk effektmål [2]. Den mindste kliniske relevante forskel (MKRF) er i protokollen angivet som en forskel i median OS på 3 måneder og forskel i andel af patienter i live efter 12 og 18 måneder på 5 % ARR [2].

OS er målt d. 30. september 2020 i RATIONALE-307 og d. 23. februar 2022 i KEYNOTE-407. I denne vurdering undersøges effekten for subgruppen af patienter med PD-L1-ekspression ≥ 1 % og < 50 %.

I Tabel 3 præsenteres en oversigt over effektestimaterne for OS i RATIONALE-307 og KEYNOTE-407 samt resultaterne af den indirekte sammenligning. Den mediane OS for arm A i RATIONALE-307 var 26,1 mdr., mens median OS for de øvrige arme ikke kunne estimeres. Til sammenligning var median OS 18,0 mdr. i arm A og 13,1 mdr. i arm B i KEYNOTE-407. Den 12-måneders OS-rate for arm A og arm B i RATIONALE-307 var henholdsvis 13,3 og 9,9 %-point højere sammenlignet med arm A i KEYNOTE-407. Sammenligning af 18-måneders OS-rate mellem studierne var ikke mulig pga. manglende oplysninger fra KEYNOTE-407. I RATIONALE-307 blev der ikke påvist signifikante forskelle mellem interventionsarmene (arm A og B) og komparatorarmen (arm C). I KEYNOTE-407 derimod blev der fundet en signifikant forskel mellem interventionsarmen (arm A) og komparatorarmen (arm B) (HR (95 % CI): 0,61 (0,45; 0,83)). Den indirekte sammenligning viste ingen signifikant forskel i OS ved sammenligning af tislelizumab i komb. med kemoterapi og pembrolizumab i komb. med kemoterapi.

Da forskellen i median OS mellem tislelizumab i komb. med carboplatin og paclitaxel og pembrolizumab i komb. med carboplatin og (nab-)paclitaxel overstiger 3 måneder, vurderes der – i overensstemmelse med Medicinrådets protokol – at være en klinisk relevant forskel. Derudover var forskellen i andelen af patienter i arm A i RATIONALE-307, som var i live efter 12 måneder, sammenlignet med patienterne i arm A i KEYNOTE-407 stor nok til at udgøre en klinisk relevant forskel, jf. Medicinrådets protokol. Det har ikke været muligt at estimere forskellen i median OS mellem tislelizumab i komb. med carboplatin og nab-paclitaxel og pembrolizumab i komb. med carboplatin og (nab-)paclitaxel.

Tabel 3. Oversigt over effektestimater for OS for subgruppen af patienter med PD-L1-ekspression ≥ 1 % og < 50 % i hhv. RATIONALE-307 (datacut: 30. september 2020) [13] og KEYNOTE-407 (datacut: 23. februar 2022) [8] samt i den indirekte sammenligning

	RATIONALE-307			KEYNOTE-407		Indirekte sammenligning	
	Arm A: Tislelizumab + carboplatin og paclitaxel (n = 30)	Arm B: Tislelizumab + carboplatin og nab-paclitaxel (n = 30)	Arm C: Carboplatin og paclitaxel (n = 31)	Arm A: Pembrolizumab + carboplatin og (nab-)paclitaxel (n = 103)	Arm B: Placebo + carboplatin og (nab-)paclitaxel (n = 104)	Arm A (RATIONALE-307) vs. Arm A (KEYNOTE-407)	Arm B (RATIONALE-307) vs. Arm A (KEYNOTE-407)
Samlet overlevelse							
Median OS, mdr. (95% CI)	26,1 (15,2; 26,1)	NE (14,1; NE)	NE (11,4; NE)	18,0 (13,6; 22,8)	13,1 (9,1; 15,2)	-	-
OS HR (95% CI)	0,72 (0,32; 1,61)	0,73 (0,33; 1,64)	-	0,61 (0,45; 0,83)	-	1,18 (0,51; 2,80)	1,19 (0,51; 2,82)
Absolut effekt median OS, mdr. (95% CI)*	NE	NE	-	4,9 (-0,62; 10,42)	-	N/A	N/A
12 mdr. OS rate, n (%)**	24 (79,3)	23 (75,9)	20 (63,1)	68 (66,0)	55 (53,4)	-	-
18 mdr. OS rate, n (%)**	18 (61,9)	19 (64,9)	18 (59,4)	-	-	-	-

*Den absolutte effekt og 95 % konfidensinterval (CI) blev beregnet ved hjælp af statistiske metoder baseret på medianen i måneder (95 % CI).
**I RATIONALE-307 er OS-raten ved 12 og 18 mdr. baseret på publicerede Kaplan–Meier-data og giver dermed både andele (%) og omtrentlige patienttal. I KEYNOTE-407 er 12-måneders estimaterne officielle, mens 18-måneders estimaterne kan kun visuelt aflæses fra Kaplan–Meier-kurverne. Sidstnævnte skal fortolkes med forsigtighed.

Medicinrådets vurdering af samlet overlevelse
Medicinrådet vurderer, at det ikke kan konkluderes, om tislelizumab i komb. med kemoterapi forlænger samlet overlevelse sammenliget med kemoterapi alene, da medianen ikke er nået for to af de tre behandlingsarme pga. umodne data. Det er derfor heller ikke muligt at foretage en indirekte sammenligning af den absolutte forskel i OS, jf. Medicinrådets protokol, mellem tislelizumab i komb. med kemoterapi og pembrolizumab i komb. med kemoterapi. Den relative forskel (HR) viser, at der på nuværende tidspunkt ikke kan påvises en signifikant forskel mellem tislelizumab i komb. med kemoterapi og pembrolizumab i komb. med kemoterapi. Det bemærkes dog , at OS-raterne efter 12 måneder ligger højere i RATIONALE-307 end i KEYNOTE-407. Estimaterne er behæftet med betydelig usikkerhed på grund af få patienter og hændelser i RATIONALE-307, hvilket giver brede konfidensintervaller.

3.3.1 Præsentation af resultater for progressionsfri overlevelse (PFS) (vigtig)

Progressionsfri overlevelse (PFS) defineres som tiden fra randomisering til dokumenteret progression eller død og anses som et vigtigt effektmål. Den mindste kliniske relevante forskel er i protokollen angivet som en forskel i median PFS på 3 måneder og en forskel i andel af patienter som har PFS efter 12 og 18 måneder på 5 % ARR.

PFS er opgjort d. 30. september 2020 i RATIONALE-307 og d. 23. februar 2022 i KEYNOTE-407. I denne vurdering undersøges effekten for subgruppen af patienter med PD-L1-ekspression ≥ 1 % og < 50 %.

I Tabel 4 præsenteres en oversigt over effektestimaterne for PFS i RATIONALE-307 og KEYNOTE-407 samt resultaterne af den indirekte sammenligning. Den mediane PFS i RATIONALE-307 var for arm A 10,4 mdr. og for arm B 10,1 mdr., mens median PFS for arm C var 5,0 mdr. Til sammenligning var median PFS 8,2 mdr. i arm A og 6,0 mdr. i arm B i KEYNOTE-407. Behandling med tislelizumab i komb. med kemoterapi reducerede risikoen for progression med 60 % sammenlignet med kemoterapi alene (Arm A: HR (95 % CI): 0,4 (0,21; 0,76); Arm B: HR (95 % CI): 0,4 (0,22; 0,74)). Behandling med pembrolizumab i komb. kemoterapi reducerede risikoen for progression med 40 % sammenlignet med kemoterapi alene (HR (95 % CI): 0,6 (0,45; 0,81)). Den 12-måneders PFS-rate for arm A og arm B i RATIONALE-307 var hhv. 8,5 %-point højere og 10,2 %-point lavere sammenlignet med arm A i KEYNOTE-407. Sammenligning af 18-måneders PFS-rate mellem studierne var ikke mulig pga. manglende oplysninger fra KEYNOTE-407. Den indirekte sammenligning viste ingen signifikant forskel i progressionsfri overlevelse (PFS) mellem tislelizumab i komb. med kemoterapi og pembrolizumab i komb. med kemoterapi – hverken målt ved hazard ratio eller ved absolut forskel i median PFS.

