

# Opsummering af Medicinrådets evidensgennemgang vedrørende lægemidler til førstelinjebehandling af uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft

*Medicinrådets behandlingsvejledning*

# Beh



## 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 behandlingsvejledninger

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. Relevante overvejelser er typisk:

- Hvilke lægemidler udgør den bedste behandling, og betragtes nogle af dem som ligeværdige alternativer til den relevante patientgruppe?
- Hvilke patienter kan behandles med lægemidlerne?

Desuden adresserer behandlingsvejledningen, hvilke kriterier der er for anvendelse af lægemidlerne:

- Kriterier for opstart af behandling.
- Kriterier for skift af behandling.
- Kriterier for stop eller dosisjustering af behandling

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

*Medicinrådets opsummering* (dette dokument) baseres på den senest opdaterede evidensgennemgang. Heri indgår den samlede kliniske vurdering af lægemidlerne samt det kliniske sammenligningsgrundlag, der viser dosis og behandlingsperiode for de ligestillede lægemidler. Dette danner sammen med en eventuel *omkostningsanalyse* baggrund for Medicinrådets *lægemiddelrekommandation* til regionerne.

I opsummeringen indplaceres lægemidlerne i en eller flere af følgende kategorier:



### Anvend

Lægemidler, der på baggrund af effekt, sikkerhed og andre overvejelser vurderes at være de bedste behandlinger til patientpopulationen i det kliniske spørgsmål.

Lægemidler i denne kategori er alle ligestillede som mulige førstevalg til størstedelen af patientpopulationen i lægemiddelrekommandationen ud fra en samlet klinisk vurdering.

### Overvej

Lægemidler, der ikke kan ligestilles med de bedste behandlingsalternativer, baseret på en samlet vurdering af effekt, sikkerhed og andre overvejelser ved behandlingen.

Lægemidlerne kan dog være relevante behandlingsalternativer for patienter, som ikke har gavn af lægemidlerne angivet under "anvend".

Lægemidler i denne kategori er ikke velegnede som mulige førstevalg til størstedelen af patientpopulationen i lægemiddelrekommandationen, medmindre særlige forhold taler herfor.

### Anvend ikke rutinemæssigt

Lægemidler, der ud fra en samlet vurdering af effekt, sikkerhed og andre overvejelser viser væsentligt dårligere resultater end lægemidlerne i kategorien "anvend".

Lægemidler i denne kategori vil aldrig være velegnede som mulige førstevalg til størstedelen af patientpopulationen i lægemiddelrekommandationen.

### Anvend ikke

Lægemidler kan placeres i kategorien "anvend ikke", når evidensen viser, at de samlede ulemper ved behandling med lægemidlet er klart større end fordelene sammenlignet med de øvrige behandlingsalternativer. Lægemidler i denne kategori indgår ikke i lægemiddelrekommandationen.

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

#### Dokumentoplysninger

|                  |                    |
|------------------|--------------------|
| Godkendelsesdato | 11. september 2025 |
|------------------|--------------------|

|                |        |
|----------------|--------|
| Dokumentnummer | 223292 |
|----------------|--------|

|                |     |
|----------------|-----|
| Versionsnummer | 2.1 |
|----------------|-----|

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

Sprog: dansk  
Format: pdf  
Udgivet af Medicinrådet, 12. september 2025



# Om opsummeringen

Medicinrådet har i februar 2020 udarbejdet ['Baggrund for Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til førstelinjebehandling af uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft – version 1.2'](#) på baggrund af Medicinrådets beslutning om at angive retningslinjer for anvendelse af eksisterende og nye lægemidler inden for terapiområdet. Formålet var at:

- vurdere om der er klinisk betydende forskelle på godkendte lægemidler til behandling i førstelinje indenfor hver af de otte relevante patientpopulationer (se Figur 1), eller om to eller flere lægemidler kan ligestilles.
- vurdere hvorvidt der er klinisk betydende forskelle mellem fast dosering og vægtbaseret dosering af pembrolizumab, samt administrationsfrekvens hver 3. eller 6. uge.

Efterfølgende er behandlingsvejledningen blevet opdateret adskillige gange som følge af nye tilgængelige lægemidler eller revurdering af Medicinrådets tidligere vurderinger. Det gælder for:

- *Patienter med ALK-translokation:*
  - Brigatinib er blevet ligestillet med alectinib, se [Medicinrådets vurdering vedrørende brigatinib til førstelinjebehandling af uhelbredelig ALK-positiv ikke-småcellet lungekræft](#) og [Tillæg til Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til førstelinjebehandling af ikke-småcellet lungekræft – vedr. patienter med ALK-translokation – version 1.3](#)
  - Lorlatinib er revurderet i juni 2025 og anbefales nu som 1. linjebehandling, se [Medicinrådets anbefaling vedr. lorlatinib til ALK-positiv uhelbredelig NSCLC i 1. linje-vers. 1.0](#)
- *Patienter med ikke-planocellulær eller planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression  $\geq$  50 %:*
  - Atezolizumab er blevet ligestillet med pembrolizumab, se [Tillæg til Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til førstelinjebehandling af ikke-småcellet lungekræft – direkte indplacering af atezolizumab - version 1.0](#)
  - Cemiplimab er blevet ligestillet med pembrolizumab, se [Tillæg til Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til førstelinjebehandling af uhelbredelig – direkte indplacering af cemiplimab til patienter med PD-L1-ekspression  \$\geq\$  50 % - version 1.0](#)
- *Patienter med ikke-planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression  $\geq$  1 % og  $<$  50 %:*
  - Cemiplimab i kombination med kemoterapi er blevet ligestillet med pembrolizumab i kombination med kemoterapi, se [Tillæg til Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til førstelinjebehandling af NSCLC – direkte indplacering af cemiplimab i kombination med kemoterapi-vers. 1.0](#)



- *Patienter med planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression  $\geq 1\%$  og  $< 50\%$ :*
  - Pembrolizumab i kombination med kemoterapi blev revurderet på baggrund af nye data og siden anbefalet af Medicinrådet i januar 2021, se [Medicinrådets anbefaling vedrørende pembrolizumab i kombination med kemoterapi til behandling af planocellulær ikke-småcellet lungekræft med PD-L1-ekspression  \$< 50\%\$](#) .
  - Cemiplimab i kombination med kemoterapi er blevet ligestillet med pembrolizumab i kombination med kemoterapi, se [Tillæg til Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til førstelinjehandling af NSCLC – direkte indplacering af cemiplimab i kombination med kemoterapi-vers. 1.0](#)
- *Patienter med ikke-planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression  $< 1\%$ :*
  - Pembrolizumab i kombination med kemoterapi blev revurderet på baggrund af nye data og siden anbefalet af Medicinrådet i oktober 2020, se [Medicinrådets anbefaling vedrørende pembrolizumab i kombination med kemoterapi til førstelinjehandling af patienter med uhelbredelig ikke-planocellulær ikke-småcellet lungekræft og PD-L1-ekspression  \$< 1\%\$](#) .
- *Patienter med planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression  $< 1\%$ :*
  - Nivolumab i kombination med ipilimumab og begrænset kemoterapi blev anbefalet af Medicinrådet i juni 2022, se [Medicinrådets anbefaling vedrørende nivolumab i kombination med ipilimumab og begrænset kemoterapi til førstelinjehandling af uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft - version 1.0](#).

Disse vurderinger og evidensgennemgange ligger til grund for de kliniske rækkefølger af lægemidler præsenteret i denne opsummering.

Alle populationer i opsummeringen omfatter voksne patienter, som ikke tidligere har modtaget systemisk behandling for uhelbredelig 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.

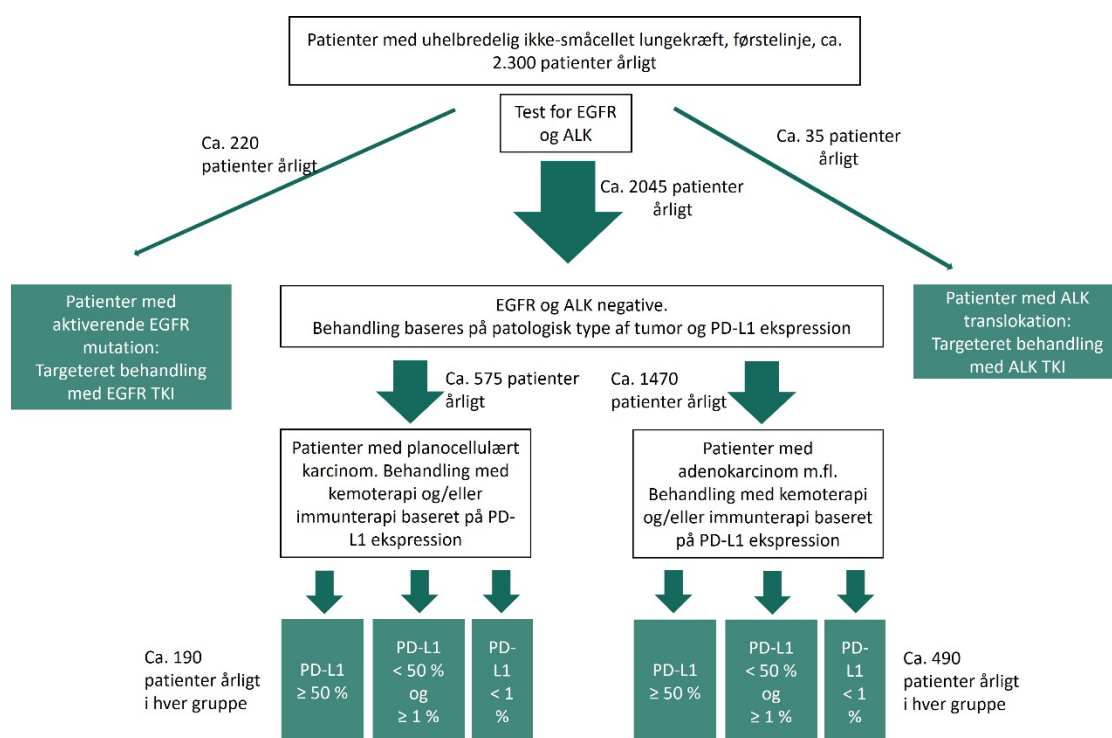
Patienterne er først inddelt på basis af aktiverende EGFR-mutation eller Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-translokation. Hvis patienten har én af disse, bliver patienten i første omgang behandlet med relevant targeteret behandling.

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.



### Patientantal

De estimerede patientantal tager udgangspunkt i Dansk Lunge Cancer Gruppens (DLCG) 2022 årsrapport [1]. Omkring 2.700 patienter blev diagnosticeret med uhelbredelig lungekræft, hvoraf omkring 85 % af patienterne har NSCLC (ca. 2.300 patienter). Af disse har omkring 75 % af patienterne ikke-planocellulær uhelbredelig NSCLC (ca. 1.725 patienter), og omkring 25 % har planocellulær uhelbredelig NSCLC (ca. 575 patienter). Aktiverende EGFR-mutationer og ALK-translokationer forekommer primært hos patienter med ikke-planocellulær NSCLC; ca. 13 % for aktiverende EGFR-mutationer og omkring 220 patienter (13 % af 1.725 patienter)) og ca. 2 % for ALK-translokationer (tabel 7.1.6.5 i årsrapporten og omkring 35 patienter (2 % af 1.725 patienter)). For EGFR og ALK-negative patienter (ca. 2.045 patienter) er behandling baseret på patologisk type og PD-L1-ekspression ( $\geq 50\%$ ,  $\geq 1\%$  og  $< 50\%$  og  $< 1\%$ ), hvor patienterne deles ca. jævnt i hver PD-L1-subgruppe.



Figur 1. Oversigt over de otte patientpopulationer, der ligger bag tabel 1-8



# Medicinrådets kliniske vurdering af lægemidler

Medicinrådets kliniske vurdering af lægemidler er baseret på en samlet gennemgang af lægemidternes effekt og sikkerhed og andre overvejelser om valg mellem lægemidlerne.

Der laves separate anbefalinger for de patientpopulationer, der vises i figuren ovenfor.

Lægemidler, som står med gråt, er ikke anbefalet af Medicinrådet pga. pris, men indgår her i indplaceringen af lægemidler til uhelbredelig NSCLC.