I bilag 8.2 ses Kaplan Meier-plots for PFS i RATIONALE-307 og KEYNOTE-407. Som det fremgår af Figur 1 og Figur 2, adskiller PFS-kurverne for tislelizumab i komb. med kemoterapi sig kurven for komparatorarmen allerede fra baseline, og kurverne forbliver adskilte gennem studiet. Som det fremgår af Figur 3, adskiller PFS-kurven for pembrolizumab i komb. med kemoterapi sig kurven for komparatorarmen fra omkring måned 4, og kurverne forbliver adskilte gennem studiet.

Tabel 4. Oversigt over effektestimater for PFS for subgruppen af patienter med PD-L1-ekspression ≥ 1 % og < 50 % i hhv. RATIONALE-307 (datacut: 30. september 2020) [13] og KEYNOTE-407 (datacut: 23. februar 2022) [8] samt i den indirekte sammenligning

	RATIONALE-307			KEYNOTE-407		Indirekte sammenligning	
	Arm A: Tislelizumab + carboplatin og paclitaxel (n = 30)	Arm B: Tislelizumab + carboplatin og nab-paclitaxel (n = 30)	Arm C: Carboplatin og paclitaxel (n = 31)	Arm A: Pembrolizumab + carboplatin og (nab-)paclitaxel (n = 103)	Arm B: Placebo + carboplatin og (nab-)paclitaxel (n = 104)	Arm A (RATIONALE-307) vs. Arm A (KEYNOTE-407)	Arm B (RATIONALE-307) vs. Arm A (KEYNOTE-407)
Progressionsfri overlevelse							
Median PFS, mdr. (95% CI)	10,4 (5,49; 20,04)	10,1 (7,39; 11,99)	5,0 (2,76; 6,54)	8,2 (6,2; 11,4)	6,0 (4,2; 6,2)	-	-
PFS HR (95% CI)	0,4 (0,21; 0,76)	0,4 (0,22; 0,74)	-	0,6 (0,45; 0,81)	-	0,67 (0,33; 1,35)	0,67 (0,34; 1,31)
Absolut effekt median PFS, mdr. (95% CI)*	5,4 (-2,12; 12,92)	5,1 (2,12; 8,08)	-	2,2 (-0,59; 4,99)	-	3,2 (-4,72; 11,12)	2,9 (-1,1; 6,79)
12 mdr. PFS rate, n (%)**	14 (48,3)	9 (29,6)	3 (8,4)	41 (39,8)	20 (19,2)	-	-
18 mdr. PFS rate, n (%)**	11 (35,8)	6 (21,2)	3 (8,4)	-	-	-	-

*Den absolutte effekt og 95 % konfidensinterval (CI) blev beregnet ved hjælp af statistiske metoder baseret på medianen i måneder (95 % CI).
**I RATIONALE-307 er OS-raten ved 12 og 18 mdr. baseret på publicerede Kaplan–Meier-data og giver dermed både andele (%) og omtrentlige patienttal. I KEYNOTE-407 er 12-måneders estimaterne officielle, mens 18-måneders estimaterne kan kun visuelt aflæses fra Kaplan–Meier-kurverne. Sidstnævnte skal fortolkes med forsigtighed.

Medicinrådets vurdering af progressionsfri overlevelse
Medicinrådet vurderer, at tislelizumab i komb. med kemoterapi forlænger progressionsfri overlevelse sammenlignet med kemoterapi alene, men der kan ikke påvises en signifikant eller klinisk relevant forskel mellem tislelizumab i komb. med kemoterapi og pembrolizumab i komb. med kemoterapi, jf. Medicinrådets protokol. Estimaterne er behæftet med betydelig usikkerhed på grund af få patienter i RATIONALE-307 (lav statistisk styrke), hvilket giver brede konfidensintervaller.

3.3.1 Præsentation af resultater for helbredsrelateret livskvalitet (vigtig)

Livskvalitet (HRQoL) anses som et vigtigt effektmål og blev målt vha. QLQ-C30 GHS/QoL og QLQ-LC13 for ITT-populationen. Den mindste kliniske relevante forskel er i protokollen angivet som en klinisk betydende ændring i et valideret skema.

I RATIONALE-307 blev i alt 355 patienter (arm A: 120; arm B: 118; arm C: 117), som havde modtaget mindst én dosis af studiebehandling og gennemført mindst én HRQoL-vurdering, inkluderet i analysen af HRQoL [12]. Evalueringen blev udført på baggrund af data med datacut d. 6. december 2019 [12]. Studiet vurderede HRQoL ved hjælp af European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire-Core 30 (QLQ-C30) global health status (GHS)/livskvalitet (QoL) samt lungekræftrelaterede symptomer og symptomer på perifer neuropati, estimeret ved Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer Module 13 (QLQ-LC13) [12]. Samme måleredskaber blev brugt i KEYNOTE-407, og evalueringen blev udført på baggrund af data med datacut d. 3. april 2018.

I RATIONALE-307 blev der indsamlet HRQoL-data ved baseline og derefter hver sjette uge i løbet af behandlingen (indtil uge 12 for komparatorarmen) [12]. Spørgeskemaerne blev altid udfyldt inden de kliniske procedurer [12]. Resultater af QLQ-C30 GHS/QoL viste, at patienter i interventionsarmene ved uge 12 havde 3,4 point højere score end patienterne i komparatorarmen, men der er ikke fundet en statistisk signifikant sammenhæng mellem interventionsarmene og komparatorarmen (Tabel 5) [12]. I Figur 4 ses den gennemsnitlige ændring fra baseline i QLQ-C30 skalascore i RATIONALE-307.

Tabel 5. Resultater af QLQ-C30 GHS/QoL i RATIONALE-307 (datacut: 6. december 2019) [12]

Tidspunkt	Arm A (95 % CI)	Arm B (95 % CI)	Arm C (95 % CI)	Diff. A/B vs C (95% CI)
Uge 6	2,1 (-1,4; 5,6)	3,7 (0,2; 7,1)	1,6 (-1,9; 5,1)	A: 0,5 (-4,2; 5,2) B: 2,1 (-2,6; 6,8)
Uge 12	3,8 (-0,2; 7,8)	3,8 (-0,2; 7,8)	0,4 (-4,4; 5,2)	A: 3,4 (-2,4; 9,2) B: 3,4 (-2,5; 9,3)

Resultaterne af QLQ-LC13 i RATIONALE-307 viste, at interventionsarmene ved uge 12 oplevede større forbedringer i hoste, dyspnø og hæmoptyse sammenlignet med komparatorarmen [12]. Patienter i komparatorarmen havde en forværring af dyspnø fra baseline, men rapporterede til gengæld oplevelser af brystsmerter, der var sammenlignelige med dem i interventionsarmene (Tabel 6) [12].