**Tabel 1. 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.<br>Dacomitinib oral, 45 mg × 1 dgl. §<br>Erlotinib, oral, 150 mg × 1 dgl.<br>Gefitinib, oral, 250 mg × 1 dgl. | Til progression eller intolerable bivirkninger |
| Anvend ikke rutinemæssigt                |                                                                                                                                              |                                                |
| Anvend ikke                              |                                                                                                                                              |                                                |

\* Procentsatsen beskriver den andel af patientpopulationen i det kliniske spørgsmål, der som minimum bør opstarte behandling med det lægemiddel, der bliver førstevalg i rekommandationen. § Ikke anbefalet af Medicinrådet.

**Tabel 2. Patienter med ALK-translokation**

| Anbefaling                               | Lægemiddel inklusive administration og dosis                                                                                                                            | Behandlingslængde                              |
|------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| Anvend til minimum 75 % af populationen* | Lorlatinib, oral, 100 mg x 1 dgl.**                                                                                                                                     | Til progression eller intolerable bivirkninger |
| Overvej                                  | Alectinib, oral, 600 mg x 2 dgl. <sup>§</sup><br>Brigatinib, oral 90 mg x 1 dgl. i 7 dage og derefter 180 mg x 1 dgl. <sup>§</sup><br>Crizotinib, oral, 250 mg x 2 dgl. | Til progression eller intolerable bivirkninger |
| Anvend ikke rutinemæssigt                | Ceritinib, oral, 450 mg x 1 dgl.                                                                                                                                        | Til progression eller intolerable bivirkninger |
| Anvend ikke                              |                                                                                                                                                                         |                                                |

\* Procentsatsen beskriver den andel af patientpopulationen i det kliniske spørgsmål, der som minimum bør opstarte behandling med det lægemiddel, der bliver førstevalg i rekommandationen. \*\*Anbefalingen gælder kun for patienter med performance status 0-1. <sup>§</sup> Alectinib og brigatinib er vurderet klinisk mere effektive end crizotinib. Alectinib og brigatinib er klinisk ligestillede.

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

| Anbefaling                               | Lægemiddel inklusive administration og dosis                                                             | Behandlingslængde                                            |
|------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| Anvend til minimum 95 % af populationen* | Atezolizumab<br>Cemiplimab<br>Pembrolizumab #                                                            | Til progression eller intolerable bivirkninger, i maks. 2 år |
| Overvej                                  |                                                                                                          |                                                              |
| Anvend ikke rutinemæssigt                |                                                                                                          |                                                              |
| Anvend ikke                              | Pembrolizumab #<br>i kombination med kemoterapi §, ^<br><br>Cemiplimab i kombination med kemoterapi §, ^ |                                                              |

\* Procentsatsen beskriver den andel af patientpopulationen i det kliniske spørgsmål, der som minimum bør opstarte behandling med det lægemiddel, der bliver førstevalg i rekommandationen. § 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).

**Tabel 4. Patienter med planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression  $\geq 50\%$** 

| Anbefaling                               | Lægemiddel inklusive administration og dosis                                                             | Behandlingslængde                                            |
|------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| Anvend til minimum 95 % af populationen* | Atezolizumab<br>Cemiplimab<br>Pembrolizumab #                                                            | Til progression eller intolerable bivirkninger, i maks. 2 år |
| Overvej                                  |                                                                                                          |                                                              |
| Anvend ikke rutinemæssigt                |                                                                                                          |                                                              |
| Anvend ikke                              | Pembrolizumab #<br>i kombination med kemoterapi §, ^<br><br>Cemiplimab i kombination med kemoterapi §, ^ |                                                              |

\* Procentsatsen beskriver den andel af patientpopulationen i det kliniske spørgsmål, der som minimum bør opstarte behandling med det lægemiddel, der bliver førstevalg i rekommandationen. § 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).

**Tabel 5. Patienter med ikke-planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression  $\geq 1\%$  og  $< 50\%$** 

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

\* Procentsatsen beskriver den andel af patientpopulationen i det kliniske spørgsmål, der som minimum bør opstarte behandling med det lægemiddel, der bliver førstevalg i rekommandationen. # 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).

**Tabel 6. Patienter med planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression  $\geq 1\%$  og  $< 50\%$** 

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

\* Procentsatsen beskriver den andel af patientpopulationen i det kliniske spørgsmål, der som minimum bør opstarte behandling med det lægemiddel, der bliver førstevalg i rekommandationen. # 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).

**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* | Pembrolizumab #<br>i kombination med kemoterapi | Fire serier pembrolizumab i kombination med pemetrexed og carboplatin eller cisplatin, givet hver 3. uge.<br><br>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                              |                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                               |

\* Procentsatsen beskriver den andel af patientpopulationen i det kliniske spørgsmål, der som minimum bør opstarte behandling med det lægemiddel, der bliver førstevalg i rekommandationen. # 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).



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

| Anbefaling                               | Lægemiddel inklusive administration og dosis                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Behandlingslængde                                                                                                                                                                     |
|------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Anvend til minimum 75 % af populationen* | Opdivo (nivolumab) 360 mg hver 3. uge som intravenøs infusion i kombination med Yervoy (ipilimumab) 1 mg/kg hver 6. uge som intravenøs infusion og to cykler af platinbaseret kemoterapi hver 3. uge. Efter de to cykler kemoterapi fortsætter behandling med 360 mg nivolumab hver 3. uge i kombination med 1 mg/kg ipilimumab hver 6 uge.<br><br>Pembrolizumab #<br>i kombination med kemoterapi § | Behandling med nivolumab i kombination med ipilimumab fortsættes indtil sygdomsprogression, uacceptabel toksicitet eller maksimalt op til 2 år hos patienter uden sygdomsprogression. |
| Overvej                                  | Platinbaseret kemoterapi ^                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 4-6 behandlingsserier                                                                                                                                                                 |
| Anvend ikke rutinemæssigt                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                       |
| Anvend ikke                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                       |

\* Procentsatsen beskriver den andel af patientpopulationen i det kliniske spørgsmål, der som minimum bør opstarte behandling med det lægemiddel, der bliver førstevalg i rekommandationen. § 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 samt administrationsfrekvens af pembrolizumab

Fagudvalget vurderer, at der på det foreliggende datagrundlag ikke er fundet klinisk betydende forskelle mellem fast dosering og vægtbaseret dosering af pembrolizumab. Ligeledes vurderer fagudvalget, at der på det foreliggende datagrundlag ikke er fundet klinisk betydende forskelle på pembrolizumab administreret hver 3. og hver 6. uge.

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

De overvejelser, som er grundlag for denne vurdering, er nærmere beskrevet i de relevante afsnit i [Baggrund for Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til førstelinjebehandling af uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft](#).



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

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

## Baggrund for den samlede vurdering af lægemidler

Herunder opsummerer Medicinrådet de faktorer, der har været afgørende for den kliniske rækkefølge af lægemidler til uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft. For den fulde gennemgang henvises til de relevante dokumenter oplistet på side 3-4.

### Baggrund for Medicinrådets kliniske rækkefølge af lægemidler vedrørende klinisk spørgsmål 1

*Er der klinisk betydende forskelle på lægemidler til behandling af patienter med ikke-planocellulær NSCLC og en aktiverende EGFR-mutation?*

*Vægtning af effekt og sikkerhed mellem lægemidlerne (uændret fra [Baggrund for Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til førstelinjebehandling af uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft – version 1.2](#))*

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 behandlingsophør grundet uønskede hændelser (kritisk effektmål) samt alvorlige uønskede hændelser (vigtigt effektmål). Osimertinib var bedre end afatinib på PFS og alvorlige uønskede hændelser (vigtige effektmål). Fagudvalget bemærker, at selvom osimertinib ikke var signifikant bedre end dacomitinib på OS og PFS, viser NMA'ens resultater en tendens i den retning. Desuden har osimertinib lavere toksicitet. For alle fire effektmål analyseret med NMA'er er der niveauforskelle mellem SUCRA-værdier til fordel for osimertinib versus de øvrige lægemidler. 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. Alle analyser peger altså på bedre effekt og lavere toksicitet af osimertinib, hvorfor fagudvalget vurderer, dette lægemiddel er klinisk betydende bedre end de øvrige. 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 gefitinib. 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 yderligere opmærksom på, at erfaring fra dansk klinisk praksis er, at afatinib er forbundet med mere toksicitet end gefitinib/erlotinib.

#### *Evidensens kvalitet*

Meget lav

#### *Andre overvejelser*

Fagudvalget vurderer, at patienter med performance status (PS) > 1 kan behandles med EGFR-TKI.

Fagudvalget vurderer, at patienter ældre end 75 år kan behandles med EGFR-TKI.

### **Baggrund for Medicinrådets kliniske rækkefølge af lægemidler vedrørende klinisk spørgsmål 2**

*Er der klinisk betydende forskelle på lægemidler til behandling af patienter med ikke-planocellulær NSCLC og en ALK-translokation?*

#### **Lorlatinib sammenlignet med brigatinib og alectinib**

*Vægtning af effekt og sikkerhed mellem lægemidlerne (taget fra [Medicinrådets anbefaling vedr. lorlatinib til ALK-positiv uheldredelig NSCLC i 1. linje-vers. 1.0](#) og [Medicinrådets vurdering af lorlatinib \(Lorviqua\) til ALK-positiv uheldredelig NSCLC 1. linje-vers. 1.0](#))*

Lorlatinib vurderes at være en mere effektiv behandling end alectinib og brigatinib, da behandling med lorlatinib i 1. behandlingslinje fremfor 2. behandlingslinje kan forsinke, at sygdommen forværres, og begrænse dens spredning til hjernen, sammenlignet med brigatinib eller alectinib. Derfor anbefales lorlatinib som det eneste lægemiddel i kategorien "Anvend". Brigatinib og alectinib indplaceres i kategorien "Overvej", da de ikke betragtes som klinisk ligestillede med lorlatinib.

For effektmålet PFS viser resultaterne fra NMA'en en HR på 0,44 (95 % CI 0,28; 0,71) for lorlatinib overfor alectinib og en HR på 0,44 (95 % CI 0,27; 0,71) for lorlatinib overfor brigatinib.

For effektmålet OS er det ikke muligt at konkludere, hvilken effekt lorlatinib har på OS ud fra NMA'en pga. umodne data.

De tre lægemidler har tidligere været ligestillede på baggrund af [Tillæg til Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til førstelinjehandling af ikke-småcellet lungekræft – vedr. patienter med ALK-translokation – version 1.3, Medicinrådets](#)



[vurdering vedrørende brigatinib til førstelinjebehandling af uhelbredelig ALK-positiv ikke-småcellet lungekræft](#) og [Tillæg til Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til førstelinjebehandling af uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft – direkte indplacering af lorlatinib til patienter med ALK-translokation-version 1.0.](#)

### **Brigatinib sammenlignet med alectinib**

*Vægtning af effekt og sikkerhed mellem lægemidlerne (taget fra [Tillæg til Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til førstelinjebehandling af ikke-småcellet lungekræft – vedr. patienter med ALK-translokation – version 1.3](#) og [Medicinrådets vurdering vedrørende brigatinib til førstelinjebehandling af uhelbredelig ALK-positiv ikke-småcellet lungekræft](#))*

Samlet vurderer fagudvalget på baggrund af den narrative sammenligning, at brigatinib og alectinib forekommer lige effektive til førstelinjebehandling af patienter med uhelbredelig ALK-positiv ikke-småcellet lungekræft og at begge behandlinger er vurderet klinisk mere effektive end crizotinib. Sikkerhedsprofilerne for de to lægemidler er forskellige, hvor begge lægemidler kan medføre en række uønskede hændelser. På det foreliggende datagrundlag samt fagudvalgets kliniske erfaring kan det dog ikke konkluderes, om forskellen i sikkerhedsprofilerne er af klinisk betydning, eller om den ene bivirkningsprofil er mere fordelagtig for patienterne end den anden. På baggrund af vurderingen af den kliniske værdi af brigatinib i forhold til alectinib, vurderer Medicinrådet, at de to lægemidler er klinisk ligeværdige og kan ligestilles som førstelinjebehandling til patienter med ikke-småcellet lungekræft og ALK-translokation.