Tabel 6. Udvalgte endepunkter fra QLQ-LC13 i RATIONALE-307 (datacut: 6. december 2019) [12]

Endepunkt	Uge	Arm A	Arm B	Arm C
Hoste	6	–14.0	–11.6	–12.3
	12	–20.1	–12.7	–7.3
Dyspnø	6	–1.5	–2.4	–1.1
	12	–1.9	–1.8	+2.4
Hæmoptyse	6	–7.5	–9.4	–3.9
	12	–9.4	–9.4	–2.3
Brystsmerter	6	–5.9	–7.5	–6.8
	12	–5.9	–5.8	–5.6

I KEYNOTE-407 blev der indsamlet HRQoL-data ved cyklus 1-7 og dernæst hver tredje cyklus op til uge 48 [14]. Derudover blev det indsamlet ved behandlingsopgør og ved 30-dages opfølgning [14]. Spørgeskemaerne blev altid udfyldt inden de kliniske procedurer [14]. Resultaterne af QLQ-C30 GHS/QoL viste, at patienter i interventionsarmen ved uge 18 havde 4,9 point højere score end patienterne i komparatorarmen. Selvom forskellen er statistisk signifikant, er den så lille, at den ikke vurderes som klinisk relevant (Tabel 7) [14]. I Figur 5 ses den gennemsnitlige ændring fra baseline i QLQ-C30 skalascore i KEYNOTE-407.

Tabel 7. Resultater af QLQ-C30 GHS/QoL i KEYNOTE-407 (datacut: 3. april 2018) [14]

Tidspunkt	Arm A (95% CI)	Arm B (95% CI)	Diff. A vs. B (95% CI)
Uge 9	1,8 (-0,9; 4,4)	-1,8 (-4,4; 0,7)	3,6 (0,3; 6,9)
Uge 18	4,3 (1,7; 6,9)	-0,6 (-3,3; 2,2)	4,9 (1,4; 8,3)

QLQ-LC13-data i KEYNOTE-407 viste, at patienter i interventionsarmen generelt rapporterede en lavere symptombyrde af træthed, smerter, dyspnø og søvnløshed, mens gastrointestinale symptomer som diarré og forstoppelse forekom lidt hyppigere i interventionsarmen og var mindre udtalte i komparatorarmen [14].

Medicinrådets vurdering af helbredsrelateret livskvalitet
Medicinrådet vurderer, at tislelizumab og pembrolizumab – begge i komb. med kemoterapi – har en målrettet symptomlindrende effekt på lungekræftrelaterede gener, men at den ikke nødvendigvis ændrer patienternes samlede oplevelse af helbred og livskvalitet. Det er ikke muligt at sammenligne livskvaliteten på tværs af studierne, og det kan derfor ikke konkluderes, hvorvidt der er en signifikant og klinisk relevant forskel i livskvalitet ved behandling med tislelizumab i komb. med kemoterapi sammenlignet med pembrolizumab i komb. med kemoterapi. Derudover er RATIONALE-307 et open-label-studie, hvilket kan påvirke rapporteringen af livskvalitet og dermed reducere pålideligheden af målingerne.

3.3.2 Præsentation af resultater for alvorlige uønskede hændelser af grad ≥3 (vigtig)

Alvorlige uønskede hændelser af grad ≥3 anses som et vigtigt effektmål, og den mindste klinisk relevante forskel er i protokollen angivet til 5 % ARR suppleret med en kvalitativ sammenligning af bivirkningsprofiler. Da der kun foreligger data om alvorlige uønskede hændelser af grad ≥3 i RATIONALE-307, anvendes i stedet uønskede hændelser af grad ≥3, som er opgjort i begge studier og indgår i den indirekte sammenligning. Uønskede hændelser blev defineret som hændelser, der opstod eller forværredes i sværhedsgrad fra baseline (før behandling) eller efter første dosis af studiebehandlingen og frem til 30 dage efter den sidste dosis eller indtil opstart af ny kræftbehandling – alt efter hvad der indtraf først.

Uønskede hændelser af grad ≥3 er målt d. 30. september 2020 i RATIONALE-307 og d. 23. februar 2022 i KEYNOTE-407. I denne vurdering undersøges dette effektmål for ITT-populationen.

I Tabel 6 præsenteres en oversigt over effektestimaterne for uønskede hændelser af grad ≥3 i RATIONALE-307 og KEYNOTE-407 samt resultaterne af den indirekte sammenligning. Andelen af patienter, der oplevede uønskede hændelser af grad ≥3, var højere blandt patienterne, der fik tislelizumab i komb. med carboplatin og paclitaxel (89,2 %) eller nab-paclitaxel (87,3 %), sammenlignet med patienterne, der fik pembrolizumab i komb. med carboplatin og (nab-)paclitaxel (74,8 %). Forskellen svarer til henholdsvis 14,4 %-point og 12,5 %-point, hvilket betyder, at der er en klinisk relevant forskel mellem tislelizumab i komb. med carboplatin og (nab-)paclitaxel og pembrolizumab i komb. med carboplatin og (nab-)paclitaxel. Tislelizumab i komb. med carboplatin og paclitaxel medførte en signifikant højere risiko for uønskede hændelser af grad ≥3 sammenlignet med komparatorarmen (RR (95 % CI): 2,09 (1,27-3,45)). Tislelizumab i komb. med carboplatin og nab-paclitaxel viste derimod en risiko, der var sammenlignelig med komparatorarmen (RR (95 % CI): 1,03 (0,93; 1,14)). Den indirekte sammenligning viste samme tendens, hvor tislelizumab i komb. med carboplatin og paclitaxel medførte en signifikant højere risiko for uønskede hændelser af grad ≥3 sammenlignet med pembrolizumab i komb. med carboplatin og (nab-)paclitaxel (RR (95

% CI): 1,95 (1,17; 3,25)), mens tislelizumab i komb. med carboplatin og nab-paclitaxel viste en risiko, der var sammenlignelig med pembrolizumab i komb. med carboplatin og (nab-)paclitaxel (RR (95 % CI): 0,96 (0,83-1,11)).

Som det ses i Tabel 11, er der i RATIONALE-307 rapporteret betydeligt flere typer uønskede hændelser sammenlignet med i KEYNOTE-407. Sammenlignet med pembrolizumab i komb. med kemoterapi er der ved behandling med tislelizumab i komb. med kemoterapi en højere rapportering af:

- Anæmi (89–94 % vs. 55 %)
- Alopeci (65-70 % vs. 46 %)
- Nedsat appetit (45-47 % vs. 28 %)
- Neutropeni (44-42 % vs. 38 %)
- Forstoppelse (33-31 % vs. 25 %)
- Kvalme (31-46 % vs. 36 %)
- Trombocytopeni (29-42 % vs. 31 %)
- Asteni (20-25 % vs. 23 %)
- Opkastning (23% vs. 18 %)
- Udslæt (22-24 % vs. 19 %)
- Pyreksi (20-21 % vs. 15 %)

Sammenlignet med pembrolizumab i komb. med kemoterapi er der ved behandling med tislelizumab i komb. med kemoterapi en lavere rapportering af artralgi (20-22 % vs. 26 %).

Hos ≥20 % af patienterne behandlet med tislelizumab i komb. med kemoterapi i RATIONALE-307 blev der ikke rapporteret diarré, træthed, perifer neuropati, pruritus/kløe, hoste eller dyspnø, som der derimod forekom hos ≥15 % af patienterne behandlet med pembrolizumab i komb. med kemoterapi i KEYNOTE-407.

Tilsvarende blev der hos ≥15 % af patienterne behandlet med pembrolizumab i komb. med kemoterapi i KEYNOTE-407 ikke rapporteret nedsat neutrofiltal, leukocytopeni, leukopeni, forhøjet ALAT, forhøjet ASAT, nedsat antal blodplader, smerter i ekstremiteter, hypoalbuminæmi, forhøjet bilirubin, hyponatriæmi, hypokaliæmi, pneumoni, hæmoptyse eller almen utilpashed, som der derimod forekom hos ≥20 % af patienterne behandlet med tislelizumab i komb. med kemoterapi i RATIONALE-307.