### **Baggrund for Medicinrådets kliniske rækkefølge af lægemidler vedrørende klinisk spørgsmål 3 og 4**

*Er der klinisk betydende forskelle på lægemidler til behandling af patienter med ikke-planocellulær (klinisk spg. 3) eller planocellulær (klinisk spg. 4) NSCLC og PD-L1-ekspression  $\geq 50$  %?*

*Vægtning af effekt og sikkerhed mellem lægemidlerne (taget fra [Tillæg til Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til førstelinjebehandling af NSCLC – direkte indplacering af cemiplimab i kombination med kemoterapi-vers. 1.0](#))*

Fagudvalget vurderer, at til patienter med ikke-planocellulær eller planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression  $\geq 50$  % er cemiplimab i kombination med kemoterapi en dårligere behandling end pembrolizumab, atezolizumab eller cemiplimab som monoterapi.

Lægemidlernes effekt på overlevelse og progressionsfri overlevelse er sammenlignelig. Behandling med cemiplimab i kombination med kemoterapi er dog forbundet med flere uønskede hændelser af grad 3-5 end behandling med cemiplimab, pembrolizumab eller atezolizumab som monoterapi. I Danmark er der klinisk erfaring med både checkpoint-hæmmere som monoterapi og med pembrolizumab i kombination med kemoterapi. Sidstnævnte forventes at give sammenlignelige uønskede hændelser som cemiplimab i



kombination med kemoterapi. Pembrolizumab i kombination med kemoterapi til patienter med PD-L1-ekspression  $\geq 50\%$  er i [Medicinrådets behandlingsvejledning](#) ikke ligestillet med pembrolizumab monoterapi, pga. en dårligere bivirkningsprofil og fravær af bedre effekt på overlevelse og progressionsfri overlevelse. Grundet sammenlignelig virkningsmekanisme vurderes dette også at være tilfældet for cemiplimab i kombination med kemoterapi.

Sammenlagt vurderer fagudvalget, at cemiplimab i kombination med kemoterapi ikke kan betragtes som værende klinisk ligeværdigt med pembrolizumab, atezolizumab eller cemiplimab til patienter med ikke-planocellulær eller planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression  $\geq 50\%$ .

#### *Evidensens kvalitet*

Meget lav.

#### *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.

#### **Baggrund for Medicinrådets kliniske rækkefølge af lægemidler vedrørende klinisk spørgsmål 5 og 6**

*Er der klinisk betydende forskelle på lægemidler til behandling af patienter med ikke-planocellulær (klinisk spg. 5) eller planocellulær (klinisk spg. 6) NSCLC og PD-L1-ekspression  $\geq 1\%$  og  $< 50\%$ ?*

*Vægtning af effekt og sikkerhed mellem lægemidlerne (taget fra [Tillæg til Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til førstelinjebehandling af NSCLC – direkte indplacering af cemiplimab i kombination med kemoterapi-vers. 1.0](#))*

Fagudvalget vurderer, at til patienter med ikke-planocellulær eller planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression  $\geq 1\%$  og  $< 50\%$  er der ikke klinisk betydende forskelle mellem cemiplimab i komb. med kemoterapi og pembrolizumab i komb. med kemoterapi.

Lægemidlernes effekt på overlevelse og progressionsfri overlevelse er sammenlignelig. Begge lægemidler kan medføre en række bivirkninger, og for begge lægemidler er der særlig opmærksomhed på de immunrelaterede langtidsbivirkninger. Ud fra fagudvalgets kliniske erfaring med pembrolizumab i komb. med kemoterapi samt biologisk plausibilitet, vurderer fagudvalget, at der ikke vil være en klinisk betydende forskel mellem de to behandlinger, hvad angår uønskede hændelser. Ligeledes formoder fagudvalget, at der ikke er forskel mellem behandlingerne, hvad angår livskvalitet.

Sammenlagt vurderer fagudvalget, at cemiplimab i komb. med kemoterapi og pembrolizumab i komb. med kemoterapi er ligeværdige behandlingsalternativer, og at de to behandlinger kan ligestilles til patienter med ikke-planocellulær eller planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression  $\geq 1\%$  og  $< 50\%$ .



*Evidensens kvalitet*

Meget lav

*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.

**Baggrund for Medicinrådets kliniske rækkefølge af lægemidler vedrørende klinisk spørgsmål 7**

*Er der klinisk betydende forskelle på lægemidler til behandling af patienter med ikke-planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression < 1 %?*

*Vægtning af effekt og sikkerhed mellem lægemidlerne (adapteret fra [Medicinrådets anbefaling vedrørende pembrolizumab i kombination med kemoterapi til førstelinjebehandling af patienter med uhelbredelig ikke-planocellulær ikke-småcellet lungekræft og PD-L1-ekspression < 1 %](#))*

Fagudvalget vurderer, at pembrolizumab i kombination med kemoterapi er en bedre behandling til patientpopulationen end platinbaseret kemoterapi.

I den samlede vurdering vægter fagudvalget højt, at der var en stor merværdi for det kritiske effektmål overlevelse. Der var både en markant længere median overlevelse samt flere patienter i live efter 18 måneder ved kombinationsbehandlingen, og den relative forskel afspejlede en stor merværdi. Fagudvalget tillægger ikke den negative værdi på det kritiske effektmål behandlingsophør stor vægt, da ca. halvdelen af patienterne, som ophørte med én behandling, forblev i behandling med de øvrige lægemidler. Da den gennemsnitlige behandlingstid var længere for kombinationsbehandlingen, er ophør ikke et alvorligt problem. Der er ikke kvantitativt flere patienter, som har alvorlige bivirkninger ved kombinationsbehandlingen, og de bivirkninger, der ses, er velkendte og håndterbare. Der var ikke en merværdi på det vigtige effektmål PFS, hvor der kun var 1-måneders længere median PFS ved behandling med pembrolizumab i kombination med kemoterapi.

*Evidensens kvalitet*

Meget lav.

*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.



## Baggrund for Medicinrådets kliniske rækkefølge af lægemidler vedrørende klinisk spørgsmål 8

*Er der klinisk betydende forskelle på lægemidler til behandling af patienter med planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression < 1 %?*

*Vægtning af effekt og sikkerhed mellem lægemidlerne (adapteret fra [Medicinrådets anbefaling vedrørende nivolumab i kombination med ipilimumab og begrænset kemoterapi til førstelinjebehandling af uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft - version 1.0](#))*

Fagudvalget vurderer, at nivolumab i kombination med ipilimumab og begrænset kemoterapi er en bedre behandling end platinbaseret kemoterapi.

Behandling med nivolumab i kombination med ipilimumab og begrænset kemoterapi giver længere samlet og progressionsfri overlevelse sammenlignet med platinbaseret kemoterapi. Kombinationsbehandling giver også væsentlig flere alvorlige bivirkninger og bivirkninger, som ledte til behandlingsophør sammenlignet med platinbaseret kemoterapi. Overordnet vurderes bivirkningsprofilen for nivolumab i kombination med ipilimumab og begrænset kemoterapi at være mere belastende end nuværende standardbehandling med platinbaseret kemoterapi. Hvad angår livskvalitet, er det ikke dokumenteret, at der er forskel i livskvalitet mellem de to undersøgte behandlinger.

*Evidensens kvalitet*  
Ikke vurderet.

### *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.

## Øvrige forhold

### Start, skift, monitorering og seponering af behandling

Opstart af behandling kan finde sted efter kriterier beskrevet i produktresuméet og med opmærksomhed på kontraindikationer nævnt i produktresuméet. 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 > 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. Flere detaljer kan ses i afsnit 7.1 og 7.2 i [Baggrund for Medicinrådets](#)



## [behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til førstelinjebehandling af uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft – version 1.2.](#)

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

For atezolizumab, cemiplimab og pembrolizumab monoterapi samt pembrolizumab eller cemiplimab 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 \(DOLG\)](#).

# Medicinrådets kliniske sammenligningsgrundlag

I det kliniske sammenligningsgrundlag har Medicinrådet beskrevet de ligestillede lægemidler med dosis og antal doseringer over den relevante tidsperiode for hver population i de kliniske spørgsmål.

Til patienter med PD-L1-ekspression < 1 % (Tabel 7 og Tabel 8) er der ikke nogen ligestilling af lægemidler, som er anbefalet som førstevalg. Derfor er der ikke udarbejdet et klinisk sammenligningsgrundlag her.

### Patienter med aktiverende EGFR-mutation

Til patienter med aktiverende EGFR-mutation (Tabel 1) er der ikke nogen ligestillinger af lægemidler, som er anbefalet som førstevalg. Medicinrådet har vurderet, at osimertinib er det mest effektive behandlingsvalg (se [Baggrund for Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til førstelinjebehandling af uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft](#)). Antallet af patienter, der opstartes i behandling med EGFR-TKI pr. år i Danmark, er ca. 220. Medicinrådet vurderer, at minimum 95 % af patienterne vil kunne behandles med osimertinib.

Til de få patienter, som ikke behandles med osimertinib (ca. 5 %), er lægemidlerne afatinib, dacomitinib, erlotinib og gefitinib ligestillede, da der ikke er fundet klinisk betydende forskelle i balancen mellem effekt og bivirkninger imellem lægemidlerne.

| Lægemiddel      | Dosis ved sammenligning     | Sammenligningsperiode | Sammenligningsgrundlag |
|-----------------|-----------------------------|-----------------------|------------------------|
| Afatinib (tbl.) | 40 mg oralt 1 gang dagligt. | 12 måneder = 364 dage | 14.560 mg              |



| Lægemiddel         | Dosis ved sammenligning      | Sammenligningsperiode | Sammenligningsgrundlag |
|--------------------|------------------------------|-----------------------|------------------------|
| Dacomitinib (tbl.) | 45 mg oralt 1 gang dagligt.  | 12 måneder = 364 dage | 16.380 mg              |
| Erlotinib (tbl.)   | 150 mg oralt 1 gang dagligt. | 12 måneder = 364 dage | 54.600 mg              |
| Gefitinib (tbl.)   | 250 mg oralt 1 gang dagligt. | 12 måneder = 364 dage | 91.000 mg              |

Perioden for sammenligningen er fastlagt til 12-måneders behandling, da median PFS er mellem 9 og 14 måneder i de kliniske studier. Patienterne behandles til progression eller intolerbare virkninger.

Der er ikke udarbejdet behandlingsforløbsbeskrivelser, da behandlingsforløbene for EGFR-TKI'er ikke afviger væsentligt fra hinanden.

Fagudvalget forventer, at kun et meget lille antal patienter vil blive behandlet med andre EGFR-TKI'er end osimertinib, og derfor udarbejdes der ikke en omkostningsanalyse.

#### Patienter med ALK-translokation

Til patienter med ALK-translokation er der ikke nogen ligestilling af lægemidler, som er anbefalet som førstevalg. Medicinrådet har vurderet, at lorlatinib er det mest effektive behandlingsvalg (se [Medicinrådets anbefaling vedr. lorlatinib til ALK-positiv uhelbredelig NSCLC i 1. linje-vers. 1.0](#)). Antallet af patienter, der opstartes i behandling med ALK-TKI pr. år i Danmark er ca. 35. Medicinrådet vurderer, at minimum 75 % af patienterne vil kunne behandles med lorlatinib.

Til de patienter, som ikke behandles med lorlatinib (ca. 25 %), er lægemidlerne alectinib og brigatinib vurderet klinisk ligeværdige og kan ligestilles som førstelinjebehandling til patienter med ikke-småcellet lungekræft og ALK-translokation. I det kliniske sammenligningsgrundlag anvendes de doser, der er angivet i produktresuméet, med en dosisintensitet på 100 % for begge lægemidler. Sammenligningsperioden er sat til 24 måneder, fordi behandlingerne som udgangspunkt gives til progression (jf. produktresumé for de to ALK-hæmmere), og der er påvist median PFS på 24,0 til 25,7 måneder i de kliniske studier for alectinib og brigatinib.