Mange af de rapporterede bivirkninger var kemoterapirelaterede og kan derfor ikke tilskrives behandling med tislelizumab. Der er ingen umiddelbar forklaring på forskellene mellem studierne, udover at patienterne i RATIONALE-307 modtog mere kemoterapi. Medicinrådet vurderer, at tislelizumab ikke forventes at medføre flere bivirkninger end pembrolizumab og tilskriver derfor forskellene til tilfældigheder.

For de specifikt immunrelaterede uønskede hændelser blev disse observeret hos 6,8–9,2 % af patienterne i interventionsarmene i RATIONALE-307 [15] og hos 10,7–11 % af patienterne i interventionsarmen i KEYNOTE-407 [16]. Dette understøtter, at langt størstedelen af de rapporterede bivirkninger ikke var relateret til immunterapien.

Den høje andel af patienter med anæmi og alopeci vurderes at bidrage til den store andel patienter i RATIONALE-307, som oplevede uønskede hændelser af grad ≥3. Da disse bivirkninger er kemoterapirelaterede, vurderes det, at der ikke er væsentlig forskel i uønskede hændelser af grad ≥3 mellem interventionsarmene i studierne.

Tabel 8. Oversigt over effektestimater for uønskede hændelser af grad ≥3 for ITT-populationen i hhv. RATIONALE-307 (datacut: 30. september 2020) [13] og KEYNOTE-407 (datacut: 23. februar 2022) [8] samt i den indirekte sammenligning

	RATIONALE-307			KEYNOTE-407		Indirekte sammenligning	
	Arm A: Tislelizumab + carboplatin og paclitaxel (n = 120)	Arm B: Tislelizumab + carboplatin og nab-paclitaxel (n = 118)	Arm C: Carboplatin og paclitaxel (n = 117)	Arm A: Pembrolizumab + carboplatin og (nab-)paclitaxel (n = 278)	Arm B: Placebo + carboplatin og (nab-)paclitaxel (n = 280)	Arm A (RATIONALE-307) vs. Arm A (KEYNOTE-407)	Arm B (RATIONALE-307) vs. Arm A (KEYNOTE-407)
Uønskede hændelser af grad ≥3							
N (%)	107 (89,2)	103 (87,3)	99 (84,6)	208 (74,8)	196 (70,0)	14,4 %-point	12,5 %-point
RR (95 % CI)	2,09 (1,27; 3,45)	1,03 (0,93; 1,14)	-	1,07 (0,96; 1,18)	-	1,95 (1,17; 3,25)	0,96 (0,83; 1,11)

Medicinrådets vurdering af uønskede hændelser af grad ≥3
Medicinrådet vurderer, at forskellene i bivirkningsprofilerne og i forekomsten af uønskede hændelser af grad ≥3 ikke er af væsentlig betydning, da de primært skyldes kemoterapirelaterede bivirkninger såsom anæmi. Patienterne i RATIONALE-307 havde i gennemsnit også modtaget mere kemoterapi end patienterne i KEYNOTE-407, hvilket sandsynligvis forklarer den observerede forskel.

3.3.1 Præsentation af resultater for behandlingsophør grundet uønskede hændelser (kritisk)

Behandlingsophør grundet uønskede hændelser anses som et kritisk effektmål og defineres som, at patienten ikke længere modtager den behandling, de blev tildelt ved baseline. For at blive registreret med behandlingsophør skal patienten have afbrudt både den tildelte immunterapi og kemoterapi. Patienter, der havde behandlingsophør, blev fortsat fulgt op på i forhold til effektmålene. Den mindste kliniske relevante forskel er i protokollen angivet som 5 % ARR.

Behandlingsophør grundet uønskede hændelser er målt d. 30. september 2020 i RATIONALE-307 og d. 23. februar 2022 i KEYNOTE-407. I denne vurdering undersøges dette effektmål for ITT-populationen.

I Tabel 7 præsenteres en oversigt over effektestimaterne for behandlingsophør grundet uønskede hændelser i RATIONALE-307 og KEYNOTE-407 samt resultaterne af den indirekte sammenligning. Andelen af patienter, der oplevede behandlingsophør grundet uønskede hændelser, var lavere blandt patienterne, der fik tislelizumab i komb. med carboplatin og paclitaxel (17,5 %), og højere blandt patienterne, der fik tislelizumab i komb. med carboplatin og nab-paclitaxel (32,2 %), sammenlignet med patienterne, der fik pembrolizumab i komb. med carboplatin og (nab-)paclitaxel (28,8 %). Forskellen svarer til henholdsvis -11,3 %-point og 3,4 %-point. Den højere forekomst af behandlingsophør på grund af uønskede hændelser ved behandling med tislelizumab i komb. med carboplatin og nab-paclitaxel sammenlignet med tislelizumab i komb. med carboplatin og paclitaxel kan muligvis skyldes, at administration af nab-paclitaxel kræver hyppigere fysisk fremmøde. Derudover kan det have påvirket risikoen for behandlingsophør, at RATIONALE-307 er et open-label-studie, idet både patienter og investigatorer potentielt kan være mere tilbøjelige til at afslutte eller ændre behandlingen tidligere, end hvis studiet havde været dobbeltblindet.

Risikoen for behandlingsophør på grund af uønskede hændelser var sammenlignelig med komparatorarmen for begge interventionsarme i RATIONALE-307 (arm A: RR (95 % CI): 1,14 (0,64; 2,02); arm B: RR (95 % CI): 1,05 (0,95; 1,16))). Den indirekte sammenligning viste, at behandling med tislelizumab i komb. med carboplatin og paclitaxel medførte en risiko, der var sammenlignelig med pembrolizumab i komb. med carboplatin og (nab-)paclitaxel (RR (95 % CI): 0,52 (0,27; 1,03)), mens tislelizumab i komb. med carboplatin og nab-paclitaxel medførte en signifikant lavere risiko for behandlingsophør grundet uønskede hændelser sammenlignet med samme komparator (RR (95 % CI): 0,48 (0,33; 0,71)). Den absolutte forskel er dog så lille, at den ikke er fundet klinisk relevant jf. Medicinrådets protokol.

Tabel 9. Oversigt over effektestimater for behandlingsophør grundet uønskede hændelser for ITT-populationen i hhv. RATIONALE-307 (datacut: 30. september 2020) [13] og KEYNOTE-407 (datacut: 23. februar 2022) [8] samt i den indirekte sammenligning

	RATIONALE-307			KEYNOTE-407		Indirekte sammenligning	
	Arm A: Tislelizumab + carboplatin og paclitaxel (n = 120)	Arm B: Tislelizumab + carboplatin og nab-paclitaxel (n = 118)	Arm C: Carboplatin og paclitaxel (n = 117)	Arm A: Pembrolizumab + carboplatin og (nab-)paclitaxel (n = 278)	Arm B: Placebo + carboplatin og (nab-)paclitaxel (n = 280)	Arm A (RATIONALE-307) vs. Arm A (KEYNOTE-407)	Arm B (RATIONALE-307) vs. Arm A (KEYNOTE-407)
Behandlingsophør grundet uønskede hændelser							
N (%)	21 (17,5)	38 (32,2)	18 (15,4)	80 (28,8)	37 (13,2)	-11,3 %-point	3,4 %-point
RR (95 % CI)	1,14 (0,64; 2,02)	1,05 (0,95; 1,16)	-	2,18 (1,53; 3,10)	-	0,52 (0,27; 1,03)	0,48 (0,33; 0,71)

Medicinrådets vurdering af behandlingsophør grundet uønskede hændelser
Medicinrådet vurderer, at der ikke er en klinisk relevant forskel i risikoen for behandlingsophør grundet uønskede hændelser mellem behandling med tislelizumab i komb. med carboplatin og (nab-)paclitaxel sammenlignet med pembrolizumab i komb. med carboplatin og (nab-)paclitaxel.