**Tabel 9. Klinisk sammenligningsgrundlag for patienter med ALK-translokation**

| Lægemiddel        | Dosis ved sammenligning                                                | Sammenligningsperiode   | Sammenligningsgrundlag           |
|-------------------|------------------------------------------------------------------------|-------------------------|----------------------------------|
| Brigatinib (tbl.) | 90 mg oralt 1 gang dagligt i 7 dage og derefter 180 mg 1 gang dagligt. | 24 måneder = 730,5 dage | 630 mg + 130.230 mg = 130.860 mg |



| Lægemiddel       | Dosis ved sammenligning       | Sammenligningsperiode   | Sammenligningsgrundlag |
|------------------|-------------------------------|-------------------------|------------------------|
| Alectinib (tbl.) | 600 mg oralt 2 gange dagligt. | 24 måneder = 730,5 dage | 876.600 mg             |

Sammenligningen af lægemiddelpriiser vil basere sig på en opstartspakke med brigatinib à 90 mg og 180 mg til den første måned og herefter pakninger med tabletter à 180 mg. For alectinib på pakninger med kapsler à 150 mg.

Medicinrådet antager, at omkostninger til administration, monitorering og bivirkninger er ens for de to lægemidler. Derfor bliver der ikke udarbejdet en omkostningsanalyse, og sammenligningen af de tre lægemidler bliver udelukkende baseret på lægemiddelpriiser.

#### **Patienter med PD-L1-ekspression $\geq 1$ %**

Et klinisk sammenligningsgrundlag er udarbejdet som følge af Medicinrådets direkte indplacering af:

- Atezolizumab til patienter med PD-L1-ekspression  $\geq 50$  % i september 2021, se [her](#)
- Cemiplimab til patienter med PD-L1-ekspression  $\geq 50$  % i december 2021, se [her](#)
- Cemiplimab i kombination med kemoterapi til patienter med PD-L1-ekspression til  $\geq 1$  % og  $< 50$  % i februar 2024, se [her](#)

samt revurdering af:

- Pembrolizumab i kombination med kemoterapi til patienter med planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression  $\geq 1$  % og  $< 50$  % i januar 2021, se [her](#)

Disse nye vurderinger har medført:

- At for patienter med PD-L1-ekspression  $\geq 50$  % er der tre lægemidler, pembrolizumab, atezolizumab og cemiplimab, som vurderes klinisk ligeværdige og ligestilles med hinanden (se Tabel 3 og Tabel 4)
- At for patienter med PD-L1-ekspression til  $\geq 1$  % og  $< 50$  % er der to behandlinger, pembrolizumab i kombination med kemoterapi og cemiplimab i kombination med kemoterapi, som vurderes klinisk ligeværdige og ligestilles med hinanden (se Tabel 5 og Tabel 6)

#### *Patientantal*

Jf. Figur 1 diagnosticeres årligt i Danmark omkring 490 patienter i hver PD-L1-subpopulation hos patienter med ikke-planocellulær NSCLC. Tilsvarende antal er omkring 190 hos patienter med planocellulær NSCLC.

Medicinrådet vurderer, at der kan være patienter, for hvem ligestillingen ikke gælder på grund af fx kontraindikationer, tidligere bivirkninger etc. Medicinrådet vurderer, at i gruppen af patienter, som er kandidater til behandling med immunterapi som monoterapi (Tabel 3 og Tabel 4), vil minimum 95 % af patienterne kunne behandles med det lægemiddel, som bliver førstevalg i rekommandationen, mens for gruppen af



patienter, som er kandidater til immunterapi i kombination med kemoterapi, vil procentsatsen være 80 % (Tabel 5 og Tabel 6). Forskellen i de to procentsatser skyldes, at flere patienter vurderes ikke at kunne tåle kombinationsbehandling med immunterapi og kemoterapi sammenlignet med immunterapi alene. I procentsatsen er der ikke taget højde for ressourceforbrug på de enkelte afdelinger afhængigt af doseringsinterval.

#### *Sammenligningsperiode*

Behandlingslængden med immunterapi i enten monoterapi eller i kombination med kemoterapi afhænger af progression eller intolerante bivirkninger, men er maks. to år. I praksis vurderes det, at få lungekræftpatienter behandles i to år, og fagudvalget vurderer, at perioden for sammenligningen fastlægges til 24-ugers behandling.

Sammenligningsperioden i det kliniske sammenligningsgrundlag på 24 uger er estimeret på baggrund af et dansk registerstudie [2], der inkluderer patienter med ikke-småcellet lungekræft og PD-L1  $\geq 50$  % (95 % af patienterne), og som er behandlet med immunterapi (primært monoterapi). I opgørelsen er median behandlingslængde på 7 behandlingsserier (dosering 2 mg/kg hver 3. uge). Herudover ses mediane behandlingslængder i de kliniske studier EMPOWER-Lung 1 (cemiplimab) og KEYNOTE-024 (pembrolizumab) på henholdsvis 9 serier (dosering 350 mg hver 3. uge) og 10,5 serier (dosering 200 mg hver 3. uge).

#### *Sammenligningsgrundlag*

Det kliniske sammenligningsgrundlag fremgår af Tabel 10 og Tabel 11.

Sammenligningsgrundlaget er baseret på en behandlingsperiode på 24 uger (uden behandlingspause), da perioden kan sammenlignes på tværs af relevante doseringsintervaller. Følgende dosisintervaller og antal serier vil indgå i sammenligningen:

- For pembrolizumab monoterapi hver 3. uge højst 8 serier eller hver 6. uge højst 4 serier. I klinikken anvendes pembrolizumab som monoterapi ofte hver 3. uge i en opstartsperiode af varierende længde, hvorefter intervallet skiftes til hver 6. uge. Pembrolizumab doseres efter vægt, og en gennemsnitlig patient antages at veje 72 kg (vægt antaget på baggrund af Medicinrådets tidligere sundhedsøkonomiske analyse for patienter med uhelbredelig ikke småcellet lungekræft: [her](#)).
- For atezolizumab hver 3. uge højst 8 serier eller hver 4. uge højst 6 serier. Atezolizumab hver 2. uge (højst 12 serier) anvendes ikke i klinikken, og doseringsintervallet indgår derfor ikke i det kliniske sammenligningsgrundlag.
- For cemiplimab hver 3. uge højst 8 serier.
- For pembrolizumab i komb. med kemoterapi hver 3. uge de første 4 serier efterfulgt af højst 4 serier pembrolizumab monoterapi hver 3. uge, evt. i kombination med pemetrexed (ikke-planocellulær).
- For cemiplimab i komb. med kemoterapi hver 3. uge de første 4 serier efterfulgt af højst 4 serier pembrolizumab monoterapi hver 3. uge, evt. i kombination med pemetrexed (ikke-planocellulær).