3.3.1 Risiko for bias

Vurdering af risikoen for bias ved *Cochrane risk of bias tool 2.0* ved de enkelte studier fremgår af bilag 8.3.

Samlet set vurderes det, at for RATIONALE-307 er risikoen for bias vurderet til niveauet *nogle bekymringer*, mens KEYNOTE-407 er vurderet til at have *lav risiko for bias*. Disse vurderinger bør inddrages i fortolkningen af resultaterne af den indirekte sammenligning.

4. Medicinrådets kliniske vurdering af lægemidler

Medicinrådet vurderer, at tislelizumab i komb. med carboplatin og enten paclitaxel nab-paclitaxel kan ligestilles ift. effekt og bivirkninger med de øvrige lægemidler, som indgår i Medicinrådets behandlingsvejledning. Tislelizumab i komb. med carboplatin og enten paclitaxel eller nab-paclitaxel indplaceres i kategorien ”Anvend” og er derved et muligt førstevalg til størstedelen af populationen af patienter med planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression ≥ 1 % og < 50 %.

Der er ikke påvist statistiske eller klinisk relevante forskelle i OS og PFS i den indirekte sammenligning af tislelizumab i komb. med kemoterapi med pembrolizumab i komb. med kemoterapi. OS-data er fortsat umodne i RATIONALE-307, og estimaterne for begge effektmål er behæftet med usikkerhed på grund af det begrænsede antal patienter med PD-L1-ekspression ≥1 % og <50 % i RATIONALE-307.

Der er observeret flere uønskede hændelser af grad ≥3 i RATIONALE-307 sammenlignet med KEYNOTE-407, men det er primært bivirkninger relateret til kemoterapi og ikke immunterapi. Overordnet set vurderes bivirkningsprofilerne for tislelizumab og pembrolizumab at være sammenlignelige. Der er heller ikke fundet klinisk relevante forskelle i risikoen for behandlingsophør på grund af uønskede hændelser mellem behandlingerne.

Det har ikke været muligt at sammenligne livskvaliteten på tværs af studierne, og det kan derfor ikke konkluderes, om der er klinisk relevante forskelle mellem behandlingerne. Medicinrådet vurderer dog, at der sandsynligvis ikke vil være væsentlige forskelle i livskvalitet, da bivirkningsprofiler og behandlingsforløb forventes at være sammenlignelige.

Den samlede indplacering af lægemidlerne kan ses i *Opsummering af Medicinrådets evidensgennemgang* på Medicinrådets hjemmeside. Heri fremgår også det kliniske sammenligningsgrundlag for de ligestillede lægemidler samt strategi for en eventuel opdateret omkostningsanalyse.

5. Referencer

1. Medicinrådet. Baggrund for Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til førstelinjebehandling af uhelbredelig ikke småcellet lungekræft [internet]. 2020. Tilgængelig fra: https://filer.medicinraadet.dk/media/tosjmejz/baggrund-for-medicinr%C3%A5dets-behandlingsvejledning-vedr-f%C3%B8rstelinjebehandling-af-nsclc-vers-1-2_adlegacy.pdf

2. Medicinrådet. Medicinrådets protokol for en fælles regional behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til førstelinjebehandling af uhelbredelig ikke småcellet lungekræft [internet]. 2020. Tilgængelig fra: https://filer.medicinraadet.dk/media/agbbwbhd/medicinr%C3%A5dets-protokol-for-en-behandlingsvejledning-vedr-nsclc-vers-2-2_adlegacy.pdf

3. European Medicines Agency (EMA). Assessment report - Tevimbra. 2024.

4. Medicinrådet. Tislelizumab (Tevimbra) + kemoterapi [internet]. 2025. Tilgængelig fra: https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/t/tislelizumab-tevimbra-plus-kemoterapi-spiserorskraeft-1l

5. Wang J, Lu S, Yu X, Hu Y, Sun Y, Wang Z, et al. Tislelizumab Plus Chemotherapy vs Chemotherapy Alone as First-line Treatment for Advanced Squamous Non–Small-Cell Lung Cancer: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2021;7(5):709.

6. Wang J, Lu S, Yu X, Hu Y, Zhao J, Sun M, et al. Tislelizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone as first-line treatment for advanced squamous non-small-cell lung cancer: final analysis of the randomized, phase III RATIONALE-307 trial. ESMO Open. 2024;9(10):103727.

7. Paz-Ares L, Vicente D, Tafreshi A, Robinson A, Soto Parra H, Mazières J, et al. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Patients With Metastatic Squamous NSCLC: Protocol-Specified Final Analysis of KEYNOTE-407. Journal of Thoracic Oncology. 2020;15(10):1657–69.

8. Novello S, Kowalski DM, Luft A, Gümüş M, Vicente D, Mazières J, et al. Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Squamous Non–Small-Cell Lung Cancer: 5-Year Update of the Phase III KEYNOTE-407 Study. JCO. 2023;41(11):1999–2006.

9. BeiGene. Clinical study protocol - RATIONALE-307 [internet]. 2019. Tilgængelig fra: https://cdn.clinicaltrials.gov/large-docs/47/NCT03594747/Prot_000.pdf

10. MSD. Clinical study protocol - KEYNOTE-407 [internet]. 2022. Tilgængelig fra: https://cdn.clinicaltrials.gov/large-docs/35/NCT02775435/Prot_SAP_001.pdf

11. Prince EA, Sanzari JK, Pandya D, Huron D, Edwards R. Analytical Concordance of PD-L1 Assays Utilizing Antibodies From FDA-Approved Diagnostics in Advanced Cancers: A Systematic Literature Review. JCO Precision Oncology. 2021;(5):953–73.

12. Wang J, Yu X, Barnes G, Leaw S, Bao Y, Tang B. The effects of tislelizumab plus chemotherapy as first-line treatment on health-related quality of life of patients with advanced squamous non-small cell lung cancer: Results from a phase 3 randomized clinical trial. Cancer Treatment and Research Communications. 2022;30:100501.

13. BeiGene. Data on file. 2025.

14. Mazieres J, Kowalski D, Luft A, Vicente D, Tafreshi A, Gümüş M, et al. Health-Related Quality of Life With Carboplatin-Paclitaxel or nab-Paclitaxel With or Without Pembrolizumab in Patients With Metastatic Squamous Non–Small-Cell Lung Cancer. JCO. 2020;38(3):271–80.

15. Wang J, Lu S, Yu X, Hu Y, Zhao J, Sun M, et al. Supplement to: Tislelizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone as first-line treatment for advanced squamous non-small-cell lung cancer: final analysis of the randomized, phase III RATIONALE-307 trial. ESMO Open. 2024;9(10):103727.

16. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, Tafreshi A, Gümüş M, Mazières J, et al. Supplement to: Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non–Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2018;379(21):2040–51.

6. Sammensætning af fagudvalg

Medicinrådets fagudvalg vedrørende lungekræft	
Forperson	Indstillet af
Lotte Holm Land *Overlæge*	Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Selskab for Klinisk Onkologi (repræsenterer også Region Syddanmark)
Medlemmer	Udpeget af
Anja Pagh *Afdelingslæge*	Region Nordjylland
Hjørdis Hjalting Schmidt *Afdelingslæge*	Region Midtjylland
Irina Lodina *Afdelingslæge*	Region Sjælland
Rikke Andersen *Afdelingslæge*	Region Hovedstaden
Annie Lorenzen *Klinisk farmaceut*	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Udpegning i gang	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Niels Christensen *Afdelingslæge*	Dansk Lungemedicinsk Selskab
Steen Riisgaard de Blanck (næstforperson) *Afdelingslæge*	Dansk Selskab for Klinisk Onkologi
Kasper Simonsen *Patient/patientrepræsentant*	Danske Patienter

7. Versionslog

Versionslog		
Version	**Dato**	**Ændring**
1.0	19. november 2025	Godkendt af Medicinrådet.

8. Bilag

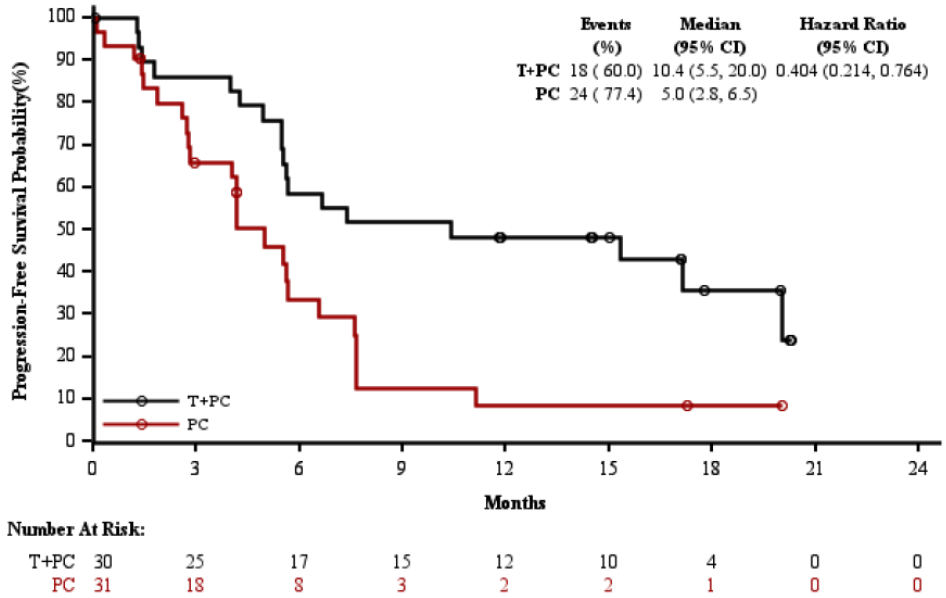
8.1 Sammenligning af baselinekarakteristika for ITT-populationen i hhv. RATIONALE-307 og KEYNOTE-407

Tabel 10. Baselinekarakteristika for ITT-populationen i hhv. RATIONALE-307 [5] og KEYNOTE-407 [7]

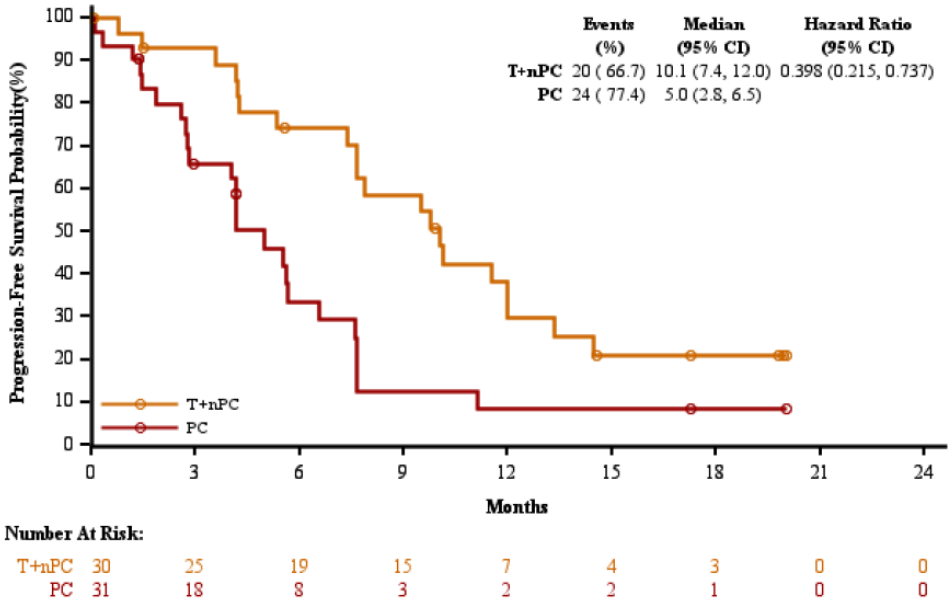
	RATIONALE-307			KEYNOTE-407	
	Tislelizumab + carboplatin and paclitaxel (n = 120)	Tislelizumab + carboplatin and nab-paclitaxel (n = 119)	Placebo + carboplatin and paclitaxel (n = 121)	Pembrolizumab + carboplatin and (nab-)paclitaxel (n = 278)	Placebo + carboplatin and (nab-)paclitaxel (n = 281)
Alder, median (interval)	60 (41-74)	63 (38-74)	62 (34-74)	65 (29-87)	65 (36-88)
Mænd, n (%)	107 (89,2)	112 (94,1)	111 (91,7)	220 (79,1)	235 (83,6)
Rygning, n (%)					
Nuværende/ tidligere	96 (80,0)	107 (89,9)	98 (81,0)	256 (92,1)	262 (93,2)
Aldrig	24 (20,0)	12 (10,1)	23 (19,0)	22 (7,9)	19 (6,8)
Region, n (%)					
Østasien	120 (100)	119 (100)	121 (100)	54 (19,4)	52 (18,5)
Resten af verden	0 (0)	0 (0)	0 (0)	224 (80,6)	229 (81,5)
ECOG status, n (%)					
0	31 (25,8)	22 (18,5)	32 (26,4)	73 (26,3)	90 (32,0)
1	89 (74,2)	97 (81,5)	89 (73,6)	205 (73,7)	191 (68,0)
Histologi, n (%)					
Planocellulær	NR			272 (97,8)	274 (97,5)
Adenoplanocellulær				6 (2,2)	7 (2,5)

	RATIONALE-307			KEYNOTE-407	
	Tislelizumab + carboplatin and paclitaxel (n = 120)	Tislelizumab + carboplatin and nab-paclitaxel (n = 119)	Placebo + carboplatin and paclitaxel (n = 121)	Pembrolizumab + carboplatin and (nab-)paclitaxel (n = 278)	Placebo + carboplatin and (nab-)paclitaxel (n = 281)
Tumorstadie, n (%)					
Stage IIIB	38 (31,7)	40 (33,6)	44 (36,4)	N/A	
Stage IV	82 (68,3)	79 (66,4)	77 (63,6)	278 (100)	281 (100)
PD-L1-ekspression i tumorceller, n (%)					
<1 %	48 (40,0)	47 (39,5)	49 (40,5)	95 (34,2)	99 (35,2)
1-49 %	30 (25,0)	30 (25,2)	31 (25,6)	103 (37,1)	104 (37,0)
≥50 %	42 (35,0)	42 (35,3)	41 (33,9)	73 (26,3)	73 (26,0)
Område for bekræftede fjernmetastaser, n (%)					
Knogle	24 (20,0)	16 (13,4)	21 (17,4)	NR	
Lever	15 (12,5)	15 (12,6)	14 (11,6)		
Hjerne	2 (1,7)	3 (2,5)	1 (0,8)	20 (7,2)	24 (8,5)
Taxan kemoterapi, n (%)					
Paclitaxel	120 (100)	0 (0)	121 (100)	169 (60,8)	167 (59,4)
Nab-Paclitaxel	0 (0)	119 (100)	0 (0)	109 (39,2)	114 (40,6)