**Tabel 10. Klinisk sammenligningsgrundlag ved 24-ugers behandling for en gennemsnitlig patient med NSCLC og PD-L1-ekspression  $\geq 50\%$ , som er kandidater til behandling med immunterapi\***

| Lægemiddel    | Sammenligningsdosis  | Sammenligningsperiode | Mængde                                                                                                |
|---------------|----------------------|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Atezolizumab  | 1.200 mg hver 3. uge | 24 uger               | Behandlingsvarighed højst 8 serier.<br>Det svarer til 9.600 mg.                                       |
| Atezolizumab  | 1.680 mg hver 4. uge | 24 uger               | Behandlingsvarighed højst 6 serier.<br>Det svarer til 10.080 mg.                                      |
| Cemiplimab    | 350 mg hver 3. uge   | 24 uger               | Behandlingsvarighed højst 8 serier.<br>Det svarer til 2.800 mg.                                       |
| Pembrolizumab | 2 mg/kg hver 3. uge  | 24 uger               | Behandlingsvarighed højst 8 serier.<br>For en gennemsnitlig patient på 72 kg svarer det til 1.152 mg. |
| Pembrolizumab | 4 mg/kg hver 6. uge  | 24 uger               | Behandlingsvarighed højst 4 serier.<br>For en gennemsnitlig patient på 72 kg svarer det til 1.152 mg. |

\*For alle lægemidler gælder, at patienter stopper i behandling med tilbagefald, toksicitet eller patientønske.

**Tabel 11. Klinisk sammenligningsgrundlag ved 24-ugers behandling for en gennemsnitlig patient med NSCLC og PD-L1-ekspression  $\geq 1\%$  og  $< 50\%$ , som er kandidater til behandling med immunterapi i kombination med kemoterapi\***

| Lægemiddel                                                       | Sammenligningsdosis                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Sammenligningsperiode | Mængde                                                                                                                  |
|------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Pembrolizumab i komb. med kemoterapi<br>Ikke-planocellulær NSCLC | 4 serier 2 mg/kg pembrolizumab hver 3. uge i komb. med 500 mg/m <sup>2</sup> pemetrexed og enten carboplatin area under curve (AUC) 5 eller cisplatin 75 mg/m <sup>2</sup><br><i>efterfulgt af</i><br>2 mg/kg pembrolizumab hver 3. uge som monoterapi eller i komb. med 500 mg/m <sup>2</sup> pemetrexed. | 24 uger               | Behandlingsvarighed højst 8 serier med pembrolizumab.<br>For en gennemsnitlig patient på 72 kg svarer det til 1.152 mg. |
| Pembrolizumab i komb. med kemoterapi<br>Planocellulær NSCLC      | 4 serier 2 mg/kg pembrolizumab hver 3. uge i komb. med carboplatin AUC5 og enten paclitaxel 200 mg/m <sup>2</sup> eller nab-paclitaxel 100 mg/m <sup>2</sup><br><i>efterfulgt af</i><br>2 mg/kg pembrolizumab hver 3. uge som monoterapi.                                                                  | 24 uger               | Behandlingsvarighed højst 8 serier med pembrolizumab.<br>For en gennemsnitlig patient på 72 kg svarer det til 1.152 mg. |



| Lægemiddel                        | Sammenligningsdosis                                                                                                                                | Sammenligningsperiode | Mængde                                                          |
|-----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Cemiplimab i komb. med kemoterapi | 4 serier 350 mg cemiplimab hver 3. uge i komb. med 500 mg/m <sup>2</sup> pemetrexed og enten carboplatin AUC5 eller cisplatin 75 mg/m <sup>2</sup> | 24 uger               | Behandlingsvarighed højst 8 serier.<br>Det svarer til 2.800 mg. |
| Ikke-planocellulær NSCLC          | <i>efterfulgt af</i><br>350 mg cemiplimab hver 3. uge som monoterapi eller i komb. med 500 mg/m <sup>2</sup> pemetrexed.                           |                       |                                                                 |
| Cemiplimab i komb. med kemoterapi | 4 serier 350 mg cemiplimab hver 3. uge i komb. med paclitaxel 200 mg/m <sup>2</sup> og enten carboplatin AUC5 eller cisplatin 75 mg/m <sup>2</sup> | 24 uger               | Behandlingsvarighed højst 8 serier.<br>Det svarer til 2.800 mg. |
| Planocellulær NSCLC               | <i>efterfulgt af</i><br>350 mg cemiplimab hver 3. uge som monoterapi.                                                                              |                       |                                                                 |

\*For alle lægemidler gælder, at patienter stopper i behandling ved tilbagefald, toksicitet eller patientønske.



# Versionslog

| Versionslog |                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-------------|--------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Version     | Dato               | Ændring                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 2.1         | 11. september 2025 | <p>I Tabel 2 er afsnittet "Baggrund for Medicinrådets kliniske rækkefølge af lægemidler vedrørende klinisk spørgsmål 2" samt afsnittet "Medicinrådets kliniske sammenligningsgrundlag" opdateret.</p> <p>Det er nu præciseret, at alectinib og brigatinib, som er angivet under "Overvej" i Tabel 2, er vurderet klinisk ligeværdige til behandling af ALK-positiv uheldbredelig ikke-småcellet lungekræft i 1. linje. Derfor er det kliniske sammenligningsgrundlag blevet opdateret for at afspejle denne ligestilling. Derudover er procentsatsen under "Anvend" i Tabel 2 ændret fra 95 % til 75 %, da nogle patienter vil ikke kunne modtage behandling med lorlatinib pga. risiko for bivirkninger.</p> |
| 2.0         | 27. juni 2025      | <p>Opsummeringen er opdateret vedrørende klinisk spørgsmål 2 på baggrund af Medicinrådet anbefaling af lorlatinib til behandling af ALK-positiv uheldbredelig ikke-småcellet lungekræft i 1. linje.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 1.0         | 1. februar 2024    | <p>Godkendt af Medicinrådet.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

**Medicinrådets sekretariat**

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

+ 45 70 10 36 00

[medicinraadet@medicinraadet.dk](mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk)

[www.medicinraadet.dk](http://www.medicinraadet.dk)