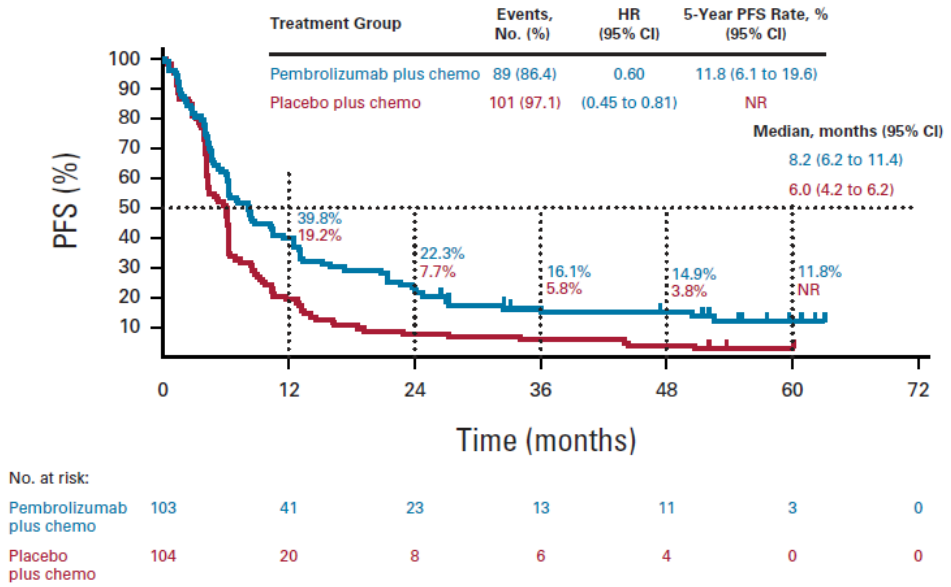
8.2 Kaplan Meier-plots for PFS i RATIONALE-307 og KEYNOTE-407



Figur 1. Kaplan-Meier plot af PFS (PD-L1-ekspression ≥ 1 % og < 50 %) for arm A (tislelizumab i komb. med carboplatin og paclitaxel) og arm C (placebo i komb. med carboplatin and paclitaxel) i RATIONALE-307 (datacut: 30. september 2020) [13]



Figur 2. Kaplan-Meier plot af PFS (PD-L1-ekspression ≥ 1 % og < 50 %) for arm B (tislelizumab i komb. med carboplatin og nab-paclitaxel) og arm C (placebo i komb. med carboplatin and paclitaxel) i RATIONALE-307 (datacut: 30. september 2020) [13]

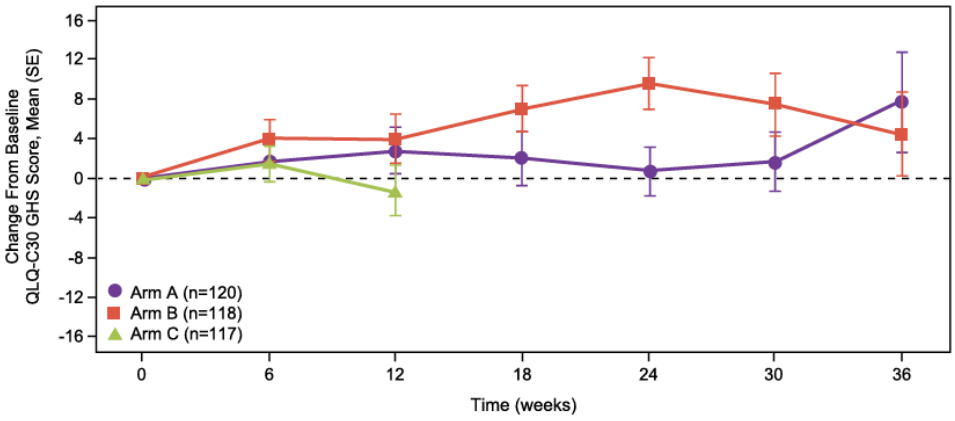


No. at risk:

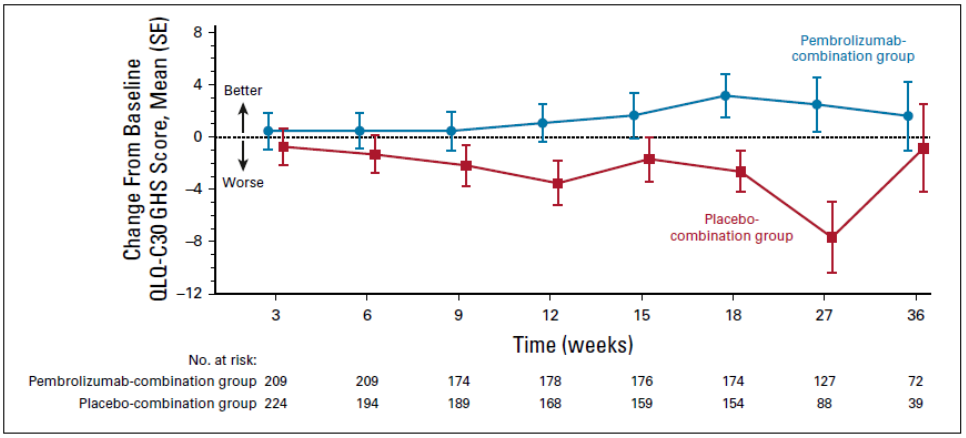
Pembrolizumab plus chemo	103	41	23	13	11	3	0
Placebo plus chemo	104	20	8	6	4	0	0

Figur 3. Kaplan-Meier plot af PFS (PD-L1-ekspression ≥ 1 % og < 50 %) for arm A (pembrolizumab i komb. med carboplatin og (nab)-paclitaxel) og arm B (placebo i komb. med carboplatin and (nab-)paclitaxel) i KEYNOTE-407 (datacut: 23. februar 2022) [8]

8.3 Gennemsnitlig ændring fra baseline i QLQ-C30 skalascore i RATIONALE-307 og KEYNOTE-407



Figur 4. Gennemsnitlig ændring fra baseline i QLQ-C30 skala score i RATIONALE-307 (datacut: 6. december 2019) [12]



Figur 5. Gennemsnitlig ændring fra baseline i QLQ-C30 skala score i KEYNOTE-407 (datacut: 3. april 2018) [14]

8.4 Uønskede hændelser i RATIONALE-307 og KEYNOTE-407

Tabel 11. Forekomst af uønskede hændelser optrædende hos ≥20 % af patienterne i en hvilken som helst arm i RATIONALE-307 [6] og ≥15 % i KEYNOTE-407 [8], sorteret efter faldende hyppighed af alle grader i Arm A i RATIONALE-307

	RATIONALE-307			KEYNOTE-407	
Uønskede hændelser, n (%)	**Arm A: Tislelizumab + carboplatin og paclitaxel (n = 120)**	**Arm B: Tislelizumab + carboplatin og nab-paclitaxel (n = 118)**	**Arm C: Carboplatin og paclitaxel (n = 117)**	**Arm A: Pembrolizumab + carboplatin og (nab-)paclitaxel (n = 278)**	**Arm B: Placebo + carboplatin og (nab-)paclitaxel (n = 280)**
Anæmi	107 (89,2)	111 (94,1)	94 (80,3)	152 (54,7)	145 (51,8)
Alopeci	78 (65)	82 (69,5)	72 (61,5)	128 (46,0)	105 (37,5)
Nedsat neutrofiltal	78 (65)	72 (61)	68 (58,1)	-	-
Leukocytopeni	67 (55,8)	68 (57,6)	62 (53)	-	-
Leukopeni	58 (48,3)	66 (55,9)	57 (48,7)	-	-
Forhøjet alaninaminotransferase (ALAT)	56 (46,7)	43 (36,4)	27 (23,1)	-	-
Nedsat appetit	54 (45)	55 (46,6)	37 (31,6)	77 (27,7)	82 (29,3)
Neutropeni	53 (44,2)	50 (42,4)	56 (47,9)	105 (37,8)	91 (32,5)
Forhøjet aspartataminotransferase (ASAT)	49 (40,8)	42 (35,6)	14 (12,0)	-	-
Nedsat antal blodplader	44 (36,7)	52 (44,1)	29 (24,8)	-	-
Forstoppelse	40 (33,3)	36 (30,5)	27 (23,1)	70 (25,2)	62 (22,1)
Smerter i ekstremiteter	40 (33,3)	18 (15,3)	27 (23,1)	-	-
Kvalme	37 (30,8)	54 (45,8)	35 (29,9)	101 (36,3)	91 (32,5)

	RATIONALE-307			KEYNOTE-407	
Uønskede hændelser, n (%)	**Arm A: Tislelizumab + carboplatin og paclitaxel (n = 120)**	**Arm B: Tislelizumab + carboplatin og nab-paclitaxel (n = 118)**	**Arm C: Carboplatin og paclitaxel (n = 117)**	**Arm A: Pembrolizumab + carboplatin og (nab-)paclitaxel (n = 278)**	**Arm B: Placebo + carboplatin og (nab-)paclitaxel (n = 280)**
Trombocytopeni	35 (29,2)	49 (41,5)	33 (28,2)	86 (30,9)	65 (23,2)
Hypoalbuminæmi	30 (25,0)	25 (21,2)	19 (16,2)	-	-
Asteni	30 (25,0)	24 (20,3)	24 (20,5)	63 (22,7)	63 (22,5)
Forhøjet bilirubin	30 (25,0)	18 (15,3)	15 (12,8)	-	-
Opkastning	28 (23,3)	27 (22,9)	20 (17,1)	51 (18,3)	33 (11,8)
Hypæstesi	27 (22,5)	13 (11,0)	20 (17,1)	-	-
Udslæt	26 (21,7)	28 (23,7)	4 (3,4)	52 (18,7)	32 (11,4)
Hyponatriæmi	26 (21,7)	25 (21,2)	20 (17,1)	-	-
Artralgi	26 (21,7)	23 (19,5)	20 (17,1)	71 (25,5)	48 (17,1)
Hypokaliæmi	26 (21,7)	20 (16,9)	16 (13,7)	-	-
Pneumoni	26 (21,7)	19 (16,1)	13 (11,1)	-	-
Pyreksi	25 (20,8)	24 (20,3)	18 (15,4)	42 (15,1)	38 (13,6)
Hæmoptyse	24 (20,0)	20 (16,9)	13 (11,1)	-	-
Almen utilpashed	24 (20,0)	19 (16,1)	19 (16,2)	-	-
Diarré	-	-	-	93 (33,5)	71 (25,4)
Træthed	-	-	-	68 (24,5)	74 (26,4)
Perifer neuropati	-	-	-	61 (21,9)	48 (17,1)
Pruritus / Kløe	-	-	-	51 (18,3)	25 (8,9)

	RATIONALE-307			KEYNOTE-407	
Uønskede hændelser, n (%)	**Arm A: Tislelizumab + carboplatin og paclitaxel (n = 120)**	**Arm B: Tislelizumab + carboplatin og nab-paclitaxel (n = 118)**	**Arm C: Carboplatin og paclitaxel (n = 117)**	**Arm A: Pembrolizumab + carboplatin og (nab-)paclitaxel (n = 278)**	**Arm B: Placebo + carboplatin og (nab-)paclitaxel (n = 280)**
Hoste	-	-	-	49 (17,6)	56 (20,0)
Dyspnø	-	-	-	41 (14,7)	47 (16,8)

8.5 Risiko for bias

Vurdering af risiko for bias vha. Cochrane risk of bias tool 2.0.

Tabel 12. Vurdering af risiko for bias i RATIONALE-307

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Lav	Allokering til behandling eller placebo var randomiseret i en ratio 1:1:1. Patienten får et unikt nummer via IRT-system (Interactive Response Technology). Randomisering og tildeling af behandling sker via IRT-systemet [9].
Risiko for bias ved tildeling til intervention	Lav	Randomisering og tildeling af behandling sker via IRT-systemet pba. patientens unikke nummer [4].
Risiko for bias grundet manglende data for effektmål	Nogle bekymringer	For OS og PFS er data tilgængelige for alle patienter i den analyserede subgruppe (lav risiko for bias). For livskvalitetsdata er der et stort frafald i armene, som ydermere varierede meget på tværs af armene, hvilket kan føre til systematisk skævhed (nogle bekymringer for bias).
Risiko for bias ved måling af effektmål	Nogle bekymringer	OS og PFS vurderet af en uafhængig, blindet komité (IRC) anses for at være robuste og standardiserede effektmål (lav risiko for bias). Da studiet er open-label, kan PFS vurderet af investigator været subjektiv vurdering (høj risiko for bias). Livskvalitet og rapportering af uønskede hændelser vurderes at have nogle bekymringer, da disse kan være påvirket af manglende blinding samt forskelle i frafald.
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Lav	Protokol tilgængelig, og alle prædefinerede outcomes er rapporteret.
Overordnet vurdering af risiko for bias	Nogle bekymringer	Der er nogle bekymringer vedr. risiko for systematisk skævhed relateret til manglende

Bias	Risiko for bias	Uddybning
		livskvalitetsdata, hvor der ses forskelle i frafald mellem interventionsarmene. Derudover er der nogle bekymringer ved måling af effektmål grundet open-label design og subjektiv vurdering af progression.

Tabel 13. Vurdering af risiko for bias i KEYNOTE-407

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Lav	Randomisering og tildeling af behandling blev udført centralt via et elektronisk IVRS/IWRS-system, hvilket sikrer, at personale ikke kunne forudsige eller påvirke tildelingen. Randomiseringen skete i en 1:1 ratio, og der blev stratificeret for PD-L1-ekspression, valg af taxan og geografisk region.
Risiko for bias ved tildeling til intervention	Lav	Tildeling af behandling blev foretaget centralt via IVRS/IWRS, og studiet var dobbeltblindet, så hverken patienter, personale eller investigator kendte behandlingsarmene
Risiko for bias grundet manglende data for effektmål	Lav	For OS og PFS er data tilgængelige for alle patienter i den analyserede subgruppe (lav risiko for bias). Livskvalitetsdata og sikkerhedsdata er kun tilgængelig for ITT-populationen, men der forventes ingen væsentlig forskel i disse parametre mellem ITT-populationen og subgruppen (lav risiko for bias).
Risiko for bias ved måling af effektmål	Lav	PFS blev vurderet af en central, blindet komité (BICR) efter RECIST v1.1, og OS er et objektivt endpoint, hvilket giver lav risiko for bias. Livskvalitet (EORTC QLQ-LC13, QLQ-C30, EQ-5D-3L), uønskede hændelser og behandlingsophør pga. bivirkninger blev vurderet under dobbeltblindede forhold, hvilket begrænser risikoen for systematisk skævhed.
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Lav	Protokol tilgængelig, og alle prædefinerede outcomes er rapporteret.
Overordnet vurdering af risiko for bias	Lav	Randomisering og tildeling blev håndteret centralt og under dobbeltblinde forhold. Data for OS og PFS er tilgængelige for alle patienter i den relevante subgruppe, og selvom livskvalitets- og sikkerhedsdata kun er rapporteret for ITT-populationen, vurderes dette ikke at introducere systematiske skævheder. Effektmålene blev målt ved hjælp af robuste og objektive metoder, og alle prædefinerede outcomes er rapporteret i henhold til protokollen.

Medicinrådet

Medicinrådets sekretariat
Medicinrådet Dampfærgevej 21-23, 3. sal
2100 København Ø

+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk