

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

*Direkte indplacering af cemiplimab i
kombination med kemoterapi til patienter med
PD-L1-ekspression ≥ 1 %*

Tillæg



Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

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

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

Om Medicinrådets behandlingsvejledninger og tillæg

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

Medicinrådets behandlingsvejledning og en evt. omkostningsanalyse kan danne baggrund for Medicinrådets lægemiddelrekommandation til regionerne.

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

Rådet kan beslutte, at en behandlingsvejledning skal behandles på ny, hvis der fremkommer nye og væsentlige oplysninger af betydning for behandlingsvejledningens indhold. Det kan fx dreje sig om nye lægemidler til indikationen eller nye oplysninger om sikkerheden af lægemiddelbehandlingen. En ændring kan udmønte sig i, at behandlingsvejledning opdateres med ny information, eller der udgives et tillæg til behandlingsvejledningen.

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	1. februar 2024
-------------------------	-----------------

Ikrafttrædelsesdato	1. februar 2024
----------------------------	-----------------

Dokumentnummer	186411
-----------------------	--------

Versionsnummer	1.0
-----------------------	-----



Sagsoplysninger

Lægemiddel	Cemiplimab (Libtayo) i kombination med kemoterapi
Indikation	<p>LIBTAYO i kombination med platinbaseret kemoterapi er indiceret til førstelinjebehandling af voksne patienter med NSCLC med PD-L1-tumorekspression ($i \geq 1$ % af tumorceller) uden EGFR-, ALK- eller ROS1-aberrationer, som har:</p> <ul style="list-style-type: none">• lokalt fremskreden NSCLC, der ikke er kandidater til definitiv kemoradioterapi eller• metastatisk NSCLC
Lægemiddelfirma	Sanofi A/S
ATC-kode	L01FF06

Sagsbehandling

Anmodning modtaget fra ansøger	16. september 2022
Fyldestgørende ansøgning modtaget (dag 0)	10. oktober 2023
Udkast til tillægget sendt til Amgros og virksomheden	22. december 2023
Rådets godkendelse af tillæg	1. februar 2024
Sagsbehandlingstid	114 dage (16 uger og 2 dage)
Fagudvalg	Fagudvalget vedrørende lungekræft



Indholdsfortegnelse

1.	Baggrund	7
1.1	Cemiplimab i kombination med kemoterapi	10
2.	Metode	11
3.	Resultater – klinisk spørgsmål 3 og 4	11
3.1	Studie og populationskarakteristik	11
3.2	Databehandling og analyse.....	17
3.3	Resultater pr. effektmål	18
3.3.1	Præsentation af resultater for overlevelse (<i>overall survival (OS)</i>) (kritisk).....	18
3.3.2	Præsentation af resultater for behandlingsophør grundet uønskede hændelser (kritisk)	21
3.3.3	Præsentation af resultater for uønskede hændelser, grad 3-5 (vigtigt)	22
3.3.3.1	Kvalitativ gennemgang af lægemidlernes bivirkningsprofiler	24
3.3.4	Præsentation af resultater for progressionsfri overlevelse (vigtigt)	28
3.3.5	Præsentation af resultater for livskvalitet (vigtigt)	31
3.3.6	Risiko for bias	32
3.3.7	Evidensens kvalitet	32
3.3.8	Fagudvalgets samlede vurdering af cemiplimab i kombination med kemoterapi til patienter med ikke-planocellulær eller planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression $\geq 50\%$	33
4.	Resultater – klinisk spørgsmål 5 og 6	33
4.1	Studie og populationskarakteristik	33
4.2	Databehandling og analyse.....	37
4.3	Resultater pr. effektmål	38
4.3.1	Præsentation af resultater for overlevelse (kritisk)	38
4.3.2	Præsentation af resultater for behandlingsophør grundet uønskede hændelser (kritisk)	39
4.3.3	Præsentation af resultater for uønskede hændelser, grad 3-5 (vigtigt)	40
4.3.3.1	Kvalitativ gennemgang af lægemidlernes bivirkningsprofiler	41
4.3.4	Præsentation af resultater for progressionsfri overlevelse (vigtigt)	42
4.3.5	Præsentation af resultater for livskvalitet (vigtigt)	43
4.3.6	Risiko for bias	43
4.3.7	Evidensens kvalitet	43
4.3.8	Fagudvalgets samlede vurdering af cemiplimab i kombination med kemoterapi til patienter med ikke-planocellulær eller planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression $\geq 1\%$ og $< 50\%$	44
5.	Øvrige forhold	45
6.	Referencer	46



7.	Sammensætning af fagudvalg	50
8.	Versionslog	51
9.	Bilag 1	52
9.1	PRISMA-diagram for litteratursøgning	52
9.2	Studiebeskrivelse	53
9.2.1	EMPOWER-Lung 3	53
9.2.2	EMPOWER-Lung 1	53
9.2.3	KEYNOTE-024	54
9.2.4	KEYNOTE-042	55
9.2.5	IMpower110	55
9.2.6	KEYNOTE-189	56
9.2.7	KEYNOTE-407	56
10.	Bilag 2	57
10.1	Resultater pr. studie – klinisk spørgsmål 3 og 4	57
11.	Bilag 3	61
11.1	Cochrane – risiko for bias	61
12.	Bilag 4	66
12.1	GRADE	66

©Medicinrådet, 2024
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 1. februar 2024



Medicinrådets anbefaling vedr. lægemidler til førstelinjebehandling af patienter med uhelbredelig ikke- småcellet lungekræft og PD-L1- ekspression ≥ 1 %

Der refereres til dokumentet '[Opsummering af Medicinrådets evidensgennemgang vedrørende lægemidler til uhelbredelig ikke-småcellet lungkræft](#)' for detaljer omkring den kliniske rækkefølge af lægemidler til de relevante patienterpopulationer samt de kliniske sammenligningsgrundlag.



Begreber og forkortelser

ARR:	Absolut risikoreduktion
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
HR:	<i>Hazard ratio</i>
ITT:	<i>Intention to treat</i>
NSCLC:	Ikke-småcellet lungekræft (<i>Non-Small-Cell Lung Cancer</i>)
OR:	<i>Odds ratio</i>
OS:	Overlevelse (<i>Overall Survival</i>)
PD-1:	<i>Programmed cell Death-1</i>
PD-L1:	<i>Programmed Death-Ligand 1</i>
PFS:	Progressionsfri overlevelse (<i>Progression-Free Survival</i>)
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)
PP:	<i>Per Protocol</i>
RCT:	Randomiseret kontrolleret studie (<i>Randomised Controlled Trial</i>)
RR:	Relativ risiko
SMD:	<i>Standardized Mean Difference</i>



1. Baggrund

Dette tillæg er udarbejdet som følge af Sanofis ansøgning vedr. vurdering af cemiplimab i kombination med kemoterapi. Medicinrådet har foretaget vurderingen vha. en direkte indplacering af cemiplimab i kombination med kemoterapi i [Medicinrådets behandlingsvejledning vedr. lægemidler til førstelinjebehandling af uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft](#).

Cemiplimab i kombination med kemoterapi vil blive sammenlignet med:

- Pembrolizumab, atezolizumab og cemiplimab til patienter med ikke-planocellulær el. planocellulær ikke-småcellet lungekræft (*non-small cell lung cancer* (NSCLC)) og PD-L1-ekspression $\geq 50\%$
- Pembrolizumab i kombination med kemoterapi til patienter med ikke-planocellulær el. planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression ≥ 1 og $< 50\%$.

De kliniske spørgsmål i tillægget relaterer sig til klinisk spørgsmål 3-6 i Medicinrådets behandlingsvejledning.

Klinisk spørgsmål 3: Er der klinisk betydende forskelle på lægemidler til behandling af patienter med ikke-planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression $\geq 50\%$?

Population

Patienter med ikke-planocellulær ikke-småcellet lungekræft og PD-L1-ekspression $\geq 50\%$

Intervention

Cemiplimab i kombination med platinbaseret kemoterapi

Komparator

Pembrolizumab monoterapi

Atezolizumab monoterapi

Cemiplimab monoterapi

Effektmål

De valgte effektmål fremgår af Tabel 1.

Klinisk spørgsmål 4: Er der klinisk betydende forskelle på lægemidler til behandling af patienter med planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression $\geq 50\%$?

Population

Patienter med planocellulær ikke-småcellet lungekræft og PD-L1-ekspression $\geq 50\%$

Intervention

Cemiplimab i kombination med platinbaseret kemoterapi

Komparator



Pembrolizumab monoterapi

Atezolizumab monoterapi

Cemiplimab monoterapi

Effektmål

De valgte effektmål fremgår af Tabel 1.

Klinisk spørgsmål 5: Er der klinisk betydende forskelle på lægemidler til behandling af patienter med ikke-planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression $\geq 1\%$ og $< 50\%$?

Population

Patienter med ikke-planocellulær ikke-småcellet lungekræft og PD-L1-ekspression $\geq 1\%$ og $< 50\%$

Intervention

Cemiplimab i kombination med platinbaseret kemoterapi

Komparator

Pembrolizumab i kombination med kemoterapi

Effektmål

De valgte effektmål fremgår af Tabel 1.

Klinisk spørgsmål 6: Er der klinisk betydende forskelle på lægemidler til behandling af patienter med planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression $\geq 1\%$ og $< 50\%$?

Population

Patienter med planocellulær ikke-småcellet lungekræft og PD-L1-ekspression $\geq 1\%$ og $< 50\%$

Intervention

Cemiplimab i kombination med platinbaseret kemoterapi

Komparator

Pembrolizumab i kombination med kemoterapi

Effektmål

De valgte effektmål fremgår af Tabel 1.



Tabel 1. Oversigt over valgte effektmål

Effektmål	Vigtighed	Mindste klinisk relevante forskel	Indgår i vurderingen
Samlet overlevelse (OS)	Kritisk	Forskel i median OS på 3 måneder og Forskel i andel patienter i live efter 12 og 18 måneder på 5 % ARR	Indirekte sammenligning af median OS indgår i vurderingen
Behandlingsophør grundet uønskede hændelser	Kritisk	5 % ARR	Indirekte sammenligning af behandlingsophør grundet uønskede hændelser indgår i vurderingen
Uønskede hændelser (grad 3-4)	Vigtig	5 % ARR og Kvalitativ sammenligning af bivirkningsprofiler	Indirekte sammenligning af uønskede hændelser (grad 3-5) indgår i vurderingen samt kvalitativ sammenligning af bivirkningsprofiler
Progressionsfri overlevelse (PFS)	Vigtig	Forskel i median PFS på 3 måneder og Forskel i andel patienter som har PFS efter 12 og 18 måneder på 5 % ARR	Indirekte sammenligning af median PFS indgår i vurderingen
Livskvalitet	Vigtig	Klinisk betydende ændring på valideret skema	Kvalitativ sammenligning af livskvalitetsdata indgår i vurderingen



1.1 Cemiplimab i kombination med kemoterapi

Cemiplimab er et humaniseret antistof, der binder til overfladeproteinet *programmed cell death-1* (PD-1), som bl.a. er udtrykt på T-lymfocytter og forhindrer binding til overfladeproteinerne *programmed death-ligand 1* (PD-L1) og 2 (PD-L2). På den måde forhindrer lægemidlet tumorcellernes og andre PD-L1-positive cellers hæmning af immunresponset. Cemiplimab er en såkaldt checkpoint inhibitor-immunterapi [1].

Kemoterapi er en samlet betegnelse for en bred vifte af lægemidler, som på forskellig vis hæmmer kræftcellernes vækst.

Den anbefalede dosis af cemiplimab er 350 mg hver 3. uge intravenøst indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. Cemiplimab gives i maks. 108 uger. Hvilken kemoterapi der gives afhænger af histologi, se Tabel 2.

Tabel 2. Detaljer vedr. platinbaseret kemoterapi opgjort efter histologi

Histologi	Kombinationsbehandling
Ikke-planocellulær NSCLC	4 serier 350 mg cemiplimab hver 3. uge i kombination med 500 mg/m ² pemetrexed og enten carboplatin AUC5 eller cisplatin 75 mg/m ² <i>efterfulgt af</i>
	350 mg cemiplimab hver 3. uge som monoterapi eller i kombination med 500 mg/m ² pemetrexed.
Planocellulær NSCLC	4 serier 350 mg cemiplimab hver 3. uge i kombination med carboplatin AUC5 eller cisplatin 75 mg/m ² og 100 mg/m ² paclitaxel eller nab-paclitaxel ugentligt <i>efterfulgt af</i>
	350 mg cemiplimab hver 3. uge som monoterapi.

Kombinationsbehandlingen blev godkendt af EMA den 24. marts 2023 med følgende indikation:

LIBTAYO i kombination med platinbaseret kemoterapi er indiceret til førstelinjebehandling af voksne patienter med NSCLC med PD-L1-tumorekspression ($i \geq 1\%$ af tumorceller) uden EGFR-, ALK- eller ROS1-aberrationer, som har:

- *lokalt fremskreden NSCLC, der ikke er kandidater til definitiv kemoradioterapi eller*
- *metastatisk NSCLC.*

Cemiplimab som monoterapi eller i kombination med andre lægemidler har EMAs indikation til behandling af adskillige kræftsygdomme ud over lungekræft, heriblandt kutant planocellulært karcinom, basalcellekarcinom og livmoderhalskræft – der henvises til det gældende produktresumé hos [EMA](#).



2. Metode

Ansøger har indsendt dokumentation i form af litteratursøgning og komparative analyser, der besvarer de kliniske spørgsmål.

Medicinerådet vurderer, at dokumentationen er udarbejdet i overensstemmelse med Medicinerådets metoder og kan danne grundlag for nærværende tillæg. Medicinerådet har derfor ikke lavet yderligere litteratursøgning eller udført supplerende analyser.

3. Resultater – klinisk spørgsmål 3 og 4

3.1 Studie og populationskarakteristik

Nedenfor beskriver og vurderer Medicinerådet den litteratur, som ligger til grund for vurderingen.

Ansøger har udført en global systematisk litteratursøgning og begrænset resultaterne til de komparatorer, der indgår i Medicinerådets behandlingsvejledning. Til klinisk spørgsmål 3 og 4 har det resulteret i inklusion af 11 fuldtekstartikler og to abstrakts fra fem kliniske studier, se PRISMA-diagram i afsnit 9.1 og liste over inkluderede artikler i Tabel 3. En beskrivelse af de inkluderede studier fremgår af afsnit 9.2. Tabel 4-6 præsenterer studiekarakteristika, udvalgte inklusionskriterier og baselinekarakteristika.



Tabel 3. Oversigt over studier og publikationer

Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Effekt mål	Anvendelse
EMPOWER-Lung 3 [NCT03409614] Gogishvili et al. 2022 [2] Makhardze et al. 2023 [3]		Cemiplimab i kombination med platinbaseret kemoterapi			
EMPOWER-Lung 1 [NCT03088540] Sezer et al. 2021 [4] Özgüroğlu et al. 2023 [5]		Cemiplimab			
KEYNOTE-024 [NCT02142738] Reck et al. 2016 [6] Reck et al. 2021 [7] Brahmer et al. 2017 [8]	Patienter med PD-L1-ekspression $\geq 50\%$		Platinbaseret kemoterapi	OS PFS Sikkerhed Livskvalitet	Klinisk spørgsmål 3 (ikke-planocellulær NSCLC) Klinisk spørgsmål 4 (planocellulær NSCLC)
KEYNOTE-042 [NCT02220894] Mok et al. 2019 [9] Mok et al. 2019 – abstrakt [10] Castro et al. 2023 [11]		Pembrolizumab			
IMpower110 [NCT02409342] Herbst et al. 2020 [12] Jassem et al. 2021 [13] de Marinis F et al. 2020 – abstrakt [14]		Atezolizumab			



Tabel 4. Oversigt over studiekaraktistika

Studie	Intervention/ Komparator	Studiedesign	N	Overkrydning	Stratifikationsfaktorer	PD-L1 test		Median opfølgningstid (mdr.)		
						Metode	Assay	Interim	Final	Extended
EMPOWER-Lung 3	CEM+kemoterapi vs. placebo+kemoterapi	Fase 3 RCT, dobbelt-blindet	466	Nej	Histologi (ikke-planocellulær vs. planocellulær) og PD-L1 ekspression (< 1 % vs. 1-49 % vs. ≥ 50 %)	TC	VENTANA SP263	16,4 ^a	--	--
EMPOWER-Lung 1	CEM vs. kemoterapi	Fase 3 RCT, ublindet	563 ^b	Ja	Geografi (Asien vs. resten af verden) og histologi (ikke-planocellulær vs. planocellulær)	TPS	22C3 pharmDX	10,8 ^b	--	--
KEYNOTE-024	PEM vs. kemoterapi	Fase 3 RCT, ublindet	305	Ja	Geografi (Asien vs. resten af verden), ECOG-performance status (0 vs. 1) og histologi (ikke-planocellulær vs. planocellulær)	TPS	22C3 pharmDX	1 st : 11,2 2 nd : 19,1	25,2	1 st : 44,4 2 nd : 59,9
KEYNOTE-042	PEM vs. kemoterapi	Fase 3 RCT, ublindet	1,274	Nej	Geografi (Asien vs. resten af verden), ECOG performance status (0 vs. 1), histologi (ikke-planocellulær vs. planocellulær) og PD-L1 TPS (≥ 50% vs. 1-49 %)	TPS	22C3 pharmDX	12,8	14,0	1 st : 46,9 2 nd : 61,1
IMpower110	ATE vs. kemoterapi	Fase 3 RCT, ublindet	554	Nej	Køn, ECOG-performance status (0 vs. 1), PD-L1-ekspression (TC1/2/3 og enhver IC vs. TCO og IC1/2/3) og histologi (ikke-planocellulær vs. planocellulær)	TC/IC	VENTANA SP142	1 st : 13,4 2 nd : 15,7	31,3	



a) Median opfølgningstid var 16,3 måneder CEM+kemoterapiarmen og 16,7 måneder i PBS+kemoterapiarmen (data cutoff 14. juni 2021); b) modificeret ITT-population (miTT), hvor alle havde en bekræftet PD-L1-ekspresion på $\geq 50\%$.
 CEM = cemiplimab; PBO = placebo; PEM = pembrolizumab; ATE = atezolizumab; ECOG = Eastern Oncology Cooperative Group; PD-L1 = programmed death-ligand 1; RCT = randomized controlled trial; TC/IC = tumor cells/tumor-infiltrating immune cells; TPS = tumor proportion score.

Table 5. Oversigt over udvalgte inklusionskriterier

Studie	Alder	Sygdomsstadie	ECOG PS	PD-L1-ekspresion			Mutationstatus		
				< 1 %, n (%)	1-49 %, n (%)	$\geq 50\%$, n (%)	EGFR	ALK	ROS-1
EMPOWER-Lung 3	≥ 18	IIIB/C-IV	0-1	CEM+kemoterapi: 95 (30,4) PBO+kemoterapi: 44 (28,6)	CEM+kemoterapi: 114 (36,5) PBO+kemoterapi: 61 (39,6)	CEM+kemoterapi: 103 (33,0) PBO+kemoterapi: 49 (31,8)	WT	WT	WT
EMPOWER-Lung 1	≥ 18	IIIB/C-IV	0-1	CEM: 3 (0,8) Kemoterapi: 3 (0,8)	CEM: 26 (7,3) Kemoterapi: 24 (6,8)	CEM: 283 (79,5) Kemoterapi: 280 (79,1)	WT	WT	WT
KEYNOTE-024	≥ 18	IV	0-1	IR	IR	PEM: 152 (100) Kemoterapi: 151 (100)	WT	WT	NR
KEYNOTE-042	≥ 18	III-IV	0-1	PEM: 0 Kemoterapi: 0	PEM: 338 (53,0) Kemoterapi: 337 (53,0)	PEM: 299 (47,0) Kemoterapi: 300 (47,0)	WT	WT	NR
IMpower110	≥ 18	IV	0-1	IR	IT	ATE: 107 (38,6) Kemoterapi: 98 (35,3)	WT	WT	NR

CEM = cemiplimab; PBO = placebo; PEM = pembrolizumab; ATE = atezolizumab; ALK = anaplastic lymphoma kinase; ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group performance score; EGFR = epidermal growth factor; NR = ikke rapporteret; PD-L1 = programmed death-ligand 1; ROS-1 = C-ros Oncogene 1; WT = wild-type (mutation negativ); IR = ikke relevant, IT = ikke tilgængeligt.



Tabel 6. Oversigt over baselinekarakteristika

Studie	Intervention/ komparator	Population	N	Alder, median	Mænd, n (%)	Geografi, n (%)		Rygning, n (%)			ECOG PS, n (%)		Histologi, n (%)		Stadie ved baseline, n (%)		
						Øst- Asien	Ikke-øst- Asien	Ryger	Tidligere ryger	Ikke ryger	0	1	Planocell ulær	Ikke- planocell ulær	IIIB	IIIC	IV
EMPOWER -Lung 3	CEM+kemo- terapi	ITT, uafhængigt af PD-L1	312	63,0	268 (85,9)	42 (13,5)	270 (85,5)	173 (55,4)	96 (30,8)	43 (13,8)	51 (16,3)	259 (83,0)	133 (42,6)	179 (57,4)	30 (9,6)	15 (4,8)	267 (85,6)
	PBO+kemo- terapi		154	63,0	123 (79,9)	16 (10,4)	138 (89,6)	75 (48,7)	55 (35,7)	24 (15,6)	18 (11,7)	134 (87,0)	67 (43,5)	87 (56,5)	20 (13,0)	4 (2,6)	130 (84,4)
EMPOWER -Lung 1	CEM	ITT, uafhængigt af PD-L1	356	63,0	312 (87,6)	39 (11,0)	317 (89,0)	133 (37,4)	223 (62,6)	0 (0)	96 (27,0)	260 (73,0)	159 (44,7)	197 (55,3)	52 (14,6)	11 (3,1)	293 (82,3)
	Kemoterapi		354	64,0	294 (83,1)	38 (10,7)	316 (89,3)	120 (33,9)	234 (66,1)	0 (0)	96 (27,1)	258 (72,9)	152 (42,9)	202 (57,1)	39 (11,0)	12 (3,4)	302 (85,3)
	CEM	mITT-1 PD- L1 ≥ 50 %	283	63,0	248 (87,6)	31 (11,0)	252 (89,0)	105 (37,1)	178 (62,9)	0 (0)	77 (27,2)	206 (72,8)	122 (43,1)	161 (56,9)	36 (12,7)	9 (3,2)	238 (84,1)
	Kemoterapi		280	64,0	231 (82,5)	29 (10,4)	251 (89,6)	92 (32,9)	188 (67,1)	0 (0)	75 (26,8)	205 (73,2)	121 (43,2)	159 (56,8)	33 (11,8)	9 (3,2)	238 (85,0)
KEYNOTE- 024	PEM	ITT, PD-L1 ≥ 50 %	154	64,5	92 (59,7)	21 (13,6)	133 (86,4)	34 (22,1)	115 (74,7)	5 (3,2)	54 (35,1)	99 (64,3)	29 (18,8)	125 (81,2)	1 (0,6)	0 (0,0)	153 (99,4)
	Kemoterapi		151	66,0	95 (62,9)	19 (12,6)	132 (87,4)	31 (20,5)	101 (66,9)	19 (12,6)	53 (35,1)	98 (64,9)	27 (17,9)	124 (82,1)	1 (0,7)	0 (0,0)	150 (99,3)
KEYNOTE- 042	PEM	ITT, PD-L1 ≥ 1 %	637	63,0	450 (71,0)	185 (29,0)	452 (71,0)	125 (20,0)	370 (58,0)	142 (22,0)	198 (31,0)	439 (69,0)	243 (38,0)	394 (62,0)	76 (12,0)	0 (0,0)	561 (88,0)
	Kemoterapi		637	63,0	452 (71,0)	185 (29,0)	452 (71,0)	145 (23,0)	351 (55,0)	140 (22,0)	192 (30,0)	445 (70,0)	249 (39,0)	388 (61,0)	84 (13,0)	0 (0,0)	553 (87,0)
IMpower1 10	ATE	ITT, TC/IC ≥ 1 %	277	64,0	196 (70,8)	45 (16,2)	232 (83,8)	74 (26,7)	166 (59,9)	37 (13,4)	97 (35,0)	180 (65,0)	85 (30,7)	192 (69,3)	--	--	277 (100) ^a
	Kemoterapi		277	65,0	193 (69,7)	30 (10,8)	247 (89,2)	81 (29,2)	161 (58,1)	35 (12,6)	102 (36,8)	175 (63,2)	84 (30,3)	193 (69,7)	--	--	277 (100) ^a

CEM = cemiplimab; PBO = placebo; PEM = pembrolizumab; ATE = atezolizumab; ITT = intention to treat; PD-L1 = programmed death ligand 1; TC/IC = tumor cells/tumor-infiltrating immune cells; ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group performance status
a = antaget på baggrund af studiet inklusionskriterier



I alle studier indgik der patienter med uhelbredelig NSCLC uden forudgående behandling af deres avancerede sygdom. Både patienter med ikke-planocellulær og planocellulær NSCLC indgik i studierne. Patienterne skulle have PD-L1-ekspression $\geq 1\%$ i IMpower 110 og KEYNOTE-042 men $\geq 50\%$ i EMPOWER-Lung 1 og KEYNOTE-024. Patienter i EMPOWER-Lung 3 blev randomiseret uafhængigt af PD-L1-ekspression. Forskellige assays blev brugt til at vurdere PD-L1-ekspressionen i studierne; SP263 og 22C3 for cemiplimab, SP142 for atezolizumab og 22C3 for pembrolizumab. I IMpower110 blev patienterne dog også vurderet med de to andre assays på markedet: 22C3 og SP263, som viste, at atezolizumab havde gavnlige effekt i subpopulationen af patienter med PD-L1 $\geq 50\%$, uafhængigt af hvilket assay der blev brugt.

Overordnet vurderer fagudvalget, at de fem studiepopulationer er sammenlignelige, således at de kan indgå i en formel indirekte komparativ analyse. Ligeledes afviger studiepopulationerne ikke væsentligt fra den danske patientpopulation. De forskelle, der er mellem studierne, vurderes ikke at påvirke fortolkningen af data betydeligt, om end de medfører en vis usikkerhed i de komparative analyser. Det gælder bl.a.:

- *andel mænd* – flere mænd i EMPOWER-Lung-studierne sammenlignet med de andre
- *rygehistorik* – flere nuværende rygere i EMPOWER-Lung-studierne sammenlignet med de andre
- *performance status* – flere i performance status 1 i EMPOWER-Lung-studierne sammenlignet med de andre
- *histologi* – flere patienter med planocellulær NSCLC i EMPOWER-Lung-studierne sammenlignet med de andre
- *sygdomsstadie* – flere patienter med stadie IIIB eller IIIC-sygdom i EMPOWER-Lung-studierne sammenlignet med de andre
- *kemoterapi* – de kemoterapeutiske behandlinger, der blev tilbudt, varierer mellem studierne

Fagudvalget påpeger, at studierne afviger fra den danske patientpopulation, hvad angår gennemsnitsalderen, som er højere i Danmark (70-71 år vs. 63-66 i studierne), og andelen af kvinder, som er højere i Danmark (ca. 50 % vs. ca. 15-30 % i studierne). I sammenligningen mellem cemiplimab i kombination med kemoterapi og cemiplimab/pembrolizumab/atezolizumab vurderer fagudvalget dog, at disse afvigelser ikke påvirker resultaterne.



3.2 Databehandling og analyse

I dette afsnit er datagrundlaget, databehandlingen og analyserne beskrevet.

Da der ikke findes en direkte sammenligning af cemiplimab i kombination med kemoterapi og cemiplimab, pembrolizumab eller atezolizumab til patienter med ikke-planocellulær eller planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression $\geq 50\%$, er der udført indirekte komparative analyser på baggrund af:

- EMPOWER-Lung 3 vs. EMPOWER-Lung 1
- EMPOWER-Lung 3 vs. KEYNOTE-024 (det studie, der anvendes i Medicinrådets behandlingsvejledning)
- EMPOWER-Lung 3 vs. KEYNOTE-042
- EMPOWER-Lung 3 vs. KEYNOTE-024 + 042 (resultaterne for de to KEYNOTE-studier slået sammen i en samlet analyse, som derefter anvendes til den indirekte sammenligning af cemiplimab i kombination med kemoterapi som fælles komparator)
- EMPOWER-Lung 3 vs. IMpower110.

Den relative forskel er estimeret ved brug af Buchers metode, hvilket begrundes i sammenligneligheden af studierne – både hvad angår studiepopulationerne og studiedesign.

De indirekte komparative analyser er udført i henhold til Medicinrådets metoder. Medicinrådet har ikke fundet anledning til at foretage ændringer af beregninger foretaget af ansøger eller supplere med yderligere beregninger.

Følgende fremhæves vedr. de indirekte komparative analyser:

- Da der kun foreligger data på median OS/PFS, opdelt på patienter med ikke-planocellulær og planocellulær histologi, fra EMPOWER-Lung 3, kan en absolut effektforskel for hver histologi-subtype ikke udregnes. Ansøger har ikke indsendt data på OS- og PFS-rater men kun hazard ratioer for hver subpopulation fra de inkluderede studier. Derfor foreligger der kun resultater fra de indirekte komparative analyser på en relativ effektforskel. Dette medfører usikkerhed i vurderingen. Fagudvalget har også inddraget resultater for median OS og PFS fra hvert studie, opgjort på patienter med PD-L1-ekspression $\geq 50\%$ og uafhængigt af histologi.
- For effektmålet progressionsfri overlevelse (PFS) foreligger der:
 - resultater fra de indirekte komparative analyser opgjort for hver subpopulation (PD-L1-ekspression $\geq 50\%$ og ikke-planocellulær el. planocellulær). Dette gælder for sammenligningen mellem CEM + kemoterapi vs. CEM og CEM + kemoterapi vs. PEM (KEYNOTE-024).
 - resultater, hvor data for de to histologityper er slået sammen (PD-L1-ekspression $\geq 50\%$ og blandet histologi). Dette gælder for sammenligningen mellem CEM + kemoterapi vs. ATE og skyldes manglende tilgængelige PFS-data på hver histologi-subtype fra IMpower110-studiet.



- Der foreligger resultater fra de indirekte komparative analyser baseret på studierne sikkerhedspopulation på følgende effektmål:
 - Behandlingsophør grundet uønskede hændelser – relativ effektforskel
 - Uønskede hændelser (grad 3-5) – relativ effektforskel
 - Sikkerhedsanalyser blev udført for alle patienter uanset PD-L1-ekspression, da det antages, at bivirkninger ved behandling med immun-checkpoint-hæmmere ikke antages at være påvirket af PD-L1-ekspression. Sikkerhedsanalyserne i alle studier bestod af sikkerhedspopulationerne, hvilket inkluderer alle niveauer af PD-L1-ekspression i EMPOWER-Lung 3 og 1, PD-L1 \geq 50 % i KEYNOTE-024 og PD-L1 \geq 1 % i KEYNOTE-042 og Impower110.
- Data for livskvalitet vil blive gennemgået kvalitativt i det omfang, der foreligger data, med henblik på at vurdere, om der er forskelle mellem lægemidlerne, der er af klinisk betydning for patienterne. Data for ITT-populationen vil ligge til grund for den kvalitative gennemgang.
- I de indirekte komparative analyser antager ansøger, at kemoterapi-armene i studierne og de forskellige assays til at måle PD-L1-niveau er sammenlignelige og ikke påvirker resultaterne. Medicinrådet accepterer denne tilgang.

3.3 Resultater pr. effektmål

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

Ved gennemgang af data bliver resultater for patienter med ikke-planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression \geq 50 % (klinisk spg. 3) og patienter med planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression \geq 50 % (klinisk spg. 4) gennemgået samlet i afsnit 3.3.

3.3.1 Præsentation af resultater for overlevelse (*overall survival (OS)*) (kritisk)

Resultaterne fra de indirekte komparative analyser fremgår af Tabel 7. Der foreligger resultater i form af en relativ effektforskel fra en indirekte komparativ analyse af patienter med ikke-planocellulær (klinisk spg. 3) eller planocellulær (klinisk spg. 4) NSCLC og PD-L1-ekspression \geq 50 % fra:

- Cemiplimab + kemoterapi (EMPOWER-Lung 3) vs. cemiplimab (EMPOWER-Lung 1)
- Cemiplimab + kemoterapi (EMPOWER-Lung 3) vs. pembrolizumab (KEYNOTE-024)
- Cemiplimab + kemoterapi (EMPOWER-Lung 3) vs. pembrolizumab (KEYNOTE-042)
- Cemiplimab + kemoterapi (EMPOWER-Lung 3) vs. pembrolizumab (KEYNOTE-024 + 042)
- Cemiplimab + kemoterapi (EMPOWER-Lung 3) vs. atezolizumab (Impower110)

I Bilag 2 fremgår de resultater fra hvert studie, som indgår i de indirekte sammenligninger. Tabel 8 giver en oversigt over tilgængelige data på median OS fra hvert studie.



Tabel 7. OS-resultater fra de indirekte komparative analyser – patienter med PD-L1-ekspression $\geq 50\%$

Population	Inkluderede studier (vs. EMPOWER-Lung 3)	Forskel i relative tal – HR (95 % CI)
Ikke-planocellulær (klinisk spg. 3)	EMPOWER-Lung 1	0,66 (0,33; 1,32)
	KEYNOTE-024	0,72 (0,36; 1,47)
	KEYNOTE-042	0,51 (0,26; 0,99)
	KEYNOTE-024 + 042	0,60 (0,30; 1,20)
	IMpower110	0,58 (0,28; 1,21)
Planocellulær (klinisk spg. 4)	EMPOWER-Lung 1	1,51 (0,73; 3,12)
	KEYNOTE-024	1,06 (0,42; 2,67)
	KEYNOTE-042	1,45 (0,69; 3,04)
	KEYNOTE-024 + 042	1,35 (0,64; 2,86)
	IMpower110	0,85 (0,38; 1,88)



Tabel 8. OS-resultater fra hvert studie

Studie	Behandling	Patientpopulation	Median opfølgningstid (mdr.)	N	Median OS i mdr. (95 % CI)	OS HR (95 % CI)
EMPOWER-Lung 3	CEM+kemoterapi	PD-L1 ≥ 50 %, uafhængigt af histologi	28,3	103	23,5 (17,9; NE)	0,56 (0,36; 0,86)
	PBO+kemoterapi		49	14,4 (9,3; 19,5)		
	CEM+kemoterapi	PD-L1 ≥ 50 %, planocellulær	28,3	42	22,2 (14,1; NE)	0,77 (0,40; 1,45)
	PBO+kemoterapi		23	15,1 (8,5; 30,2)		
	CEM+kemoterapi	PD-L1 ≥ 50 %, ikke-planocellulær	28,3	61	24,8 (20,2; NE)	0,42 (0,23; 0,76)
	PBO+kemoterapi		26	14,4 (7,4; 19,0)		
EMPOWER-Lung 1	CEM	mITT-1, PD-L1 ≥ 50 %, uafhængigt af histologi	34,9	283	26,1 (22,1; 31,8)	0,57 (0,46; 0,71)
	Kemoterapi		280	13,3 (10,5; 16,2)		
KEYNOTE-024	PEM	PD-L1 ≥ 50 %, uafhængigt af histologi	59,9	154	26,3 (18,3; 40,4)	0,62 (0,48; 0,81)
	Kemoterapi		151	13,4 (9,4; 18,3)		
KEYNOTE-042	PEM	PD-L1 ≥ 50 %, uafhængigt af histologi	61,1	299	20,0 (15,9; 24,2)	0,68 (0,57; 0,81)
	Kemoterapi		300	12,2 (10,4; 14,6)		
IMpower110	ATE	PD-L1 ≥ 50 %, uafhængigt af histologi	31,3	107	20,2 (17,2; 27,9)	0,76 (0,54; 1,09)
	Kemoterapi		98	14,7 (7,4; 17,7)		

CEM = cemiplimab; PBO = placebo; PEM = pembrolizumab; ATE = atezolizumab; PD-L1 = programmed death ligand 1

Fagudvalgets vurdering af effektmålet overlevelse

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

I vurderingen har fagudvalget lagt vægt på den relative effektforskel fra de indirekte komparative analyser i Tabel 7, som viser, at der ikke kan påvises en statistisk relevant effektforskel mellem behandlingerne.

Der foreligger kun data på median OS opgjort på baggrund af histologi fra EMPOWER Lung 3-studiet (Tabel 8), hvilket medfører usikkerhed i vurderingen. Narrativ sammenligning af resultaterne fra hvert studie opgjort på patienter med PD-L1 ≥ 50 % (uafhængigt af histologi, se Tabel 8) indikerer, at der ikke er klinisk relevant forskel mellem behandlingerne, hvad angår median OS, og at tilføjelse af kemoterapi til cemiplimab ikke resulterer i bedre overlevelse sammenlignet med behandling med en checkpoint-hæmmer alene.



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

For dette effektmål er resultaterne opgjort på baggrund af data fra studiernes sikkerhedspopulationer (blandet histologi). Fagudvalget vurderer, at histologi ikke vil have indflydelse på, om en patient oplever uønskede hændelser, hvorfor disse data er acceptable. Derudover bidrager data fra ITT-populationen med et større datagrundlag end data på subpopulationsniveau. Resultaterne gælder derfor både for klinisk spg. 3 og 4.

Resultaterne fra de indirekte komparative analyser fremgår af Tabel 9. Der foreligger resultater i form af en relativ effektforskel fra en indirekte komparativ analyse fra:

- Cemiplimab + kemoterapi (EMPOWER-Lung 3) vs. cemiplimab (EMPOWER-Lung 1)
- Cemiplimab + kemoterapi (EMPOWER-Lung 3) vs. pembrolizumab (KEYNOTE-024)
- Cemiplimab + kemoterapi (EMPOWER-Lung 3) vs. pembrolizumab (KEYNOTE-024 + 042)
- Cemiplimab + kemoterapi (EMPOWER-Lung 3) vs. atezolizumab (Impower110)

I Bilag 2 og tabel 10 fremgår de resultater fra hvert studie, som indgår i de indirekte sammenligninger.

Tabel 9. Resultater for behandlingsophør grundet uønskede hændelser fra de indirekte komparative analyser

Population	Inkluderede studier (vs. EMPOWER-Lung 3)	Forskel i relative tal – RR (95 % CI)
Sikkerhedspopulation	EMPOWER-Lung 1	0,84 (0,29; 2,48)
	KEYNOTE-024	2,05 (0,70; 6,02)
	KEYNOTE-024 + 042	1,07 (0,32; 3,62)
	IMpower110	3,10 (1,15; 3,36)

Tabel 10. Data for behandlingsophør grundet uønskede hændelser fra hvert studie

Studie	Behandling	Patientpopulation	Median opfølgningstid (mdr.)	N	n (%)	RR* (95 % CI)
EMPOWER-Lung 3	CEM+kemoterapi	Sikkerhedspopulation	28,4	312	19 (6,1)	1,33 (0,57; 3,10)
	PBO+kemoterapi			153	7 (4,6)	
EMPOWER-Lung 1	CEM	As-treated	13,1	355	23 (6,5)	1,58 (0,83; 3,02)
	Kemoterapi			342	14 (4,1)	



Studie	Behandling	Patientpopulation	Median opfølgningstid (mdr.)	N	n (%)	RR* (95 % CI)
KEYNOTE-024	PEM	As-treated	25,2	154	14 (9,1)	0,65 (0,34; 1,23)
	Kemoterapi			150	21 (14,0)	
KEYNOTE-042	PEM	As-treated	14,0	636	130 (20,4)	1,38 (1,08; 1,76)
	Kemoterapi			615	91 (14,8)	
Pooled fra KEYNOTE-studierne						1,24 (0,99; 1,56)
IMpower110	ATE	As-treated	31,3	286	21 (7,3)	0,43 (0,26; 0,70)
	Kemoterapi			263	45 (17,1)	

CEM = cemiplimab; PBO = placebo; PEM = pembrolizumab; ATE = atezolizumab

*Det fremhævede data indgår i de indirekte komparative analyser præsenteret i tabel 9.

Fagudvalgets vurdering af effektmålet behandlingsophør grundet uønskede hændelser

Resultaterne fra de indirekte komparative analyser viser, at der ikke er forskel mellem cemiplimab i kombination med kemoterapi og cemiplimab, pembrolizumab eller atezolizumab, hvad angår behandlingsophør grundet uønskede hændelser.

Data fra de kliniske studier indikerer, at i de to KEYNOTE-studier er der flere patienter, der stopper i behandling med pembrolizumab pga. uønskede hændelser, end der observeres i de øvrige studier med cemiplimab og atezolizumab. Det er uklart, hvad årsagen hertil er, men det skyldes muligvis, at fordi pembrolizumab-studierne er ældre end de andre, har der været større forsigtighed med de opståede bivirkninger pga. begrænset klinisk erfaring.

Fagudvalget bemærker, at den indirekte komparative analyse skal tages med forbehold pga. bl.a. forskelle i dataopgørelse og studiedesign. Fagudvalget har klinisk erfaring med både checkpoint-hæmmere som monoterapi og med pembrolizumab i kombination med kemoterapi (se afsnit 3.3.3.1, 4 og **Fejl! Henvisningskilde ikke fundet.**). Sidstnævnte forventes at give sammenlignelige uønskede hændelser som cemiplimab i kombination med kemoterapi. Derfor kan fagudvalget ikke udelukke, at pga. uønskede hændelser, er der risiko for, at flere patienter vil stoppe i behandling med cemiplimab i kombination med kemoterapi sammenlignet med checkpoint-hæmmer monoterapi. Fagudvalget betragter derfor cemiplimab i kombination med kemoterapi som en dårligere behandling end de øvrige checkpoint-hæmmere i monoterapi, hvad angår effektmålet behandlingsophør grundet uønskede hændelser.

3.3.3 Præsentation af resultater for uønskede hændelser, grad 3-5 (vigtigt)

For dette effektmål er resultaterne opgjort på baggrund af data fra studierne sikkerhedspopulationer (blandet histologi) og som uønskede hændelser, grad 3-5. Resultaterne gælder derfor både for klinisk spg. 3 og 4.

Resultaterne fra de indirekte komparative analyser fremgår af Tabel 11. Der foreligger resultater i form af en relativ effektforskel fra en indirekte komparativ analyse fra:

- Cemiplimab + kemoterapi (EMPOWER-Lung 3) vs. cemiplimab (EMPOWER-Lung 1)



- Cemiplimab + kemoterapi (EMPOWER-Lung 3) vs. pembrolizumab (KEYNOTE-024)
- Cemiplimab + kemoterapi (EMPOWER-Lung 3) vs. pembrolizumab (KEYNOTE-024 + 042)
- Cemiplimab + kemoterapi (EMPOWER-Lung 3) vs. atezolizumab (Impower110)

I Bilag 2 og tabel 12 fremgår de resultater fra hvert studie, som indgår i de indirekte sammenligninger.

Tabel 11. Resultater for uønskede hændelser, grad 3-5 fra de indirekte komparative analyser

Population	Inkluderede studier (vs. EMPOWER-Lung 3)	Forskel i relative tal – RR (95 % CI)
Sikkerhedspopulation	EMPOWER-Lung 1	1,94 (1,42; 2,64)
	KEYNOTE-024	2,04 (1,49; 2,80)
	KEYNOTE-024 + 042	1,82 (1,38; 2,40)
	IMpower 110	2,40 (1,75; 3,30)

Tabel 12. Data på uønskede hændelser, grad 3-5 fra hvert studie

Studie	Behandling	Patientpopulation	Median opfølgningstid (mdr.)	N	n (%)	RR * (95 % CI)
EMPOWER-Lung 3	CEM+kemoterapi	Sikkerhedspopulation	16,4	312	152 (48,7)	1,49 (1,16; 1,92)
	PBO+kemoterapi			153	50 (32,7)	
EMPOWER-Lung 1	CEM	As-treated	13,1	355	132 (37,2)	0,77 (0,64; 0,91)
	Kemoterapi			342	166 (48,5)	
KEYNOTE-024	PEM	As-treated	25,2	154	82 (53,3)	0,73 (0,61; 0,88)
	Kemoterapi			150	109 (72,7)	
KEYNOTE-042	PEM	As-treated	14,0	636	326 (51,3)	0,90 (0,81; 1,00)
	Kemoterapi			615	350 (56,9)	
Pooled fra KEYNOTE-studierne						0,96 (0,87; 1,05)
IMpower110	ATE	As-treated	31,3	286	102 (35,66)	0,62 (0,51; 0,74)
	Kemoterapi			263	152 (57,79)	

CEM = cemiplimab; PBO = placebo; PEM = pembrolizumab; ATE = atezolizumab

*Det fremhævede data indgår i de indirekte komparative analyser præsenteret i tabel 11.

Fagudvalgets vurdering af effektmålet uønskede hændelser, grad 3-5

På baggrund af resultaterne samt klinisk erfaring med lægemidlerne vurderer fagudvalget, at behandling med cemiplimab i kombination med kemoterapi giver flere uønskede hændelser, grad 3-5, end behandling med cemiplimab, pembrolizumab eller



atezolizumab som monoterapi. Cemiplimab i kombination med kemoterapi kan derfor ikke betragtes som klinisk ligeværdig med de øvrige checkpoint-hæmmere, hvad angår effektmålet uønskede bivirkninger, grad 3-5.

I vurderingen har fagudvalget lagt vægt på den relative effektforskel fra de indirekte komparative analyser i Tabel 11, som viser, at der er en statistisk signifikant effektforskel mellem behandlingerne til fordel for checkpoint-hæmmere som monoterapi. Fagudvalget vurderer, at blandt patienter med PD-L1-ekspression $\geq 50\%$ vil færre patienter være kandidater til cemiplimab i kombination med kemoterapi sammenlignet med de øvrige checkpoint-hæmmere som monoterapi.

Fagudvalget bemærker, at den indirekte komparative analyse skal tages med forbehold pga. bl.a. forskelle i dataopgørelse og studiedesign.

3.3.3.1 Kvalitativ gennemgang af lægemidlernes bivirkningsprofiler

I afsnittet vil en kvalitativ gennemgang af alle de behandlinger, der indgår i dette tillæg, dvs. for klinisk spørgsmål 3-6, blive beskrevet.

Tabel 13 giver en oversigt over de hyppigste uønskede hændelser ved behandling med cemiplimab i kombination med kemoterapi fra EMPOWER-Lung 3-studiet [3]. Immunrelaterede uønskede hændelser opstod hos 18,9 % af patienterne inklusive Grad 5 (0,3 %), Grad 3 (2,6 %) og Grad 2 (7,4 %). Hos 1,0 % af patienterne førte immunrelaterede uønskede hændelser til permanent seponering af cemiplimab [15].

Tabel 13. Oversigt over uønskede hændelser i EMPOWER-Lung 3 [3]

Hændelse, n (%)	CEM + kemoterapi (n = 312)		PBO + kemoterapi (n = 153)	
	Alle grader	Grad ≥ 3	Alle grader	Grad ≥ 3
Anæmi	143 (45,8)	34 (10,9)	61 (39,9)	10 (6,5)
Alopecia	116 (37,2)	0	67 (43,8)	0
Kvalme	79 (25,3)	0	25 (16,3)	0
Hyperglykæmi	57 (18,3)	6 (1,9)	18 (11,8)	0
Forhøjet ALAT	55 (17,6)	8 (2,6)	23 (15,0)	3 (2,0)
Nedsat appetit	55 (17,6)	4 (1,3)	19 (12,4)	0
Arthralgia	50 (16,0)	2 (0,6)	20 (13,1)	0
Forhøjet ASAT	50 (16,0)	1 (0,3)	19 (12,4)	3 (2,0)
Neutropeni	50 (16,0)	20 (6,4)	19 (12,4)	9 (5,9)
Forstoppelse	44 (14,1)	1 (0,3)	17 (11,1)	0
Træthed	44 (14,1)	9 (2,9)	12 (7,8)	1 (0,7)
Trombocytopeni	43 (13,8)	10 (3,2)	19 (12,4)	2 (1,3)
Asteni	42 (13,5)	7 (2,2)	18 (11,8)	2 (1,3)
Dyspnø	42 (13,5)	8 (2,6)	10 (6,5)	1 (0,7)



Hændelse, n (%)	CEM + kemoterapi (n = 312)	PBO + kemoterapi (n = 153)
Forhøjet blodkreatin	39 (12,5)	3 (1,0)
Opkast	39 (12,5)	0
Vægttab	39 (12,5)	4 (1,3)
Insomni	36 (11,5)	0
Diarré	35 (11,2)	4 (1,3)
Hypoalbuminæmi	34 (10,9)	2 (0,6)
Pneumoni	25 (8,0)	9 (2,9)

De rapporterede uønskede hændelser for cemiplimab fra EMPOWER-Lung 1 var i henhold til cemiplimabs kendte bivirkningsprofil. I studiet (N=355) er de mest almindelige uønskede hændelser (alle grader) ved behandling med cemiplimab; anæmi (14,6 %), fatigue/træthed (10,1 %), pneumoni (9,3 %), pyrexia (6,8 %), forstoppelse (7,6 %), diarré (7,0 %), kvalme (6,2 %), forhøjet kreatinin i blodet (5,9 %), forhøjet ASAT (7,6 %), forhøjet ALAT (8,2 %), nedsat albuminniveau (6,5 %), nedsat appetit (11,8 %), hoste (9,6 %), dyspnø (9,6 %), rygsmerter (9,9 %), arthralgi (7,0 %), kløe (7,6 %), udslæt (6,5 %), hypothyroidisme (6,5 %) og insomnia (5,9 %) [16]. Størstedelen af de rapporterede uønskede hændelser ved monoterapi var af sværhedsgrad 1 eller 2. Ifølge produktresuméet forekom immunrelaterede bivirkninger hos 21 % af de patienter, der blev behandlet med cemiplimab som monoterapi i kliniske studier, inklusive grad 5 (0,3 %), grad 4 (0,6 %), grad 3 (5,7 %) og grad 2 (11,2 %) [14].

De rapporterede bivirkninger for pembrolizumab fra KEYNOTE-024 og KEYNOTE-042 var i henhold til pembrolizumabs kendte bivirkningsprofil. Pembrolizumabs sikkerhed som monoterapi er blevet vurderet hos 7.631 patienter på tværs af tumortyper og ved 4 doser (2 mg/kg hver 3. uge, 200 mg hver 3. uge eller 10 mg/kg hver 2. eller 3. uge) i kliniske studier. Ifølge produktresuméet er de hyppigste bivirkninger ved behandling med pembrolizumab som monoterapi træthed (31 %), kvalme (20 %) og diarré (22 %). Størstedelen af de rapporterede bivirkninger ved monoterapi var af sværhedsgrad 1 eller 2. De alvorligste bivirkninger var immunrelaterede bivirkninger og alvorlige infusionsreaktioner. Forekomsten af immunrelaterede bivirkninger var 25 % for alle grader og 6 % for grad 3-5 i forbindelse med behandling for metastatisk sygdom [17].

De rapporterede bivirkninger for atezolizumab fra IMpower110 var i henhold til atezolizumabs kendte bivirkningsprofil. Atezolizumabs sikkerhed som monoterapi er vurderet på baggrund af pooled data fra 4.739 patienter med flere tumortyper. De mest almindelige bivirkninger (> 10 %) var træthed (29,9 %), nedsat appetit (20,0 %), udslæt (20,0 %), kvalme (19,4 %), diarré (18,4 %), pyreksi (18,3 %), hoste (18,1 %), arthralgi (16,6 %), dyspnø (16,4 %), pruritus (13,7 %), asteni (12,9 %), rygsmerter (12,5 %), opkastning (11,9 %), urinvejsinfektion (11,1 %) og hovedpine (10,5 %) [18].

De rapporterede bivirkninger for pembrolizumab i kombination med kemoterapi fra KEYNOTE-189 og KEYNOTE-407 var i henhold til den kendte bivirkningsprofil for



pembrolizumab i kombination med kemoterapi. Pembrolizumabs sikkerhed i kombination med kemoterapi er blevet vurderet på tværs af tumortyper hos 3.473 patienter, der fik 200 mg, 2 mg/kg eller 10 mg/kg pembrolizumab hver 3. uge, i kliniske studier. I denne patientpopulation var de hyppigste bivirkninger: anæmi (54 %), kvalme (54 %), træthed (37 %), diarré (36 %), neutropeni (34 %), forstoppelse (34 %), alopeci (32 %), opkastning (29 %) og nedsat appetit (28 %). Forekomsten af bivirkninger af grad 3-5 hos patienter med NSCLC var 67 % for kombinationsbehandling med pembrolizumab og 66 % for kemoterapi alene [16].

Immunrelaterede bivirkninger

Tabel 14 giver en oversigt over immunrelaterede uønskede hændelser i alle de studier, der indgår i tillægget.



Tabel 14. Oversigt over immunrelaterede uønskede hændelser i alle inkluderede kliniske studier

Hændelse, n (%)	EMPOWER-Lung 3 [2] CEM+kemoterapi (n=312)	EMPOWER-Lung 1 [15] CEM (n=355)	KEYNOTE-024 [7] PEM (n=154)	KEYNOTE-042 [11] PEM (n=636)	IMpower110 [13] ATE (n=286)	KEYNOTE-189 [19] PEM+kemoterapi (n=405)	KEYNOTE-407 [20] PEM+kemoterapi (n=278)
Alle grader	59 (18,9)	62 (17,5)	53 (34,4)	175 (27,5)	132 (46,2)	113 (27,9)	99 (35,6)
≥ grad 3	9 (2,9)	13 (3,7)	21 (13,6)	52 (8,2)	25 (8,7)	52 (12,8)	37 (13,3)
Hyperthyroidisme	16 (5,1)	15 (4,2)	11 (7,1)	38 (6,0)	14 (4,9)	20 (4,9)	21 (7,6)
Hypothyroidisme	24 (7,7)	20 (5,6)	16 (10,4)	77 (12,1)	30 (10,5)	32 (7,9)	34 (12,2)
Pneumonitis	5 (1,6)	8 (2,3)	13 (8,4)	52 (8,2)	12 (4,2)	20 (4,9)	23 (8,3)
Infusionsreaktioner	-	-	8 (5,2)	9 (1,4)	4 (1,4)	12 (3,0)	15 (5,4)
Colitis	1 (0,3)	4 (1,1)	6 (3,9)	8 (1,3)	3 (1,0)	13 (3,2)	9 (3,2)
Udslæt	2 (0,6)	-	-	-	53 (18,5)	-	-
Svær hudreaktion	-	6 (1,7)	6 (3,9)	14 (2,2)	-	10 (2,5)	6 (2,2)
Thyroiditis	1 (0,3)	2 (0,6)	4 (2,6)	10 (1,6)	-	1 (0,2)	3 (1,1)
Nefritis	2 (0,6)	3 (0,8)	1 (0,6)	3 (0,5)	-	8 (2,0)	2 (0,7)
Myositis	-	1 (0,3)	3 (1,9)	-	-	3 (0,7)	-
Myocarditis	-	1 (0,3)	-	1 (0,2)	-	1 (0,2)	-
Hepatitis	-	-	2 (1,3)	9 (1,4)	47 (16,4)	7 (1,7)	6 (2,2)
Type 1 diabetes	1 (0,3)	0	1 (0,6)	-	5 (1,7)	2 (0,5)	-

CEM = cemiplimab; PEM = pembrolizumab; ATE = atezolizumab



Samlet vurdering på baggrund af lægemidlernes bivirkningsprofiler

Checkpoint-hæmmere kan medføre en række uønskede hændelser, hvor der er særlig opmærksomhed på de immunrelaterede uønskede hændelser, der kan være alvorlige og/eller langvarige. Tabel 14 indikerer, at behandling med cemiplimab giver færre immunrelaterede uønskede hændelser end de andre behandlinger, især er der observeret færre hændelser af pneumonitis ved behandling med cemiplimab. Ligeledes adskiller atezolizumab sig ved, at flere patienter har oplevet hepatitis sammenlignet med de andre behandlinger. Tabel 14 indikerer, at kombination af en checkpoint-hæmmer med kemoterapi ikke er forbundet med flere immunrelaterede uønskede hændelser sammenlignet med behandling med checkpoint-hæmmer alene. Der er dog væsentlige forbehold ved at sammenligne sikkerhedsdata på tværs af studier pga. forskelle i dataopgørelse.

Fagudvalget har klinisk erfaring med pembrolizumab, pembrolizumab i kombination med kemoterapi og atezolizumab men begrænset erfaring med cemiplimab som monoterapi eller i kombination med kemoterapi. På baggrund af generel klinisk erfaring med checkpoint-hæmmere som monoterapi eller i kombination med kemoterapi vurderer fagudvalget overordnet, at:

- der ikke er forskel i bivirkningsprofilen mellem cemiplimab, pembrolizumab og atezolizumab som monoterapi, hvad angår forekomsten af alvorlige bivirkninger og immunrelaterede langtidsbivirkninger.
- behandling med pembrolizumab i kombination med kemoterapi er en mere toksisk behandling end checkpoint-hæmmer monoterapi, hvilket også forventes at være tilfældet for cemiplimab i kombination med kemoterapi.
- der ikke er forskel i bivirkningsprofilen mellem cemiplimab i kombination med kemoterapi og pembrolizumab i kombination med kemoterapi, hvad angår forekomsten af alvorlige og immunrelaterede langtidsbivirkninger.

3.3.4 Præsentation af resultater for progressionsfri overlevelse (vigtigt)

Resultaterne fra de indirekte komparative analyser fremgår af Tabel 15. Der foreligger resultater i form af en relativ effektforskel fra en indirekte komparativ analyse af patienter med ikke-planocellulær (klinisk spg. 3) eller planocellulær (klinisk spg. 4) NSCLC og PD-L1-ekspression $\geq 50\%$ fra:

- Cemiplimab + kemoterapi (EMPOWER-Lung 3) vs. cemiplimab (EMPOWER-Lung 1)
- Cemiplimab + kemoterapi (EMPOWER-Lung 3) vs. pembrolizumab (KEYNOTE-024)

Derudover foreligger der resultater fra en indirekte komparativ analyse af patienter med PD-L1-ekspression $\geq 50\%$ (uafhængigt af histologi) fra:

- Cemiplimab + kemoterapi (EMPOWER-Lung 3) vs. cemiplimab (EMPOWER-Lung 1)
- Cemiplimab + kemoterapi (EMPOWER-Lung 3) vs. pembrolizumab (KEYNOTE-024)
- Cemiplimab + kemoterapi (EMPOWER-Lung 3) vs. pembrolizumab (KEYNOTE-024 + 042)



- Cemiplimab + kemoterapi (EMPOWER-Lung 3) vs. atezolizumab (Impower 110).

I Bilag 2 fremgår de resultater fra hvert studie, som indgår i de indirekte sammenligninger. Tabel 16 giver en oversigt over tilgængelige data på median PFS fra hvert studie.

Tabel 15. PFS-resultater fra de indirekte komparative analyser – patienter med PD-L1-ekspression \geq 50 %

Population	Inkluderede studier (vs. EMPOWER-Lung 3)	Forskel i relative tal – HR (95 % CI)
Ikke-planocellulær (klinisk spg. 3)	EMPOWER-Lung 1	0,82 (0,44; 1,52)
	KEYNOTE-024	0,84 (0,55; 1,26)
Planocellulær (klinisk spg. 4)	EMPOWER-Lung 1	1,16 (0,59; 2,29)
	KEYNOTE-024	1,46 (0,57; 3,75)
Blandet histologi	EMPOWER-Lung 1	0,94 (0,57; 1,49)
	KEYNOTE-024	0,96 (0,56; 1,64)
	KEYNOTE-024 + 042	0,74 (0,39; 1,41)
	IMpower 110	0,78 (0,41; 1,48)



Tabel 16. PFS-resultater fra hvert studie

Studie	Behandling	Patientpopulation	Median opfølgningstid (mdr.)	N	Median PFS (95 % CI)	PFS HR (95 % CI)
EMPOWER-Lung 3	CEM+kemo-terapi	PD-L1 ≥ 50 %, uafhængigt af histologi	28,3	103	10,8 (6,7; 15,2)	0,48 (0,32; 0,72)
	PBO+kemo-terapi			49	5,5 (4,3; 6,3)	
	CEM+kemo-terapi	PD-L1 ≥ 50 %, planocellulær	28,3	42	8,3 (6,2; 15,2)	0,51 (0,28; 0,92)
	PBO+kemo-terapi			23	5,5 (4,2; 6,3)	
	CEM+kemo-terapi	PD-L1 ≥ 50 %, ikke-planocellulær	28,3	61	12,5 (6,4; 20,7)	0,46 (0,27; 0,80)
	PBO+kemo-terapi			26	5,2 (4,0; 7,4)	
EMPOWER-Lung 1	CEM	PD-L1 ≥ 50 %, uafhængigt af histologi	34,9	283	8,1 (6,2; 8,8)	0,51 (0,42; 0,62)
	Kemoterapi			280	5,3 (4,3; 6,1)	
KEYNOTE-024	PEM	ITT, PD-L1 ≥ 50 %, uafhængigt af histologi	59,9	154	7,7 (6,1; 10,2)	0,50 (0,39; 0,65)
	Kemoterapi			151	5,5 (4,2; 6,2)	
KEYNOTE-042	PEM	PD-L1 ≥ 50 %, uafhængigt af histologi	61,1	299	6,5 (5,9; 8,6)	0,86 (0,72; 1,02)
	Kemoterapi			300	6,4 (6,2; 7,6)	
IMpower110	ATE	PD-L1 ≥ 50 %, uafhængigt af histologi	31,3	107	8,2 (6,8; 11,4)	0,59 (0,43; 0,81)
	Kemoterapi			98	5,0 (4,2; 5,7)	

CEM = cemiplimab; PBO = placebo; PEM = pembrolizumab; ATE = atezolizumab; PD-L1 = programmed death ligand 1

Fagudvalgets vurdering af effektmålet progressionsfri overlevelse

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

I vurderingen har fagudvalget lagt vægt på den relative effektforskel fra de indirekte komparative analyser i Tabel 15, som viser, at der ikke kan påvises en statistisk signifikant effektforskel mellem behandlingerne.

Der foreligger kun data på median PFS opgjort på baggrund af histologi fra EMPOWER-Lung 3-studiet (Tabel 16), hvilket medfører usikkerhed i vurderingen. Narrativ sammenligning af resultaterne fra hvert studie opgjort på patienter med PD-L1 ≥ 50 % (uafhængigt af histologi, se Tabel 16) indikerer ikke, at der er klinisk relevant forskel mellem behandlingerne, hvad angår median PFS.



3.3.5 Præsentation af resultater for livskvalitet (vigtigt)

Der foreligger data fra EMPOWER-Lung 3, EMPOWER-Lung 1, KEYNOTE-024 og IMpower110, som vil blive sammenlignet kvalitativt. Der findes ikke livskvalitetsdata fra studiet KEYNOTE-042. Fra EMPOWER-Lung og IMpower110-studierne stammer data fra patienter med PD-L1-ekspression $\geq 50\%$, mens fra KEYNOTE-024 stammer data fra studiet ITT-populationer, da der ikke foreligger subpopulationsdata.

I EMPOWER-Lung 3 er der data for *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life- Core 30* (EORTC QLQ-C30) og på det lungekræftspecifikke modul EORTC QLQ-LC13. Forskellen mellem armene i EORTC QLQ-C30/global health status, målt som *least square* (LS) mean (95 % CI), lå på 0,17 (-4,51; 4,85), til fordel for cemiplimab [3].

I EMPOWER-Lung 1 er der data på EORTC QLQ-C30 og EORTC QLQ-LC13. Alle patienter er inkluderet, uanset PD-L1-ekspression, og data udgør det første års behandling (15 cyklusser). I hele perioden ses en forbedring i livskvalitet ift. baseline for både cemiplimab- og kemoterapi-armen. Forskellen mellem armene i EORTC QLQ-C30/global health status, målt som LS mean (95 % CI), lå på 5,03 (2,11; 7,96), til fordel for cemiplimab.

I KEYNOTE-024 er der ligeledes data på EORTC QLQ-C30 og EORTC QLQ-LC13 samt på det generiske livskvalitetsværktøj EQ-5D-3L. Ved uge 15 blev der rapporteret en forbedring på 6,9 (95 % CI 3,3; 10,6) point i pembrolizumab-armen sammenlignet med en 0,9 (95 % CI -4,8; 3,0) point forværring i kemoterapi-armen for QLQ-C30. Data for 3 symptomkomposit score (hoste, bryst smerter og dyspnø) fra QLQ-LC13 viste, at færre patienter oplevede en forværring i pembrolizumab-armen (31 %) sammenlignet med kemoterapi-armen (39 %). Tid til forværring var længere i pembrolizumab-armen sammenlignet med kemoterapi-armen [8].

I IMpower110 er der data på EORTC QLQ-C30 og på det lungekræft specifikke modul EORTC QLQ-LC13. Fra uge 24 til 57 var det gennemsnitlige fald i QLQ-C30 mindre i atezolizumab-armen end i kemoterapi-armen hos patienter med PD-L1-ekspression $\geq 50\%$ (blandet histologi). For begge arme kunne der ikke dokumenteres en forbedring i livskvalitet, der var af klinisk betydning. Der var ikke forskel mellem armene, hvad angår tid til forværring (*time to deterioration* (TTD)) i hoste, bryst smerter, dyspnø og den 3-symptom kompositte score fra QLQ-LC13 [14].

Fagudvalgets vurdering af effektmålet livskvalitet

Fagudvalget vurderer, at datagrundlaget ikke muliggør en sammenligning af livskvalitet rapporteret i studierne. Ud fra klinisk erfaring med checkpoint-hæmmere som monoterapi og pembrolizumab i kombination som kemoterapi vurderer fagudvalget, at det er overvejende sandsynligt, at cemiplimab i kombination med kemoterapi påvirker patienternes livskvalitet negativt sammenlignet med behandling med en checkpoint-hæmmer.



3.3.6 Risiko for bias

Vurdering af risikoen for bias ved *Cochrane risk of bias tool 2,0* ved de enkelte studier fremgår af Bilag 3.

3.3.7 Evidensens kvalitet

Medicinerådet har anvendt GRADE til at foretage en systematisk og transparent vurdering af kvaliteten af evidensen. Nedenfor følger en beskrivelse af vurderingen af de væsentligste domæner for hvert klinisk spørgsmål. Den fuldstændige GRADE-vurdering og begrundelserne er samlet i en GRADE-profil, se Bilag 4.

Indledningsvis blev lægemidlernes direkte sammenligninger med kemoterapi vurderet.

- Overordnet var EMPOWER-Lung 3-studiet af cemiplimab i kombination med kemoterapi sammenlignet med kemoterapi af lav kvalitet. Evidensen er nedgraderet på baggrund af inkonsistens (kun ét studie) og unøjagtighed (konfidensintervallet for effektmålet OS hos patienter med planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression $\geq 50\%$ samt for effektmålet behandlingsophør, indeholder en beslutningsgrænse).
- Overordnet var EMPOWER-Lung 1-studiet af cemiplimab sammenlignet med kemoterapi af lav kvalitet. Evidensen er nedgraderet på baggrund af inkonsistens (kun ét studie) og unøjagtighed (konfidensintervallet for effektmålet behandlingsophør, indeholder en beslutningsgrænse).
- Overordnet var KEYNOTE-024-studiet af pembrolizumab sammenlignet med kemoterapi af lav kvalitet. Evidensen er nedgraderet på baggrund af inkonsistens (kun ét studie) og unøjagtighed (konfidensintervallet for effektmålet OS hos patienter med planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression $\geq 50\%$ samt for effektmålet behandlingsophør, indeholder en beslutningsgrænse).
- Overordnet var KEYNOTE-042-studiet af pembrolizumab sammenlignet med kemoterapi af lav kvalitet. Evidensen er nedgraderet på baggrund af inkonsistens (kun ét studie) og unøjagtighed (konfidensintervallet for effektmålet OS hos patienter med ikke-planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression $\geq 50\%$ samt for effektmålet behandlingsophør, indeholder en beslutningsgrænse).
- Overordnet var IMpower110-studiet af atezolizumab sammenlignet med kemoterapi af lav kvalitet. Evidensen er nedgraderet på baggrund af inkonsistens (kun ét studie) og unøjagtighed (konfidensintervallet for effektmålet OS hos både patienter med ikke-planocellulær og planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression $\geq 50\%$, indeholder en beslutningsgrænse).

Da merværdien af cemiplimab i kombination med kemoterapi sammenlignet med pembrolizumab, atezolizumab og cemiplimab er vurderet via indirekte komparative analyser, er der for alle effektmål yderligere nedjusteret for indirekte evidens. Den samlede evidenskvalitet for de to kliniske spørgsmål er vurderet ud fra det lavest vurderede kritiske effektmål (OS- og behandlingsophør-data ved alle studier).

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



3.3.8 Fagudvalgets samlede vurdering af cemiplimab i kombination med kemoterapi til patienter med ikke-planocellulær eller planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression $\geq 50\%$

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 ligeværdig med pembrolizumab, atezolizumab eller cemiplimab til patienter med ikke-planocellulær eller planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression $\geq 50\%$.

4. Resultater – klinisk spørgsmål 5 og 6

4.1 Studie og populationskarakteristik

Nedenfor beskriver og vurderer Medicinrådet den litteratur, som ligger til grund for vurderingen.

Ansøger har udført en global systematisk litteratursøgning og begrænset resultaterne til de komparatorer, der indgår i Medicinrådets behandlingsvejledning. Til klinisk spørgsmål 5 og 6 har det resulteret i inklusion af 11 fuldtekstartikler fra tre kliniske studier, se PRISMA-diagram i afsnit 9.1 og liste over inkluderede artikler i Tabel 17. En beskrivelse af de inkluderede studier fremgår af afsnit 9.2. Tabel 18-20 giver en oversigt over studiekaraktistika, udvalgte inklusionskriterier og baselinekaraktistika.



Tabel 17. Oversigt over studier og publikationer

Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Effektmål	Anvendelse
EMPOWER-Lung 3 [NCT03409614] Gogishvili et al. 2022 [2] Makhardze et al. 2023 [3]	Patienter med PD-L1-ekspression \geq 1 % og < 50 % (ikke-planocellulær og planocellulær)	Cemiplimab i kombination med platinbaseret kemoterapi			
KEYNOTE-189 [NCT02578680] Gandhi et al. 2018 [21] Gadgeel et al. 2020 [22] Garassino et al. 2020 [23] Rodríguez-Abreu et al. 2021 [24] Garassino et al. 2023 [19]	Patienter med ikke-planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression \geq 1 % og < 50 %	Pembrolizumab i kombination med platinbaseret kemoterapi	Platinbaseret kemoterapi	OS PFS Sikkerhed Livskvalitet	Klinisk spørgsmål 5 (ikke-planocellulær NSCLC) Klinisk spørgsmål 6 (planocellulær NSCLC)
KEYNOTE-407 [NCT02775435] Paz-Ares et al. 2018 [25] Paz-Ares et al. 2020 [26] Mazières et al. 2020 [27] Novello et al. 2023 [20]	Patienter med planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression \geq 1 % og < 50 %	Pembrolizumab i kombination med platinbaseret kemoterapi			



Tabel 18. Oversigt over studiekarakteristika

Studie	Intervention/ Komparator	Studiedesign	N	Overkrydsning	Stratifikation faktorer	PD-L1 test		Median opfølgningstid (mdr.)		
						Metode	Assay	Interim	Final	Extended
EMPOWER- Lung 3	CEM+kemoterapi vs. placebo+kemo-terapi	Fase 3 RCT, dobbelt-blindet	466	Nej	Histologi (ikke-planocellulær vs. planocellulær) og PD-L1 ekspresion (<1 % vs. 1-49 % vs. ≥ 50 %)	TC	VENTANA SP263	16,4 ^a	--	--
KEYNOTE- 189	PEM+kemoterapi vs. placebo+kemo-terapi	Fase 3 RCT, dobbelt-blindet	616	Ja	PD-L1 TPS (≥ 1 % vs. < 1 %), platinbaseret kemoterapi (cisplatin vs. carboplatin) og rygehistorik (aldrig vs. tidligere eller nuværende)	TPS	22C3 pharmDX	1 st : 10,5 2 nd : 23,1	31,0	64,6
KEYNOTE- 407	PEM+kemoterapi vs. placebo+kemo-terapi	Fase 3 RCT, dobbelt-blindet	559	Ja	Geografi (Asien vs. resten af verden), PD-L1 TPS (≥ 1 % vs. < 1 %) og taxanbaseret kemoterapi (paclitaxel vs. nab- paclitaxel)	TPS	22C3 pharmDX	1 st : NR 2 nd : 7,8	14,3	40,1

a) Median opfølgningstid var 16,3 måneder CEM+kemoterapiarmen og 16,7 måneder i PBS+kemoterapiarmen (data cutoff 14. juni 2021). CEM = cemiplimab; PEM = pembrolizumab; PD-L1 = *programmed death-ligand 1*; RCT = *randomized controlled trial*; TC = *tumor cells*; TPS = *tumor proportion score*.



Tabel 19. Oversigt over udvalgte inklusionskriterier

Studie	Alder	Sygdomsstadie	ECOG PS	PD-L1-ekspresion			Mutationstatus		
				< 1 %, n (%)	1-49 %, n (%)	≥ 50 %, n (%)	EGFR	ALK	ROS-1
EMPOWER-Lung 3	≥ 18	IIIB/C-IV	0-1	CEM+kemoterapi: 95 (30,4) PBO+kemoterapi: 44 (28,6)	CEM+kemoterapi: 114 (36,5) PBO+kemoterapi: 61 (39,6)	CEM+kemoterapi: 103 (33,0) PBO+kemoterapi: 49 (31,8)	WT	WT	WT
KEYNOTE-189	≥ 18	IV	0-1	PEM+kemoterapi: 127 (31,0) PBO+kemoterapi: 63 (30,6)	PEM+kemoterapi: 128 (31,2) PBO+kemoterapi: 58 (28,2)	PEM+kemoterapi: 132 (32,2) PBO+kemoterapi: 70 (34,0)	WT	WT	IR
KEYNOTE-407	≥ 18	IV	0-1	PEM+kemoterapi: 95 (34,2) PBO+kemoterapi: 99 (35,2)	PEM+kemoterapi: 103 (37,1) PBO+kemoterapi: 104 (37,0)	PEM+kemoterapi: 73 (26,3) PBO+kemoterapi: 73 (26,0)	IR	IR	IR

CEM = cemiplimab; PBO = placebo; PEM = pembrolizumab; ALK = *anaplastic lymphoma kinase*; ECOG PS = *Eastern Cooperative Oncology Group performance score*; EGFR = *epidermal growth factor*; PD-L1 = *programmed death-ligand 1*; ROS-1 = *C-ros Oncogene 1*; WT = *wild-type* (mutation negativ); IR = ikke tilgængeligt.

Tabel 20. Oversigt over baselinekarakteristika

Studie	Intervention /komparator	Population	N	Alder, median	Mænd, n (%)	Geografi, n (%)		Rygning, n (%)		ECOG PS, n (%)		Histologi, n (%)		Stadie ved baseline, n (%)			
						Øst-Asien	Ikke-øst-Asien	Ryger	Tidligere ryger	Ikke ryger	0	1	Planocellulær	Ikke-planocellulær	IIIB	IIIC	IV
EMPOWER-Lung 3	CEM+kemoterapi	ITT, uafhængigt af PD-L1	312	63,0	268 (85,9)	42 (13,5)	270 (18,5)	173 (55,4)	96 (30,8)	43 (13,8)	51 (16,3)	259 (83,0)	133 (42,6)	179 (57,4)	30 (9,6)	15 (4,8)	267 (85,6)
	PBO+kemoterapi		154	63,0	123 (79,9)	16 (10,4)	138 (89,6)	75 (48,7)	55 (35,7)	24 (15,6)	18 (11,7)	134 (87,0)	67 (43,5)	87 (56,5)	20 (13,0)	4 (2,6)	130 (84,4)
KEYNOTE-189	PEM+kemoterapi	ITT, uafhængigt af PD-L1	410	65,0	254 (62,0)	4 (1,0)	406 (99,0)	362 (88,3)	48 (11,7)	186 (45,4)	221 (53,9)	--	410 (100) ^a	--	--	--	410 (100) ^a
	PBO+kemoterapi		206	63,5	109 (52,9)	6 (2,9)	200 (97,1)	181 (87,9)	25 (12,1)	80 (38,8)	125 (60,7)	--	206 (100) ^a	--	--	--	206 (100) ^a
KEYNOTE-407	PEM+kemoterapi	ITT, uafhængigt af PD-L1	278	65,0	220 (79,1)	54 (19,4)	224 (80,6)	256 (92,1)	22 (7,9)	73 (26,3)	205 (73,7)	272 (97,8)	--	--	--	--	278 (100) ^a
	PBO+kemoterapi		281	65,0	235 (83,6)	52 (18,5)	229 (81,5)	262 (93,2)	19 (6,8)	90 (32,0)	191 (68,0)	274 (97,5)	--	--	--	--	281 (100) ^a

CEM = cemiplimab; PBO = placebo; PEM = pembrolizumab; ITT = intention to treat; PD-L1 = *programmed death ligand 1*; ECOG PS = *Eastern Cooperative Oncology Group performance status*
a = antaget på baggrund af studiet inklusionskriterier



I alle tre studier indgår der patienter med uhelbredelig NSCLC uden forudgående behandling af deres avancerede sygdom. Mens patienter i EMPOWER-Lung 3 blev randomiseret uafhængigt af histologi, så blev patienter med ikke-planocellulær og planocellulær histologi randomiseret i hhv. KEYNOTE-189 og KEYNOTE-407. I alle studier blev patienterne randomiseret uafhængigt af PD-L1-ekspression. Forskellige assays blev brugt til at vurdere PD-L1-ekspressionen i studierne; SP263 for cemiplimab og 22C3 for pembrolizumab.

Overordnet vurderer fagudvalget, at studiepopulationerne i de tre studier er sammenlignelige, således at de kan indgå i en formel indirekte komparativ analyse. Ligeledes afviger studiepopulationerne ikke væsentligt fra den danske patientpopulation. De forskelle, der er mellem studierne, vurderes ikke at påvirke tolkning af data betydeligt, om end de medfører en vis usikkerhed i de komparative analyser. Det gælder bl.a.:

- *andel mænd* – flere mænd i EMPOWER-Lung 3 og KEYNOTE-407-studierne end i KEYNOTE-189
- *performance status* – flere i performance status 1 i EMPOWER-Lung 3-studiet end i KEYNOTE-studierne, især KEYNOTE-189
- *sygdomsstadie* – patienter med stadie IIIB eller IIIC-sygdom blev inkluderet i EMPOWER-Lung 3-studiet (hvis de ikke var kandidater til kirurgi), mens KEYNOTE-studierne kun inkluderede patienter med stadie IV-sygdom.

Fagudvalget påpeger, at studierne afviger fra den danske patientpopulation, hvad angår gennemsnitsalderen, som er højere i Danmark (70-71 år vs. 63-66 i studierne), og andel kvinder, som er højere i Danmark (ca. 50 % vs. ca. 15-30 % i studierne). I sammenligningen mellem cemiplimab i kombination med kemoterapi og pembrolizumab i kombination med kemoterapi til patienter med ikke-planocellulær eller planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression $\geq 1\%$ og $< 50\%$ vurderer fagudvalget dog, at disse afvigelser ikke påvirker resultaterne.

4.2 Databehandling og analyse

I dette afsnit er datagrundlaget, databehandlingen og analyserne beskrevet.

Da der ikke findes en direkte sammenligning af cemiplimab i kombination med kemoterapi og pembrolizumab i kombination med kemoterapi, er der udført indirekte komparative analyser på baggrund af subpopulationsdata fra:

- EMPOWER-Lung 3 og KEYNOTE-189 (patienter med ikke-planocellulær og PD-L1-ekspression $\geq 1\%$ og $< 50\%$)
- EMPOWER-Lung 3 og KEYNOTE-407 (patienter med planocellulær og PD-L1-ekspression $\geq 1\%$ og $< 50\%$).

Den relative forskel er estimeret ved brug af Buchers metode, hvilket begrundes i sammenligneligheden af studierne – både hvad angår studiepopulationerne og studiedesign.



De indirekte komparative analyser er i henhold til Medicinrådets metoder. Medicinrådet har ikke fundet anledning til at foretage ændringer af beregninger foretaget af ansøger eller supplere med yderligere beregninger.

Følgende fremhæves vedr. de indirekte komparative analyser:

- Der foreligger resultater fra de indirekte komparative analyser på en relativ effektforskel for OS og PFS men ikke på median OS eller OS-rate. Dette medfører usikkerhed i vurderingen. Fagudvalget har derfor inddraget resultater for median OS og PFS fra hvert studie, opgjort på patienter med ikke-planocellulær eller planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression $\geq 1\%$ og $< 50\%$.
- Der foreligger resultater fra de indirekte komparative analyser baseret på studiernes sikkerhedspopulation på følgende effektmål:
 - Behandlingsophør grundet uønskede hændelser – relativ effektforskel
 - Uønskede hændelser (grad 3-5) – relativ effektforskel
 - Sikkerhedsanalyser blev udført for alle patienter uanset PD-L1-ekspression, da det antages, at bivirkninger ved behandling med immun-checkpoint-hæmmere ikke er påvirket af PD-L1-ekspression. Sikkerhedsanalyserne i alle studier bestod af sikkerhedspopulationerne, hvilket inkluderer alle niveauer af PD-L1-ekspression.
- Data på livskvalitet vil blive gennemgået kvalitativt i det omfang, der foreligger data, med henblik på at vurdere, om der er forskelle mellem lægemidlerne, der er af klinisk betydning for patienterne. Data for ITT-populationen vil ligge til grund.
- I de indirekte komparative analyser antages det, at kemoterapi-armene i studierne og de forskellige assays til at måle PD-L1-niveau er sammenlignelige og ikke påvirker resultaterne. Medicinrådet accepterer denne tilgang.

4.3 Resultater pr. effektmål

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

Ved gennemgang af data bliver resultater for patienter med ikke-planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression $\geq 1\%$ og $< 50\%$ (klinisk spg. 5) og patienter med planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression $\geq 1\%$ og $< 50\%$ (klinisk spg. 6) gennemgået samlet i afsnit 4.3.

4.3.1 Præsentation af resultater for overlevelse (kritisk)

Resultaterne fra de indirekte komparative analyser fremgår af Tabel 21. Der foreligger resultater i form af en relativ effektforskel fra en indirekte komparativ analyse af patienter med ikke-planocellulær (klinisk spg. 5) eller planocellulær (klinisk spg. 6) NSCLC og PD-L1-ekspression $\geq 1\%$ og $< 50\%$. Tabel 22 giver oversigt over tilgængelige data på median OS fra hvert studie.



Tabel 21. OS-resultater fra de indirekte sammenligninger – patienter med PD-L1-ekspression \geq 1 % og $<$ 50 %

Population	Inkluderede studier (vs. EMPOWER-Lung 3)	Forskel i relative tal – HR (95 % CI)
Ikke-planocellulær (klinisk spg. 5)	KEYNOTE-189	0,74 (0,39; 1,41)
Planocellulær (klinisk spg. 6)	KEYNOTE-407	0,85 (0,44; 1,66)

Tabel 22. OS-resultater fra hvert studie

Studie	Behandling	Patientpopulation	Median opfølgningstid (mdr.)	N	Median OS i mdr. (95 % CI)	OS HR (95 % CI)*
EMPOWER-Lung 3	CEM+kemoterapi	Ikke-planocellulær og PD-L1 \geq 1 % og $<$ 50 %	28,4	61	23,2 (15,9; NE)	0,48 (0,28; 0,82)
	PBO+kemoterapi		33	12,0 (8,6; 17,9)		
KEYNOTE-189	PEM+kemoterapi		64,6	128	21,8 (17,7; 25,6)	0,65 (0,46; 0,90)
	PBO+kemoterapi		58	12,1 (8,7; 19,4)		
EMPOWER-Lung 3	CEM+kemoterapi	Planocellulær og PD-L1 \geq 1 % og $<$ 50 %	28,4	133	23,2 (15,5; NE)	0,52 (0,29; 0,92)
	PBO+kemoterapi		67	8,6 (5,4; 21,2)		
KEYNOTE-407	PEM+kemoterapi		56,9	103	18,0 (13,6; 22,8)	0,61 (0,45; 0,83)
	PBO+kemoterapi		104	13,1 (9,1; 15,2)		

CEM = cemiplimab; PBO = placebo; PEM = pembrolizumab; PD-L1 = programmed death ligand 1; NE = ikke vurderbar

*Det fremhævede data indgår i de indirekte komparative analyser præsenteret i tabel 21.

Fagudvalgets vurdering af overlevelse

På baggrund af resultaterne vurderer fagudvalget, at der ikke er forskel mellem cemiplimab i kombination med kemoterapi og pembrolizumab i kombination med kemoterapi, hvad angår OS hos patienter med ikke-planocellulær eller planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression \geq 1 % og $<$ 50 %.

I vurderingen har fagudvalget lagt vægt på de relative effektforskelle fra de indirekte komparative analyser i Tabel 21 samt den narrative sammenligning af resultaterne fra hvert studie i Tabel 22. Her vurderer fagudvalget, at der ikke kan påvises en statistisk relevant eller klinisk relevant effektforskel mellem behandlingerne.

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

For dette effektmål er resultaterne opgjort på baggrund af data for studierne sikkerhedspopulationer, dvs. uafhængigt af PD-L1-ekspression og histologi (EMPOWER-Lung 3).

Resultaterne fra de indirekte komparative analyser fremgår af Tabel 23. I Tabel 24 fremgår de resultater fra hvert studie, som indgår i de indirekte sammenligninger.



Tabel 23. Resultater for behandlingsophør grundet uønskede hændelser fra de indirekte komparative analyser

Population	Inkluderede studier (vs. EMPOWER-Lung 3)	Forskel i relative tal – HR (95 % CI)
Sikkerhedspopulation	KEYNOTE-189	0,64 (0,26; 1,62)
	KEYNOTE-407	0,61 (0,24; 1,55)

Tabel 24. Data for behandlingsophør grundet uønskede hændelser fra hvert studie

Studie	Behandling	Patientpopulation	Median opfølgningstid (mdr.)	N	n (%)	RR* (95 % CI)
EMPOWER-Lung 3	CEM+kemoterapi	Sikkerhedspopulation (blandet histologi)	28,4	312	19 (6,1)	1,33 (0,57; 3,10)
	PBO+kemoterapi			153	7 (4,6)	
KEYNOTE-189	PEM+kemoterapi	As-treated, ikke-planocellulær	64,6	405	145 (35,8)	2,07 (1,49; 2,87)
	PBO+kemoterapi			202	35 (17,3)	
KEYNOTE-407	PEM+kemoterapi	As-treated, planocellulær	56,9	278	80 (28,8)	2,18 (1,53; 3,10)
	PBO+kemoterapi			280	37 (13,2)	

CEM = cemiplimab; PBO = placebo; PEM = pembrolizumab

*Det fremhævede data indgår i de indirekte komparative analyser præsenteret i tabel 23.

Fagudvalgets vurdering af effektmålet behandlingsophør grundet uønskede hændelser

Resultatet fra de indirekte komparative analyser viser, at der ikke er forskel mellem cemiplimab i kombination med kemoterapi og pembrolizumab i kombination med kemoterapi, hvad angår behandlingsophør grundet uønskede hændelser hos patienter med ikke-planocellulær eller planocellulær NSCLC.

Data fra de kliniske studier indikerer, at i KEYNOTE-studierne er der flere patienter, der stopper i behandling pga. uønskede hændelser, end der observeres i EMPOWER-Lung 3-studiet. Det er uklart, hvad årsagen hertil er, men det skyldes muligvis, at fordi pembrolizumab-studierne er ældre, har der været større forsigtighed med de opståede bivirkninger pga. begrænset klinisk erfaring.

Fagudvalget bemærker, at de indirekte komparative analyser skal tages med forbehold bl.a. pga. forskelle i dataopgørelse og studiedesign. Fagudvalget har klinisk erfaring med pembrolizumab i kombination med kemoterapi. På baggrund af sammenlignelig virkningsmekanisme med cemiplimab i kombination med kemoterapi vurderer fagudvalget, at der ikke vil være en klinisk betydende forskel mellem de to behandlinger, hvad angår behandlingsophør grundet uønskede hændelser hos patienter med ikke-planocellulær eller planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression ≥ 1 % og < 50 %.

4.3.3 Præsentation af resultater for uønskede hændelser, grad 3-5 (vigtigt)

For dette effektmål er resultaterne opgjort på baggrund af data for studiernes sikkerhedspopulationer, dvs. uafhængigt af PD-L1-ekspression og histologi (EMPOWER-Lung 3) og som uønskede hændelser, grad 3-5.



Resultaterne fra de indirekte komparative analyser fremgår af Tabel 25. I Tabel 26 fremgår de resultater fra hvert studie, som indgår i de indirekte sammenligninger.

Tabel 25. Resultater for uønskede hændelser, grad 3-5 fra de indirekte komparative analyser

Population	Inkluderede studier (vs. EMPOWER-Lung 3)	Forskel i relative tal – HR (95 % CI)
Sikkerhedspopulation	KEYNOTE-189	1,38 (1,04; 1,82)
	KEYNOTE-407	1,40 (1,06; 1,85)

Tabel 26. Data på uønskede hændelser, grad 3-5 fra hvert studie

Studie	Behandling	Patientpopulation	Median opfølgningstid (mdr.)	N	n (%)	RR* (95 % CI)
EMPOWER-Lung 3	CEM+kemoterapi	Sikkerhedspopulation (blandet histologi)	28,4	312	152 (48,7)	1,49 (1,16; 1,92)
	PBO+kemoterapi			153	50 (32,7)	
KEYNOTE-189	PEM+kemoterapi	As-treated, ikke-planocellulær	31,0	405	292 (72,1)	1,08 (0,96; 1,21)
	PBO+kemoterapi			202	135 (66,8)	
KEYNOTE-407	PEM+kemoterapi	As-treated, planocellulær	14,3	278	206 (74,1)	1,06 (0,96; 1,18)
	PBO+kemoterapi			280	195 (69,6)	

CEM = cemiplimab; PBO = placebo; PEM = pembrolizumab

*Det fremhævede data indgår i de indirekte komparative analyser præsenteret i tabel 25

Fagudvalgets vurdering af effektmålet uønskede hændelser, grad 3-5

Resultaterne fra de indirekte komparative analyser viser, at behandling med cemiplimab i kombination med kemoterapi giver flere uønskede hændelser, grad 3-5, end behandling med pembrolizumab i kombination med kemoterapi.

Fagudvalget bemærker, at de indirekte komparative analyser skal tages med forbehold pga. bl.a. forskelle i dataopgørelse og studiedesign. Da der i alle tre studier er tale om en kombinationsbehandling mellem en checkpoint-hæmmer (PD-1-hæmmer) og kemoterapi, forventer fagudvalget, at bivirkningsprofilerne mellem de to behandlinger er sammenlignelig. Ud fra klinisk erfaring med pembrolizumab i kombination med kemoterapi samt biologisk plausibilitet, vurderer fagudvalget, at der ikke vil være en klinisk betydende forskel mellem de to behandlinger, hvad angår uønskede hændelser, grad 3-5, hos patienter med ikke-planocellulær eller planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression ≥ 1 % og < 50 %.

4.3.3.1 Kvalitativ gennemgang af lægemidlernes bivirkningsprofiler

Der refereres til afsnit 3.3.3.1 for den kvalitative gennemgang af bivirkningsprofiler, inklusiv en beskrivelse af de immunrelaterede uønskede hændelser.



4.3.4 Præsentation af resultater for progressionsfri overlevelse (vigtigt)

Resultaterne fra de indirekte komparative analyser fremgår af Tabel 27. Der foreligger resultater i form af en relativ effektforskel fra en indirekte komparativ analyse af patienter med ikke-planocellulær (klinisk spg. 5) eller planocellulær (klinisk spg. 6) NSCLC og PD-L1-ekspression $\geq 1\%$ og $< 50\%$. Tabel 28 giver en oversigt over tilgængelige data for median PFS fra hvert studie.

Tabel 27. PFS-resultater fra de indirekte sammenligninger – patienter med PD-L1-ekspression $\geq 1\%$ og $< 50\%$

Population	Inkluderede studier (vs. EMPOWER-Lung 3)	Forskel i relative tal – HR (95 % CI)
Ikke-planocellulær (klinisk spg. 5)	KEYNOTE-189	0,74 (0,40; 1,34)
Planocellulær (klinisk spg. 6)	KEYNOT-407	0,92 (0,51; 1,65)

Tabel 28. PFS-resultater fra hvert studie

Studie	Behandling	Patientpopulation	Median opfølgningstid (mdr.)	N	Median PFS i mdr. (95 % CI)	PFSHR (95 % CI)*
EMPOWER-Lung 3	CEM+kemoterapi	Ikke-planocellulær og PD-L1 $\geq 1\%$ og $< 50\%$	28,4	61	8,5 (6,3; 15,2)	0,42 (0,26; 0,69)
	PBO+kemoterapi			33	6,2 (2,7; 7,2)	
KEYNOTE-189	PEM+kemoterapi	Ikke-planocellulær og PD-L1 $\geq 1\%$ og $< 50\%$	64,6	128	9,4 (8,1; 13,8)	0,57 (0,41; 0,80)
	PBO+kemoterapi			58	4,9 (4,7; 6,9)	
EMPOWER-Lung 3	CEM+kemoterapi	Planocellulær og PD-L1 $\geq 1\%$ og $< 50\%$	28,4	133	6,7 (6,1; 10,4)	0,55 (0,33; 0,90)
	PBO+kemoterapi			67	4,2 (2,2; 6,3)	
KEYNOTE-407	PEM+kemoterapi	Planocellulær og PD-L1 $\geq 1\%$ og $< 50\%$	56,9	128	8,2 (6,2; 11,4)	0,60 (0,45; 0,81)
	PBO+kemoterapi				6,0 (4,2; 6,2)	

CEM = cemiplimab; PBO = placebo; PEM = pembrolizumab; PD-L1 = programmed death ligand 1; NE = ikke vurderbar

*Det fremhævede data indgår i de indirekte komparative analyser præsenteret i tabel 21.

Fagudvalgets vurdering af progressionsfri overlevelse

På baggrund af resultaterne vurderer fagudvalget, at der ikke er forskel mellem cemiplimab i kombination med kemoterapi og pembrolizumab i kombination med kemoterapi, hvad angår PFS hos patienter med ikke-planocellulær eller planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression $\geq 1\%$ og $< 50\%$.

I vurderingen har fagudvalget lagt vægt på de relative effektforskelle fra de indirekte komparative analyser i Tabel 27 samt den narrative sammenligning af resultaterne fra hvert studie i Tabel 28. Her vurderer fagudvalget, at der ikke kan påvises en statistisk relevant eller klinisk relevant effektforskel mellem behandlingerne.



4.3.5 Præsentation af resultater for livskvalitet (vigtigt)

Der foreligger data fra alle tre studier, som vil blive sammenlignet kvalitativt. Fra EMPOWER-Lung 3 stammer data fra patienter med PD-L1-ekspression $\geq 1\%$ og $< 50\%$, mens fra KEYNOTE-189 og 407 stammer data fra alle randomiserede patienter (som har svaret ≥ 1 gang QLQ-C30 spørgeskemaet), da der ikke foreligger subpopulationsdata.

I EMPOWER-Lung 3 er der data for EORTC QLQ-C30. Der blev rapporteret en forbedring på 1,63 (95 % CI -0,65; 3,9) point i EORTC QLQ-C30/*global health status* (GHS) i cemiplimab+kemoterapi-armen sammenlignet med en 1,24 (95 % CI -2,27; 4,74) point forbedring i kemoterapi-armen, hvilket giver en forskel mellem armene, målt som LS mean (95 % CI), på 0,39 (-3,78; 4,56), til fordel for cemiplimab [3].

I KEYNOTE-189 foreligger der data for EORTC QLQ-C30. Ved uge 21 blev der rapporteret en forbedring på 1,3 (95 % CI -1,2; 3,6) point i EORTC QLQ-C30/GHS i pembrolizumab+kemoterapi-armen sammenlignet med en -4,0 (95 % CI -7,7; -0,3) point forværring i kemoterapi-armen for QLQ-C30, hvilket giver en forskel mellem armene, målt som LS mean (95 % CI) på 5,3 (1,1; 9,5) point, til fordel for pembrolizumab i kombination med kemoterapi [23].

I KEYNOTE-407 foreligger der ligeledes data for EORTC QLQ-C30. Ved uge 18 blev der rapporteret en forbedring på 4,3 (95 % CI 1,7; 6,9) point i pembrolizumab+kemoterapi-armen sammenlignet med en -0,57 (95 % CI -3,3; 2,2) point forværring i kemoterapi-armen for QLQ-C30, hvilket giver en forskel mellem armene, målt som LS means (95 % CI) på 4,9 (1,4; 8,3) point, til fordel for pembrolizumab i kombination med kemoterapi [27].

Fagudvalgets vurdering af effektmålet livskvalitet

Fagudvalget vurderer, at datagrundlaget ikke muliggør en sammenligning af livskvalitet rapporteret i studierne. De tilgængelige data tyder på, at behandling med pembrolizumab i kombination med kemoterapi er forbundet med forbedring i livskvalitet, hvilket ikke er tilfældet for cemiplimab i kombination med kemoterapi.

Ud fra klinisk erfaring med pembrolizumab i kombination med kemoterapi formoder fagudvalget, at der ikke er forskel mellem de to behandlinger, hvad angår livskvalitet, der vil være af betydning for patienterne.

4.3.6 Risiko for bias

Vurdering af risikoen for bias ved *Cochrane risk of bias tool 2,0* ved de enkelte studier fremgår af Bilag 3.

4.3.7 Evidensens kvalitet

Medicinerådet har anvendt GRADE til at foretage en systematisk og transparent vurdering af kvaliteten af evidensen. Nedenfor følger en beskrivelse af vurderingen af de væsentligste domæner for hvert klinisk spørgsmål. Den fuldstændige GRADE-vurdering og begrundelserne er samlet i en GRADE-profil, se Bilag 4.

Indledningsvis blev lægemidlernes direkte sammenligninger med kemoterapi vurderet.



- Overordnet var EMPOWER-Lung 3-studiet af cemiplimab i kombination med kemoterapi sammenlignet med kemoterapi af lav kvalitet. Evidensen er nedgraderet på baggrund af inkonsistens (kun ét studie) og unøjagtighed (konfidensintervallet for effektmålet behandlingsophør indeholder en beslutningsgrænse).
- Overordnet var KEYNOTE-189 studiet af pembrolizumab i kombination med kemoterapi sammenlignet med kemoterapi af moderat kvalitet. Evidensen er nedgraderet på baggrund af inkonsistens (kun ét studie).
- Overordnet var KEYNOTE-407 studiet af pembrolizumab i kombination med kemoterapi sammenlignet med kemoterapi af moderat kvalitet. Evidensen er nedgraderet på baggrund af inkonsistens (kun ét studie).

Da merværdien af cemiplimab i kombination med kemoterapi sammenlignet med pembrolizumab i kombination med kemoterapi er vurderet via indirekte komparative analyser, er der for alle effektmål yderligere nedjusteret for indirekte evidens. Den samlede evidenskvalitet for de to kliniske spørgsmål er vurderet ud fra det lavest vurderede kritiske effektmål (Behandlingsophør-data ved EMPOWER-Lung 3).

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

4.3.8 Fagudvalgets samlede vurdering af cemiplimab i kombination med kemoterapi til patienter med ikke-planocellulær eller planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression $\geq 1\%$ og $< 50\%$

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 kombination med kemoterapi og pembrolizumab i kombination med kemoterapi.

Lægemedlernes effekt på overlevelse og progressionsfri overlevelse er sammenlignelig. Begge lægemidler kan medføre en række bivirkninger, og for begge lægemidler er der særlig opmærksomhed på de immunrelaterede langtidsbivirkninger. Ud fra fagudvalgets kliniske erfaring med pembrolizumab i kombination 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 kombination med kemoterapi og pembrolizumab i kombination 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 $< 50\%$.



5. Øvrige forhold

Der refereres til dokumentet '[Opsummering af Medicinrådets evidensgennemgang vedrørende lægemidler til uhelbredelig ikke-småcellet lungkræft](#)', afsnit 6, for information om øvrige forhold.



6. Referencer

1. Jacob JB, Jacob MK, Parajuli P. Review of immune checkpoint inhibitors in immuno-oncology. I 2021. s. 111–39. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1054358921000028>
2. Gogishvili M, Melkadze T, Makharadze T, Giorgadze D, Dvorkin M, Penkov K, et al. Cemiplimab plus chemotherapy versus chemotherapy alone in non-small cell lung cancer: a randomized, controlled, double-blind phase 3 trial. *Nat Med* [internet]. 2022;28(11):2374–80. Tilgængelig fra: <https://www.nature.com/articles/s41591-022-01977-y>
3. Makharadze T, Gogishvili M, Melkadze T, Baramidze A, Giorgadze D, Penkov K, et al. Cemiplimab Plus Chemotherapy Versus Chemotherapy Alone in Advanced NSCLC: 2-Year Follow-Up From the Phase 3 EMPOWER-Lung 3 Part 2 Trial. *J Thorac Oncol* [internet]. 2023;18(6):755–68. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1556086423001855>
4. Sezer A, Kilickap S, Gümüş M, Bondarenko I, Özgüroğlu M, Gogishvili M, et al. Cemiplimab monotherapy for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 of at least 50%: a multicentre, open-label, global, phase 3, randomised, controlled trial. *Lancet* [internet]. 2021;397(10274):592–604. Tilgængelig fra: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00228-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00228-2)
5. Özgüroğlu M, Kilickap S, Sezer A, Gümüş M, Bondarenko I, Gogishvili M, et al. First-line cemiplimab monotherapy and continued cemiplimab beyond progression plus chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 50% or more (EMPOWER-Lung 1): 35-month follow-up from a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* [internet]. 2023;24(9):989–1001. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204523003297>
6. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1–Positive Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* [internet]. 2016;375(19):1823–33. Tilgængelig fra: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1606774>
7. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. Five-Year Outcomes With Pembrolizumab Versus Chemotherapy for Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score \geq 50%. *J Clin Oncol* [internet]. 2021;39(21):2339–49. Tilgængelig fra: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.21.00174>
8. Brahmer JR, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. Health-related quality-of-life results for pembrolizumab versus chemotherapy in advanced, PD-L1-positive NSCLC (KEYNOTE-024): a multicentre, international, randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* [internet]. 2017;18(12):1600–9. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29129441>
9. Mok TSK, Wu Y-LY, Kudaba I, Kowalski DM, Cho BC, Turna HZ, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet* [internet]. 2019;393(10183):1819–30. Tilgængelig fra:



<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673618324097>

10. Mok TS., Wu Y-L, Kudaba I, Kowalski DM, Cho BC, Turna HZ, et al. Final analysis of the phase III KEYNOTE-042 study: Pembrolizumab (Pembro) versus platinum-based chemotherapy (Chemo) as first-line therapy for patients (Pts) with PD-L1–positive locally advanced/metastatic NSCLC. *Ann Oncol* [internet]. 2019;30:i38. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923753419300511>
11. De Castro Jr G, Kudaba I, Wu Y, Lopes G, Kowalski DM, Turna HZ, et al. Five-Year Outcomes With Pembrolizumab Versus Chemotherapy as First-Line Therapy in Patients With Non – Small-Cell Lung Cancer and Programmed Death Ligand-1 Tumor Proportion Score ≥ 1 % in the KEYNOTE-042 Study clinical trial updates abstract. *J Clin Oncol*. 2023;41(11).
12. Herbst RS, Giaccone G, de Marinis F, Reinmuth N, Vergnenegre A, Barrios CH, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of PD-L1–Selected Patients with NSCLC. *N Engl J Med* [internet]. 2020;383(14):1328–39. Tilgængelig fra: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1917346>
13. Jassem J, de Marinis F, Giaccone G, Vergnenegre A, Barrios CH, Morise M, et al. Updated Overall Survival Analysis From IMpower110: Atezolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy in Treatment-Naive Programmed Death-Ligand 1–Selected NSCLC. *J Thorac Oncol* [internet]. 2021;16(11):1872–82. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1556086421022863>
14. de Marinis F, Giaccone G, Herbst RS, Oprean C-M, Szczesna A, Boukovinas I, et al. Patient-reported outcomes (PROs) in the randomized, phase III IMpower110 study of atezolizumab (atezo) vs chemotherapy in 1L metastatic NSCLC. *J Clin Oncol* [internet]. 2020;38(15_suppl):9594–9594. Tilgængelig fra: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.9594
15. European Medicines Agency (EMA). Cemiplimab produktresumé. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/libtayo-epar-product-information_da.pdf
16. European Medicines Agency (EMA). EPAR cemiplimab monoterapi. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/libtayo-h-c-004844-ii-0011-epar-assessment-report-variation_en.pdf
17. European Medicines Agency (EMA). Pembrolizumab produktresumé. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_da.pdf
18. European Medicines Agency (EMA). Atezolizumab produktresumé. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecentriq-epar-product-information_da.pdf
19. Garassino MC, Gadgeel S, Speranza G, Felip E, Esteban E, Dómine M, et al. Pembrolizumab Plus Pemetrexed and Platinum in Nonsquamous Non–Small-Cell Lung Cancer: 5-Year Outcomes From the Phase 3 KEYNOTE-189 Study. *J Clin Oncol* [internet]. 2023;41(11):1992–8. Tilgængelig fra: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.22.01989>
20. 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. *J Clin Oncol* [internet]. 2023;41(11):1999–2006. Tilgængelig fra: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.22.01990>
21. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* [internet]. 2018;378(22):2078–92. Tilgængelig fra: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1801005>
 22. Gadgeel S, Rodríguez-Abreu D, Speranza G, Esteban E, Felip E, Dómine M, et al. Updated Analysis From KEYNOTE-189: Pembrolizumab or Placebo Plus Pemetrexed and Platinum for Previously Untreated Metastatic Nonsquamous Non–Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* [internet]. 2020;38(14):1505–17. Tilgængelig fra: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.19.03136>
 23. Garassino MC, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, Speranza G, Domine M, et al. Patient-reported outcomes following pembrolizumab or placebo plus pemetrexed and platinum in patients with previously untreated, metastatic, non-squamous non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-189): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled. *Lancet Oncol* [internet]. 2020;21(3):387–97. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204519308010>
 24. Rodríguez-Abreu D, Powell SFF, Hochmair MJJ, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, et al. Pemetrexed plus platinum with or without pembrolizumab in patients with previously untreated metastatic nonsquamous NSCLC: protocol-specified final analysis from KEYNOTE-189. *Ann Oncol* [internet]. 2021;32(7):881–95. Tilgængelig fra: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.04.008>
 25. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, Tafreshi A, Gümüş M, Mazières J, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* [internet]. 2018;379(21):2040–51. Tilgængelig fra: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1810865>
 26. 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. *J Thorac Oncol* [internet]. 2020;15(10):1657–69. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1556086420305001>
 27. 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. *J Clin Oncol* [internet]. 2020;38(3):271–80. Tilgængelig fra: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.19.01348>
 28. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csósz T, Fülöp A, et al. Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or Greater. *J Clin Oncol* [internet]. 2019;37(7):537–46. Tilgængelig fra: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.18.00149>
 29. European Medicines Agency (EMA). EPAR pembrolizumab. 2016; Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-3820-ii-0011-epar-assessment-report-variation_en.pdf



30. European Medicines Agency (EMA). Pembrolizumab EPAR-Procedure No. EMEA/H/C/003820/II/0057. 2020; Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-3820-ii-0057-epar-assessment-report-variation_en.pdf
31. Herbst R, De Marinis F, Giaccone G, Vergnenegre A, Barrios C, Morise M, et al. FP13.03 IMpower110: Updated OS Analysis of Atezolizumab vs Platinum-Based Chemotherapy as First-Line Treatment in PD-L1–Selected NSCLC. *J Thorac Oncol* [internet]. 2021;16(3):S224–5. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1556086421001842>



7. Sammensætning af fagudvalg

Medicinerådets fagudvalg vedr. lungekræft

Formand

Lotte Holm Land
Overlæge

Indstillet af

Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Selskab for
Klinisk Onkologi

Medlemmer

Anja Pagh
Afdelingslæge

Region Nordjylland

Hjørdis Hjalting Schmidt
Afdelingslæge

Region Midtjylland

Lotte Holm Land
Overlæge

Region Syddanmark

Udpegning i gang

Region Sjælland

Svetlana Borissova
Afdelingslæge

Region Hovedstaden

Annie Lorenzen
Klinisk farmaceut

Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse

Sidsel Arnsfang Pedersen
Læge, ph.d.

Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi

Amal Durakovic
Overlæge

Dansk Lungemedicinsk Selskab

Steen Riisgaard de Blanck
Afdelingslæge

Dansk Selskab for Klinisk Onkologi

*Selskabet ser sig repræsenteret af øvrige
medlemmer og ønsker derfor ikke at
udpege yderligere medlemmer*

Dansk Onkologisk Lungecancer Gruppe

Deltager ikke

Dansk Patologiselskab

*Selskabet ser sig repræsenteret af øvrige
medlemmer og ønsker derfor ikke at
udpege yderligere medlemmer*

Dansk Lunger Cancer Gruppe

Finn Klausen
Patient/patientrepræsentant

Danske Patienter

Lisbeth Søbæk Hansen
Patient/patientrepræsentant

Danske Patienter



8. Versionslog

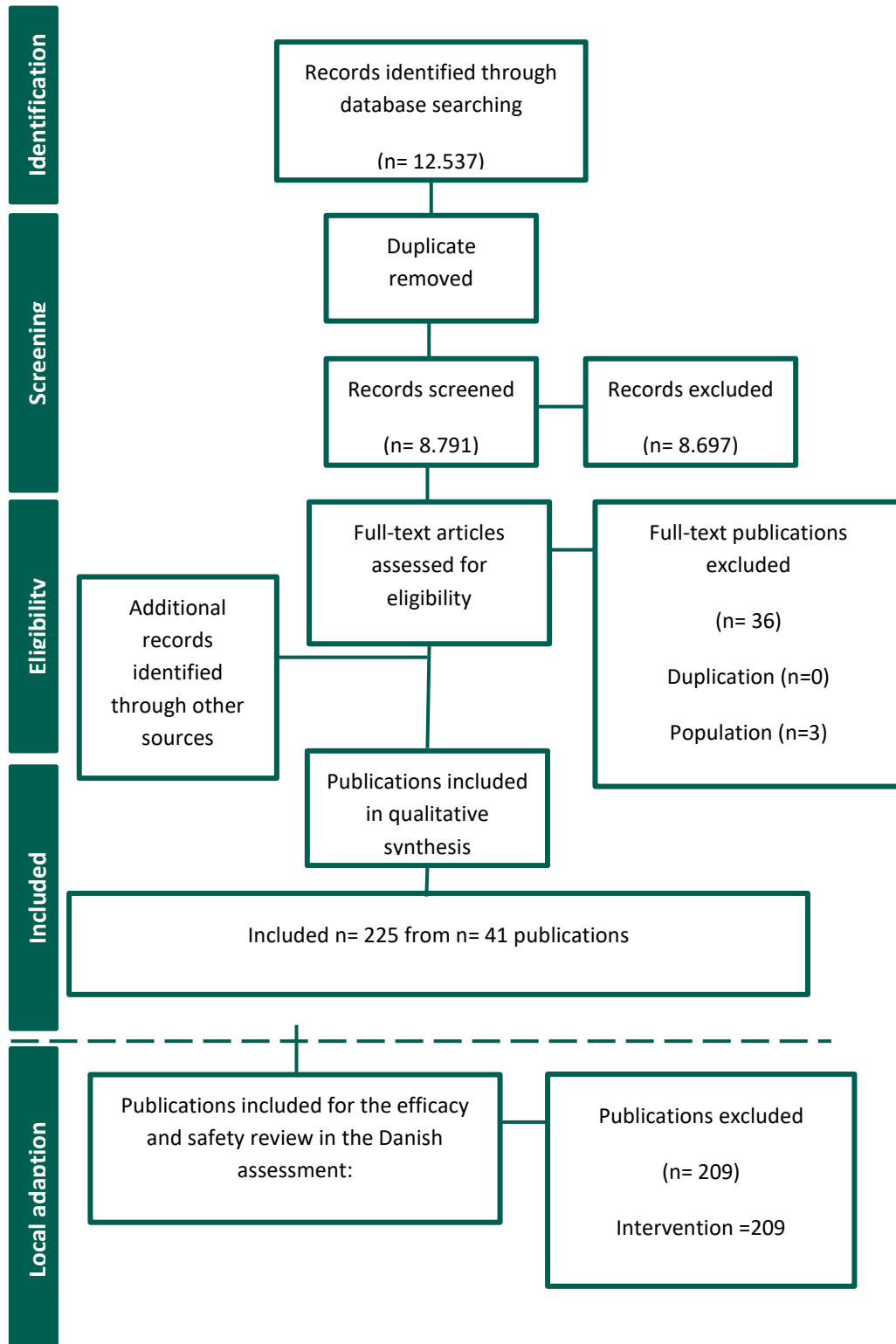
Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	1. februar 2024	Godkendt af Medicinrådet.



9. Bilag 1

9.1 PRISMA-diagram for litteratursøgning





9.2 Studiebeskrivelse

9.2.1 EMPOWER-Lung 3

EMPOWER-Lung 3 er et randomiseret, multicenter, dobbelt-blindet fase 3-studie af effekt og sikkerhed af cemiplimab i kombination med platinbaseret kemoterapi sammenlignet med placebo i kombination med platinbaseret kemoterapi til behandling af patienter med uhelbredelig (avanceret) NSCLC (stadie IIIB/C-IV) uden forudgående behandling med kemoterapi og uden ALK eller ROS1-translokation eller aktiverende EGFR-mutation. Studiet inkluderede både patienter med planocellulær og ikke-planocellulær NSCLC, uafhængigt af PD-L1-ekspression.

Patienterne blev randomiseret 2:1 til 350 mg cemiplimab (n = 312) eller placebo hver 3. uge i kombination med platinbaseret kemoterapi (n = 154) hver 3. uge i 4 serier. Behandling med cemiplimab eller placebo var indtil progression eller uacceptabel toksicitet, dog maks. 108 uger. Patienter med ikke-planocellulær NSCLC modtog cisplatin eller carboplatin eller cisplatin i kombination med pemetrexed som kemoterapeutisk behandling efterfulgt af vedligeholdelsesbehandling med pemetrexed. Patienter med planocellulær NSCLC modtog carboplatin eller cisplatin i kombination med paclitaxel som kemoterapeutisk behandling.

Overkrydsning fra kemoterapi til cemiplimab var ikke tilladt. Randomiseringen var stratificeret efter histologi (ikke-planocellulær vs. planocellulær) og PD-L1-ekspression (< 1 % vs. 1-49 % vs. ≥ 50 %).

Studiets primære endepunkt var OS. Sekundære endepunkter var PFS, objektiv responsrate, livskvalitet og sikkerhed. Andre sekundære endepunkter var farmakokinetik og immunogenicitet. Effektendepunkter blev vurderet i ITT-populationen, mens sikkerhedsanalyser blev baseret på alle patienter, der modtog mindst én dosis af studiebehandlingen.

9.2.2 EMPOWER-Lung 1

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

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

Patienter med PD-L1-ekspression ≥ 50 % blev randomiseret 1:1 til 350 mg cemiplimab (n = 283) hver 3. uge eller platinbaseret kemoterapi (n = 280) hver 3. uge i 4 til 6 serier. Patienter med ikke-planocellulær NSCLC modtog cisplatin eller carboplatin i kombination med pemetrexed efterfulgt af vedligeholdelsesbehandling med pemetrexed indtil



progression, uacceptabel toksicitet eller død. Patienter med planocellulær NSCLC modtog cisplatin eller carboplatin i kombination med gemcitabin efterfulgt af best supportive care indtil progression, uacceptabel toksicitet eller død.

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

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

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

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

9.2.3 KEYNOTE-024

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

Patienter blev randomiseret 1:1 til 200 mg pembrolizumab (n = 154) hver 3. uge op til 35 serier eller platinbaseret kemoterapi (n = 151) hver 3. uge i 4 eller 6 serier. Patienter med ikke-planocellulær NSCLC modtog cisplatin eller carboplatin i kombination med pemetrexed efterfulgt af vedligeholdelsesbehandling med pemetrexed indtil progression, uacceptabel toksicitet eller død. Patienter med planocellulær NSCLC modtog cisplatin eller carboplatin i kombination med gemcitabin eller carboplatin i kombination med paclitaxel indtil progression, uacceptabel toksicitet eller død.

Overkrydsning fra kemoterapi-armen ved progression var tilladt. Randomiseringen var stratificeret efter performance status (ECOG PS 0 vs. 1), histologi (ikke-planocellulær vs. planocellulær) og geografi (Øst-Asia vs. ikke-Øst-Asia).



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

9.2.4 KEYNOTE-042

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

Patienter blev randomiseret 1:1 til 200 mg pembrolizumab (n = 637) hver 3. uge op til 35 serier eller platinbaseret kemoterapi (n = 637) hver 3. uge i 4 eller 6 serier. Patienter med ikke-planocellulær NSCLC modtog carboplatin i kombination med pemetrexed eller paclitaxel, evt. efterfulgt af vedligeholdelsesbehandling med pemetrexed indtil progression, uacceptabel toksicitet eller død. Patienter med planocellulær NSCLC modtog carboplatin i kombination med paclitaxel indtil progression, uacceptabel toksicitet eller død.

Overkrydsning fra kemoterapi-armen ved progression var ikke tilladt. Randomiseringen var stratificeret efter geografi (Øst-Asia vs. resten af verden), performance status (ECOG PS 0 vs. 1), histologi (ikke-planocellulær vs. planocellulær) og PD-L1-ekspression ($\geq 50\%$ vs. 1 %-49 %).

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

9.2.5 IMpower110

IMpower110 er et randomiseret, ublindt fase 3-studie af effekt og sikkerhed af atezolizumab monoterapi sammenlignet med platinbaseret kemoterapi til behandling af patienter med uhelbredelig (avanceret) NSCLC uden forudgående behandling med kemoterapi og uden ALK-translokation eller aktiverende EGFR-mutation. Studiet inkluderede både patienter med planocellulær og ikke-planocellulær NSCLC. Alle patienter havde PD-L1 ekspression $\geq 1\%$ på tumorcellerne eller på tumor-infiltrerende immunceller, vurderet med SP142-assay-et.

Patienterne blev randomiseret 1:1 til 1200 mg atezolizumab (n = 277) hver 3. uge eller platinbaseret kemoterapi (n = 277) hver 3. uge i 4 eller 6 serier. Patienter med ikke-planocellulær NSCLC modtog cisplatin eller carboplatin i kombination med pemetrexed efterfulgt af vedligeholdelsesbehandling med pemetrexed indtil progression,



uacceptabel toksicitet eller død. Patienter med planocellulær NSCLC modtog cisplatin eller carboplatin i kombination med gemcitabin efterfulgt af best supportive care indtil progression, uacceptabel toksicitet eller død.

Overkrydsning fra kemoterapi-armen ved progression var ikke tilladt. Randomiseringen var stratificeret efter køn (mænd vs. kvinder), Eastern Cooperative Oncology Group performance status (ECOG PS) (0 vs. 1), histologi (ikke-planocellulær vs. planocellulær), og PD-L1-ekspression (PD-L1-ekspression $\geq 1\%$ på tumorceller og hvilken som helst PD-L1-ekspression på tumor-infiltrerende immunceller vs. PD-L1-ekspression $< 1\%$ på tumorceller og PD-L1-ekspression $\geq 1\%$ på tumor-infiltrerende immunceller).

Studiets primære endepunkt var OS og andre relevante effektmål var investigator-vurderet PFS, livskvalitet og sikkerhed/bivirkninger. Studiets primære endepunkt blev analyseret i følgende PD-L1 subpopulationer: TC/IC 3 (PD-L1 $\geq 50\%$); TC2/IC 2/3 (PD-L1 $\geq 5\%$); og TC/IC 1/2/3 (PD-L1 $\geq 1\%$ eller intention-to-treat (ITT)). Hvis resultaterne viste sig at være signifikante for OS, ville PFS blive analyseret i samme subpopulationer. Sikkerhedsanalyser er baseret på alle patienter, der modtog mindst én dosis af studiebehandlingen.

9.2.6 KEYNOTE-189

KEYNOTE-189 er et randomiseret, dobbeltblindet fase 3-studie af effekt og sikkerhed af pembrolizumab i kombination med platinbaseret kemoterapi sammenlignet med platinbaseret kemoterapi til behandling af metastatisk ikke-planocellulær NSCLC uden ALK-translokation eller aktiverende EGFR-mutation. Patienterne i studiet havde ikke tidligere modtaget systemisk behandling for uhelbredelig NSCLC. Patienterne blev randomiseret 2:1 til 200 mg pembrolizumab (n = 410) eller placebo (n = 206) sammen med pemetrexed og platinbaseret kemoterapi.

Overkrydsning fra kemoterapi-armen ved progression var tilladt. Randomiseringen var stratificeret på PD-L1 ekspression ($\geq 1\%$ vs. $< 1\%$), platinbaseret kemoterapi (cisplatin vs. carboplatin) og rygehistorik (aldrig vs. tidligere/nuværende). Effektanalyser er baseret på alle randomiserede patienter (n = 616), og sikkerhedsanalyser er baseret på alle patienter, der modtog mindst én dosis af studiebehandlingen (n = 607). Studiets relevante effektmål er overlevelse (OS), behandlingsophør grundet bivirkninger, progressionsfri overlevelse (PFS), bivirkninger grad 3-5 og objektiv responsrate (ORR).

9.2.7 KEYNOTE-407

KEYNOTE-407 er et randomiseret, dobbeltblindet fase 3-studie, hvor effekt og sikkerhed af pembrolizumab i kombination med platinbaseret kemoterapi sammenlignet med platinbaseret kemoterapi bliver undersøgt til behandling af metastatisk planocellulær NSCLC. Patienterne i studiet havde ikke tidligere modtaget systemisk behandling for uhelbredelig NSCLC. Patienterne blev randomiseret 1:1 til 200 mg pembrolizumab (n = 278) eller placebo (n = 281), sammen med carboplatin og paclitaxel eller nab-paclitaxel.

Overkrydsning fra kemoterapi-armen ved progression var tilladt. Randomiseringen var stratificeret på PD-L1-ekspression ($\geq 1\%$ vs. $< 1\%$), taxan (paclitaxel vs. nab-paclitaxel) og geografisk region. Effektanalyser er baseret på alle randomiserede patienter, og



sikkerhedsanalyser er baseret på alle patienter, der modtog mindst én dosis af studiebehandlingen (n = 278 og 280 for henholdsvis pembrolizumab og placebo). Der foreligger relevante subgruppeanalyser. Subgruppen af patienter med PD-L1-ekspression < 1 % er baseret på en stratificeret subgruppe. Subgruppen af patienter med PD-L1-ekspression ≥ 1 % og < 50 % er en subpopulation af den stratificerede subgruppe af patienter med PD-L1-ekspression ≥ 1 %. Det betyder, at randomiseringen kan opfattes som bevaret for subgruppen af patienter med PD-L1-ekspression < 1 %. Studiets relevante effektmål er overlevelse (OS), behandlingsophør grundet bivirkninger, progressionsfri overlevelse (PFS), bivirkninger grad 3-4 og livskvalitet målt med EORTC QLQ-C30.

10. Bilag 2

10.1 Resultater pr. studie – klinisk spørgsmål 3 og 4

Tabel 29. OS-resultater der indgår i de indirekte komparative analyser

Studie	Behandling	Patientpopulation	Interim el, final analysis	Median opfølgningstid (mdr.)	N	Median OS (95 % CI)	OS HR (95 % CI)*
EMPOWER-Lung 3	CEM+kemoterapi	PD-L1 ≥ 50 %, uafhængigt af histologi	Final; [3]	28,3	103	23,5 (17,9; NE)	0,56 (0,36; 0,86)
	PBO+kemoterapi				49	14,4 (9,3; 19,5)	
	CEM+kemoterapi	PD-L1 ≥ 50 %, planocellulær	Final; [3]	28,3	42	22,2 (14,1; NE)	0,77 (0,40; 1,45)
	PBO+kemoterapi				23	15,1 (8,5; 30,2)	
	CEM+kemoterapi	PD-L1 ≥ 50 %, ikke-planocellulær	Final; [3]	28,3	61	24,8 (20,2; NE)	0,42 (0,23; 0,76)
	PBO+kemoterapi				26	14,4 (7,4; 19,0)	
EMPOWER-Lung 1	CEM	mITT-1, PD-L1 ≥ 50 %, uafhængigt af histologi	Final, [5]	34,9	283	26,1 (22,1; 31,8)	0,57 (0,46; 0,71)
	Kemoterapi				280	13,3 (10,5; 16,2)	
	CEM	mITT-1, PD-L1 ≥ 50 %, planocellulær	Final, [5]	34,9	122	NA	0,51 (0,37; 0,69)
	Kemoterapi				121	NA	
	CEM	mITT-1, PD-L1 ≥ 50 %, ikke-planocellulær	Final, [5]	34,9	161	NA	0,64 (0,48; 0,87)
	Kemoterapi				159	NA	
KEYNOTE-024	PEM	ITT, PD-L1 ≥ 50 %, uafhængigt af histologi	Final, [28]	25,2	154	30,0 (18,3; NR)	0,63 (0,47; 0,86)
	Kemoterapi				151	14,2 (9,8; 19,0)	
	PEM	ITT, PD-L1 ≥ 50 %, uafhængigt af histologi	5-års-data, [7]	59,9	154	26,3 (18,3; 40,4)	0,62 (0,48; 0,81)
	Kemoterapi				151	13,4 (9,4; 18,3)	
	PEM	PD-L1 ≥ 50 %, planocellulær	Final, [28]	25,2	29	NA	0,73 (0,38; 1,39)
	Kemoterapi				27	NA	



Studie	Behandling	Patientpopulation	Interim el, final analysis	Median opfølgningstid (mdr,)	N	Median OS (95 % CI)	OS HR (95 % CI)*
	PEM	PD-L1 ≥ 50 %, ikke-planocellulær	Final, [28]	25,2	125	NA	0,58 (0,41; 0,83)
	Kemoterapi				124	NA	
KEYNOTE-042	PEM	PD-L1 ≥ 50 %, uafhængigt af histologi	Final, [10]	14,0	299	20,0 (15,9; 24,2)	0,70 (0,58; 0,86)
	Kemoterapi				300	12,2 (10,4; 14,6)	
	PEM	5-års data, [11]	61,1	299	20,0 (15,9; 24,2)	0,68 (0,57; 0,81)	
	Kemoterapi			300	12,2 (10,4; 14,6)		
	PEM	PD-L1 ≥ 50 %, planocellulær	Primary follow-up [9]	14,0	107	NA	0,53 (0,38; 0,75)
	Kemoterapi				114	NA	
PEM	PD-L1 ≥ 50 %, ikke-planocellulær	Primary follow-up [9]	14,0	192	NA	0,82 (0,63; 1,07)	
Kemoterapi				186	NA		
Pooled fra KEYNOTE-studierne	PEM	PD-L1 ≥ 50 %, uafhængigt af histologi					0,65 (0,51; 0,84)
	Kemoterapi						
Pooled fra KEYNOTE-studierne	PEM	PD-L1 ≥ 50 %, planocellulær					0,57 (0,42; 0,76)
	Kemoterapi						
Pooled fra KEYNOTE-studierne	PEM	PD-L1 ≥ 50 %, ikke-planocellulær					0,70 (0,50; 0,98)
	Kemoterapi						
IMpower110	ATE	PD-L1 ≥ 50 %, uafhængigt af histologi	Final, [13]	31,3	107	20,2 (17,2; 27,9)	0,76 (0,54; 1,09)
	Kemoterapi				98	14,7 (7,4; 17,7)	
	ATE	PD-L1 ≥ 50 %, planocellulær	Final, [13]	31,3	27	NA	0,91 (0,45; 1,83)
	Kemoterapi				23	NA	
	ATE	PD-L1 ≥ 50 %, ikke-planocellulær	Final, [13]	31,3	80	NA	0,72 (0,48; 1,08)
	Kemoterapi				75	NA	

CEM = cemiplimab; PBO = placebo; PEM = pembrolizumab; ATE = atezolizumab; ITT = intention to treat; PD-L1 = *programmed death ligand 1*

*Det fremhævede data indgår i de indirekte komparative analyser.



Tabel 30. PFS-resultater der indgår i de indirekte komparative analyser

Studie	Behandling	Patientpopulation	Interim el. final analysis	Median opfølgningstid (mdr.)	N	Median PFS (95 % CI)	PFS HR (95 % CI)*
EMPOWER-Lung 3	CEM+kemoterapi	PD-L1 ≥ 50 %, uafhængigt af histologi	Final; [3]	28,3	103	10,8 (6,7; 15,2)	0,48 (0,32; 0,72)
	PBO+kemoterapi				49	5,5 (4,3; 6,3)	
	CEM+kemoterapi	PD-L1 ≥ 50 %, planocellulær	Final; [3]	28,3	42	8,3 (6,2; 15,2)	0,51 (0,28; 0,92)
	PBO+kemoterapi				23	5,5 (4,2; 6,3)	
	CEM+kemoterapi	PD-L1 ≥ 50 %, ikke-planocellulær	Final; [3]	28,3	61	12,5 (6,4; 20,7)	0,46 (0,27; 0,80)
	PBO+kemoterapi				26	5,2 (4,0; 7,4)	
EMPOWER-Lung 1	CEM	PD-L1 ≥ 50 %, uafhængigt af histologi	Interim; data on file	10,8	283	8,2 (6,1; 8,8)	0,54 (0,43; 0,68)
	Kemoterapi				280	5,7 (4,5; 6,2)	
	CEM	PD-L1 ≥ 50 %, planocellulær	Interim, [4]	10,8	122	NA	0,48 (0,34; 0,67)
	Kemoterapi				121	NA	
	CEM	PD-L1 ≥ 50 %, ikke-planocellulær	Interim, [4]	10,8	161	NA	0,60 (0,44; 0,81)
	Kemoterapi				159	NA	
	CEM	PD-L1 ≥ 50 %, uafhængigt af histologi	Final, [5]	34,9	283	8,1 (6,2; 8,8)	0,51 (0,42; 0,62)
	Kemoterapi				280	5,3 (4,3; 6,1)	
	CEM	PD-L1 ≥ 50 %, planocellulær	Final, [5]	34,9	122	NA	0,44 (0,32; 0,59)
	Kemoterapi				121	NA	
CEM	PD-L1 ≥ 50 %, ikke-planocellulær	Final, [5]	34,9	161	NA	0,56 (0,43; 0,73)	
Kemoterapi				159	NA		
KEYNOTE-024	PEM	ITT, PD-L1 ≥ 50 %, uafhængigt af histologi	Interim; [6]	11,2	154	10,3 (6,7; NR)	0,50 (0,37; 0,68)
	Kemoterapi				151	6,0 (4,3; 6,2)	
	PEM	PD-L1 ≥ 50 %, planocellulær	Interim; [6]	11,2	29	NA	0,35 (0,17; 0,71)
	Kemoterapi				27	NA	
	PEM	PD-L1 ≥ 50 %, ikke-planocellulær	Interim; [6]	11,2	125	NA	0,55 (0,39; 0,76)
	Kemoterapi				124	NA	
PEM	ITT, PD-L1 ≥ 50 %	Extended follow-up, [7]	59,9	154	7,7 (6,1; 10,2)	0,50 (0,39; 0,65)	
Kemoterapi				151	5,5 (4,2; 6,2)		
KEYNOTE-042	PEM	PD-L1 ≥ 50 %, uafhængigt af histologi	Interim; [9]	12,8	299	6,5 (5,9; 8,5)	0,83 (0,69; 1,00)
	Kemoterapi				300	6,4 (6,2; 7,2)	
	PEM	5-års data, [11]	61,1	299	6,5 (5,9; 8,6)	0,86 (0,72; 1,02)	
	Kemoterapi			300	6,4 (6,2; 7,6)		
Pooled fra KEYNOTE-studierne	PEM						0,65 (0,40; 1,07)
IMpower110	ATE	PD-L1 ≥ 50 %, uafhængigt af histologi	Final, [13]	31,3	107	8,2 (6,8; 11,4)	0,59 (0,43; 0,81)
	Kemoterapi				98	5,0 (4,2; 5,7)	

CEM = cemiplimab; PBO = placebo; PEM = pembrolizumab; ATE = atezolizumab; ITT = intention to treat; PD-L1 = *programmed death ligand 1*

*Det fremhævede data indgår i de indirekte komparative analyser



Tabel 31. Grad 3-5 uønskede hændelser der indgår i de indirekte komparative analyser

Studie	Behandling	Patientpopulation	Interim el, final analysis	Median opfølgningstid (mdr.)	N	n (%)	RR* (95 % CI)
EMPOWER-Lung 3	CEM+kemoterapi	Sikkerhedspopulation	Final, [3]	16,4	312	152 (48,7)	1,49 (1,16; 1,92)
	PBO+kemoterapi				153	50 (32,7)	
EMPOWER-Lung 1	CEM	As-treated	Interim, [4]	13,1	355	132 (37,2)	0,77 (0,64; 0,91)
	Kemoterapi				342	166 (48,5)	
KEYNOTE-024	PEM	As-treated	Final, [29]	25,2	154	82 (53,3)	0,73 (0,61; 0,88)
	Kemoterapi				150	109 (72,7)	
KEYNOTE-042	PEM	As-treated	Final, [30]	14,0	636	326 (51,3)	0,90 (0,81; 1,00)
	Kemoterapi				615	350 (56,9)	
Pooled fra KEYNOTE-studierne							0,96 (0,87; 1,05)
IMpower110	ATE	As-treated	Final, [13]	31,3	286	102 (35,66)	0,62 (0,51; 0,74)
	Kemoterapi				263	152 (57,79)	

CEM = cemiplimab; PBO = placebo; PEM = pembrolizumab; ATE = atezolizumab

*Det fremhævede data indgår i de indirekte komparative analyser.

Tabel 32. Behandlingsophør grundet uønskede hændelser der indgår i de indirekte komparative analyser

Studie	Behandling	Patientpopulation	Interim el, final analysis	Median opfølgningstid (mdr.)	N	n (%)	RR* (95 % CI)
EMPOWER-Lung 3	CEM+kemoterapi	Sikkerhedspopulation	Final, [3]	28,4	312	19 (6,1)	1,33 (0,57; 3,10)
	PBO+kemoterapi				153	7 (4,6)	
EMPOWER-Lung 1	CEM	As-treated	Interim, [4]	13,1	355	23 (6,5)	1,58 (0,83; 3,02)
	Kemoterapi				342	14 (4,1)	
KEYNOTE-024	PEM	As-treated	Final, [29]	25,2	154	14 (9,1)	0,65 (0,34; 1,23)
	Kemoterapi				150	21 (14,0)	
KEYNOTE-042	PEM	As-treated	Final, [30]	14,0	636	130 (20,4)	1,38 (1,08; 1,76)
	Kemoterapi				615	91 (14,8)	
Pooled fra KEYNOTE-studierne							1,24 (0,99; 1,56)
IMpower110	ATE	As-treated	Final, [13]	31,3	286	21 (7,3)	0,43 (0,26; 0,70)
	Kemoterapi				263	45 (17,1)	

CEM = cemiplimab; PBO = placebo; PEM = pembrolizumab; ATE = atezolizumab

*Det fremhævede data indgår i de indirekte komparative analyser



11. Bilag 3

11.1 Cochrane – risiko for bias

Tabel 33. Vurdering af risiko for bias - Gogishvili et al., 2022, EMPOWER-Lung 3, NCT03409614

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Lav	Randomisering foretaget med et interaktivt webbaseret responssystem. Randomiseringen var stratificeret efter histologi (ikke-planocellulær vs. planocellulær) og PD-L1-ekspression (< 1 % vs. 1-49 % vs. ≥ 50 %).
Effekt af tildeling til intervention	Lav	Dobbeltblindet studie uden mulighed for overkrydsning.
Manglende data for effektmål	Lav	Data er opgjort på prædefinerede subpopulationer samt ITT-populationen, og der foreligger data på de effektmål, som er beskrevet i studieprotokollen.
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Lav	Dobbeltblindet studie og derfor lav risiko for bias ved måling af effektmål.
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Lav	Der foreligger data på de effektmål, der er beskrevet i studieprotokollen, og der er ingen indikation om selektiv rapportering.
Overordnet risiko for bias	Lav	Der er overordnet set lav risiko for bias.

Tabel 34. Vurdering af risiko for bias - Sezer et al., 2021, EMPOWER-Lung 1, NCT03088540

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Lav	Randomisering foretaget med et interaktivt voice- eller webbaseret responssystem. Permuted-block-randomisering. Randomiseringen var stratificeret efter køn (mænd vs. kvinder), Eastern Cooperative Oncology Group performance status (ECOG PS) (0 vs. 1), histologi (ikke-planocellulær vs. planocellulær) og PD-L1-ekspression (PD-L1-ekspression ≥ 1 % på tumorceller og hvilken som helst PD-L1-ekspression på tumor-infiltrerende immunceller vs. PD-L1-ekspression < 1 % på tumorceller og PD-L1-ekspression ≥ 1 % på tumor-infiltrerende immunceller).
Effekt af tildeling til intervention	Lav	Ublindet studie, men ingen afvigelse i studieplanen som følge heraf.



Bias	Risiko for bias	Uddybning
Manglende data for effektmål	Lav	Data er opgjort på prædefinerede subpopulationer samt ITT-populationen, og der foreligger data på de effektmål, som er beskrevet i studieprotokollen.
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Forbehold	Studiedesign kan have påvirket livskvalitetsdata, som er rapporteret af patienten, da studiet var ublindat.
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Lav	Der foreligger data på de effektmål, der er beskrevet i studieprotokollen, og der er ingen indikation om selektiv rapportering.
Overordnet risiko for bias	Forbehold	Den overordnede risiko for bias er med forbehold, da studiet var ublindat.

Tabel 35. Vurdering af risiko for bias – Reck et al., 2016, KEYNOTE-024, NCT02142738

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Lav	Randomisering foretaget med et interaktivt voice system og et integreret webbaseret responssystem. Permuted-block randomisering. Randomiseringen var stratificeret efter performance status (ECOG PS 0 vs. 1), histologi (ikke-planocellulær vs. planocellulær) og geografi (Øst-Asien vs. ikke-Øst-Asien). Overkrydsning fra kemoterapi-armen ved progression var tilladt.
Effekt af tildeling til intervention	Forbehold	Ublindat studie men ingen afvigelser i studieplanen som følge heraf. Pga. overkrydsning kan det ikke udelukkes, at der var større tendens for patienter i kemoterapi-armen at krydse over til intervention-armen, end der ellers ville have været.
Manglende data for effektmål	Lav	Data er opgjort på ITT-populationen og der foreligger data på de effektmål, der er beskrevet i studieprotokollen.
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Forbehold	Studiedesign kan have påvirket livskvalitetsdata, som er rapporteret af patienten, da studiet var ublindat.
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Lav	Der foreligger data på de effektmål, der er beskrevet i studieprotokollen, og der er ingen indikation om selektiv rapportering.
Overordnet risiko for bias	Forbehold	Den overordnede risiko for bias er med forbehold, da studiet var ublindat og overkrydsning fra kemoterapi-armen var tilladt.

**Tabel 36. Vurdering af risiko for bias – Mok et al., 2019, KEYNOTE-042, NCT02220894**

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

Tabel 37. Vurdering af risiko for bias – Herbst et al., 2020, IMpower 110, NCT02409342

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



Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Lav	Der foreligger data på de effektmål, der er beskrevet i studieprotokollen, og der er ingen indikation om selektiv rapportering
Overordnet risiko for bias	Forbehold	Den overordnede risiko for bias er med forbehold, da studiet var ublindat.

Table 38. Vurdering af risiko for bias – Gandhi et al., 2018, KEYNOTE-189, NCT02578680

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Lav	Randomisering foretaget med et interaktivt voice eller webbaseret responsystem. Randomiseringen var stratificeret på PD-L1-ekspression ($\geq 1\%$ vs. $< 1\%$), platinbaseret kemoterapi (cisplatin vs. carboplatin) og rygehistorik (aldrig vs. tidligere/nuværende).
Effekt af tildeling til intervention	Lav	Dobbeltblindet studie, dog mulighed for overkrydsning.
Manglende data for effektmål	Lav	Data er opgjort på prædefinerede subpopulationer samt ITT-populationen, og der foreligger data på de effektmål, som er beskrevet i studieprotokollen.
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Lav	Dobbelt-blindet studie og derfor lav risiko for bias ved måling af effektmål.
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Lav	Der foreligger data på de effektmål, der er beskrevet i studieprotokollen, og der er ingen indikation om selektiv rapportering.
Overordnet risiko for bias	Lav	Der er overordnet set lav risiko for bias.

Table 39. Vurdering af risiko for bias – Paz-Arez et al., 2018, KEYNOTE-407, NCT02775435

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Lav	Randomisering foretaget med et interaktivt voice eller webbaseret responsystem. Randomiseringen var stratificeret på PD-L1-ekspression ($\geq 1\%$ vs. $< 1\%$), valg af taxan (paclitaxel vs. nab-paclitaxel) og geografisk region (Øst-Asia vs. resten af verden).
Effekt af tildeling til intervention	Lav	Dobbeltblindet studie, dog mulighed for overkrydsning.



Bias	Risiko for bias	Uddybning
Manglende data for effektmål	Lav	Data er opgjort på prædefinerede subpopulationer samt ITT-populationen, og der foreligger data på de effektmål, som er beskrevet i studieprotokollen.
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Lav	Dobbelt-blindet studie og derfor lav risiko for bias ved måling af effektmål.
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Lav	Der foreligger data på de effektmål, der er beskrevet i studieprotokollen, og der er ingen indikation om selektiv rapportering.
Overordnet risiko for bias	Lav	Der er overordnet set lav risiko for bias.



12. Bilag 4

12.1 GRADE

Table 40. Grade evidensprofil for EMPOWER-Lung 3, cemiplimab+kemoterapi vs. kemoterapi

Sikkerhedsvurdering							Antal patienter		Effekt		Sikkerhed	Vigtighed
Antal studier	Studie-design	Risiko for bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	Cemiplimab+kemoterapi	Kemoterapi	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)		
OS – ikke-planocellulær, PD-L1 ≥ 50 % subpopulation* [3]							N=61	N=26				
1	RCT	Ingen	Alvorlig ^a	Ingen	Ingen	Ingen	24,8 mdr. (20,2; NE)	14,4 mdr. (7,4; 19,0)	HR = 0,42 (0,23; 0,76)	14,4 mdr.	⊕⊕⊕○ MODERAT	KRITISK
OS – planocellulær, PD-L1 ≥ 50 % subpopulation* [3]							N=42	N=23				
1	RCT	Ingen	Alvorlig ^a	Ingen	Alvorlig ^b	Ingen	22,2 mdr. (14,1; NE)	15,1 mdr. (7,4; 19,0)	HR = 0,77 (0,40; 1,45)	6,9 mdr.	⊕⊕○○ LAV	KRITISK
OS – ikke-planocellulær, PD-L1 ≥ 1 % og < 50 % subpopulation ^a [3]							N=61	N=33				
1	RCT	Ingen	Alvorlig ^a	Ingen	Ingen	Ingen	23,2 mdr. (15,8; NE)	12,0 mdr. (8,6; 17,9)	HR = 0,48 (0,28; 0,82)	11,2 mdr.	⊕⊕⊕○ MODERAT	KRITISK
OS – planocellulær, PD-L1 ≥ 1 % og < 50 % subpopulation ^a [3]							N=133	N=67				
1	RCT	Ingen	Alvorlig ^a	Ingen	Ingen	Ingen	23,2 mdr. (15,5; NE)	8,6 mdr. (5,4; 21,2)	HR = 0,52 (0,29; 0,92)	14,6 mdr.	⊕⊕⊕○ MODERAT	KRITISK
Behandlingsophør grundet uønskede hændelser; sikkerhedspopulation (blandet histologi)** [3]												
1	RCT	Ingen	Alvorlig ^a	Ingen	Alvorlig ^b	Ingen	19/312 (6,1 %)	7/153 (4,6 %)	RR = 1,33 (0,57; 3,10)	1,5 %-point	⊕⊕○○ LAV	KRITISK
Uønskede hændelser grad 3-5, sikkerhedspopulation (blandet histologi) [§] [3]												
1	RCT	Ingen	Alvorlig ^a	Ingen	Ingen	Ingen	152/312 (48,7 %)	50/153 (32,7 %)	RR = 1,49 (1,16; 1,92)	16,0 %-point	⊕⊕⊕○ MODERAT	VIGTIG



Sikkerhedsvurdering							Antal patienter		Effekt			
Antal studier	Studie-design	Risiko for bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	Cemiplimab+ kemoterapi	Kemoterapi	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)	Sikkerhed	Vigtighed
PFS – ikke-planocellulær, PD-L1 ≥ 50 % subpopulation [¶] [3]							N=61	N=26				
1	RCT	Ingen	Alvorlig ^a	Ingen	Ingen	Ingen	12,5 mdr. (6,4; 20,7)	5,2 mdr. (4,0; 7,4)	HR = 0,46 (0,27; 0,80)	7,3 mdr.	⊕⊕⊕○ MODERAT	VIGTIG
PFS – planocellulær, PD-L1 ≥ 50 % subpopulation [¶] [3]							N=42	N=23				
1	RCT	Ingen	Alvorlig ^a	Ingen	Ingen	Ingen	8,3 mdr. (6,2; 15,2)	5,5 mdr. (4,2; 6,3)	HR = 0,51 (0,28; 0,92)	2,8 mdr.	⊕⊕⊕○ MODERAT	VIGTIG
PFS – PD-L1 ≥ 50 % subpopulation (blandet histologi) [¶] [3]							N=103	N=49				
1	RCT	Ingen	Alvorlig ^a	Ingen	Ingen	Ingen	10,8 mdr. (6,7; 15,2)	5,5 mdr. (4,3; 6,3)	HR = 0,48 (0,32; 0,72)	5,3 mdr.	⊕⊕⊕○ MODERAT	VIGTIG
PFS – ikke-planocellulær, PD-L1 ≥ 1 % og < 50 % subpopulation [‡] [3]							N=61	N=33				
1	RCT	Ingen	Alvorlig ^a	Ingen	Ingen	Ingen	8,5 mdr. (6,3; 15,2)	6,2 mdr. (2,7; 7,2)	HR = 0,42 (0,26; 0,69)	2,3 mdr.	⊕⊕⊕○ MODERAT	VIGTIG
PFS – planocellulær, PD-L1 ≥ 1 % og < 50 % subpopulation [‡] [3]							N=133	N=67				
1	RCT	Ingen	Alvorlig ^a	Ingen	Ingen	Ingen	6,7 mdr. (6,1; 10,4)	4,2 mdr. (2,2; 6,3)	HR = 0,55 (0,33; 0,90)	2,5 mdr.	⊕⊕⊕○ MODERAT	VIGTIG
Kvalitet af den samlede evidens LAV ^c												

^a Der er nedgraderet ét niveau, da der kun var ét studie.

^b Der er nedgraderet ét niveau, da konfidensintervallet inderholder én beslutningsgrænse.

^c Den samlede evidenskvalitet er vurderet ud fra den laveste kvalitet af de kritiske effektmål.

*Data indgår i de indirekte sammenligninger for den realtive effektforskel der fremgår af tabel 7.

** Data indgår i de indirekte sammenligninger for den realtive effektforskel der fremgår af tabel 9 og 23.

[§] Data indgår i de indirekte sammenligninger for den realtive effektforskel der fremgår af tabel 11 og 25.

[¶] Data indgår i de indirekte sammenligninger for den realtive effektforskel der fremgår af tabel 15.

[‡] Data indgår i de indirekte sammenligninger for den realtive effektforskel der fremgår af tabel 21.



‡ Data indgår i de indirekte sammenligninger for den realtive effektforskel der fremgår af tabel 27.

Tabel 41. Grade evidensprofil for EMPOWER-Lung 1, cemiplimab vs. kemoterapi

Sikkerhedsvurdering							Antal patienter		Effekt			
Antal studier	Studie-design	Risiko for bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	Cemiplimab	Kemoterapi	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)	Sikkerhed	Vigtighed
OS – ikke-planocellulær, PD-L1 ≥ 50 % subpopulation* [5]							N=161	N=159				
1	RCT	Ingen	Alvorlig ^a	Ingen	Ingen	Ingen	-	-	HR = 0,64 (0,48; 0,87)	-	⊕⊕⊕○ MODERAT	KRITISK
OS – planocellulær, PD-L1 ≥ 50 % subpopulation* [5]							N=122	N=121				
1	RCT	Ingen	Alvorlig ^a	Ingen	Ingen	Ingen	-	-	HR = 0,51 (0,37; 0,69)	-	⊕⊕⊕○ MODERAT	KRITISK
Behandlingsophør grundet uønskede hændelser; sikkerhedspopulation (blandet histologi)** [4]												
1	RCT	Ingen	Alvorlig ^a	Ingen	Alvorlig ^b	Ingen	23/355 (6,5 %)	14/342 (4,1 %)	RR = 1,58 (0,83; 3,02)	2,4 %-point	⊕⊕○○ LAV	KRITISK
Uønskede hændelser grad 3-5, sikkerhedspopulation (blandet histologi)§ [4]												
1	RCT	Ingen	Alvorlig ^a	Ingen	Ingen	Ingen	132/355 (37,2 %)	166/342 (48,5 %)	RR = 0,77 (0,64; 0,91)	-11,3 %-point	⊕⊕⊕○ MODERAT	VIGTIG
PFS – ikke-planocellulær, PD-L1 ≥ 50 % subpopulation [¶] [5]							N=161	N=159				
1	RCT	Ingen	Alvorlig ^a	Ingen	Ingen	Ingen	-	-	HR = 0,56 (0,43; 0,73)	-	⊕⊕⊕○ MODERAT	VIGTIG
PFS – planocellulær, PD-L1 ≥ 50 % subpopulation [¶] [5]							N=42	N=23				
1	RCT	Ingen	Alvorlig ^a	Ingen	Ingen	Ingen	-	-	HR = 0,44 (0,32; 0,59)	-	⊕⊕⊕○ MODERAT	VIGTIG
PFS – PD-L1 ≥ 50 % subpopulation (blandet histologi) [¶] [5]							N=103	N=49				



Sikkerhedsvurdering							Antal patienter		Effekt		Sikkerhed	Vigtighed
Antal studier	Studie-design	Risiko for bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	Cemiplimab	Kemoterapi	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)		
1	RCT	Ingen	Alvorlig ^a	Ingen	Ingen	Ingen	8,1 mdr. (6,2; 8,8)	5,3 mdr. (4,3; 6,1)	HR = 0,51 (0,42; 0,62)	2,8 mdr.	⊕⊕⊕○ MODERAT	VIGTIG

Kvalitet af den samlede evidens LAV^c

^a Der er nedgraderet ét niveau, da der kun var ét studie.

^b Der er nedgraderet ét niveau, da konfidensintervallet inderholder én beslutningsgrænse.

^c Den samlede evidenskvalitet er vurderet ud fra den laveste kvalitet af de kritiske effektmål.

*Data indgår i de indirekte sammenligninger for den relative effektforskel der fremgår af tabel 7.

** Data indgår i de indirekte sammenligninger for den relative effektforskel der fremgår af tabel 9.

[§]Data indgår i de indirekte sammenligninger for den relative effektforskel der fremgår af tabel 11.

[¶]Data indgår i de indirekte sammenligninger for den relative effektforskel der fremgår af tabel 15.

Tabel 42. Grade evidensprofil for KEYNOTE-024, cemiplimab vs. kemoterapi

Sikkerhedsvurdering							Antal patienter		Effekt		Sikkerhed	Vigtighed	
Antal studier	Studie-design	Risiko for bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	Pembrolizumab	Kemoterapi	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)			
OS – ikke-planocellulær, PD-L1 ≥ 50 % subpopulation* [28]							N=125	N=124					
1	RCT	Ingen	Alvorlig ^a	Ingen	Ingen	Ingen	-	-	HR = 0,58 (0,41; 0,83)	-	⊕⊕⊕○ MODERAT	KRITISK	
OS – planocellulær, PD-L1 ≥ 50 % subpopulation* [28]							N=29	N=27					
1	RCT	Ingen	Alvorlig ^a	Ingen	Alvorlig ^a	Ingen	-	-	HR = 0,73 (0,38; 1,39)	-	⊕⊕○○ LAV	KRITISK	
Behandlingsophør grundet uønskede hændelser; sikkerhedspopulation (blandet histologi)** [29]													



Sikkerhedsvurdering							Antal patienter		Effekt			
Antal studier	Studie-design	Risiko for bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	Pembrolizumab	Kemoterapi	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)	Sikkerhed	Vigtighed
1	RCT	Ingen	Alvorlig ^a	Ingen	Alvorlig ^b	Ingen	14/154 (9,1 %)	21/150 (4,0 %)	RR = 0,65 (0,34; 1,23)	5,1 %-point	⊕⊕○○ LAV	KRITISK
Uønskede hændelser grad 3-5, sikkerhedspopulation (blandet histologi) [§] [29]												
1	RCT	Ingen	Alvorlig ^a	Ingen	Ingen	Ingen	82/154 (53,3 %)	109/150 (72,7 %)	RR = 0,73 (0,61; 0,88)	-19,4 %-point	⊕⊕⊕○ MODERAT	VIGTIG
PFS – ikke-planocellulær, PD-L1 ≥ 50 % subpopulation [¶] [6]							N=125	N=124				
1	RCT	Ingen	Alvorlig ^a	Ingen	Ingen	Ingen	-	-	HR = 0,55 (0,39; 0,76)	-	⊕⊕⊕○ MODERAT	VIGTIG
PFS – planocellulær, PD-L1 ≥ 50 % subpopulation [¶] [6]							N=29	N=27				
1	RCT	Ingen	Alvorlig ^a	Ingen	Ingen	Ingen	-	-	HR = 0,35 (0,17; 0,71)	-	⊕⊕⊕○ MODERAT	VIGTIG
PFS – PD-L1 ≥ 50 % subpopulation (blandet histologi) [¶] [7]							N=154	N=151				
1	RCT	Ingen	Alvorlig ^a	Ingen	Ingen	Ingen	7,7 mdr. (6,1; 10,2)	5,5 mdr. (4,2; 6,2)	HR = 0,50 (0,39; 0,65)	2,2 mdr.	⊕⊕⊕○ MODERAT	VIGTIG

Kvalitet af den samlede evidens LAV^c

^a Der er nedgraderet ét niveau, da der kun var ét studie.

^b Der er nedgraderet ét niveau, da konfidensintervallet inderholder én beslutningsgrænse.

^c Den samlede evidenskvalitet er vurderet ud fra den laveste kvalitet af de kritiske effektmål.

*Data indgår i de indirekte sammenligninger for den relative effektforskel der fremgår af tabel 7.

** Data indgår i de indirekte sammenligninger for den relative effektforskel der fremgår af tabel 9.

[§]Data indgår i de indirekte sammenligninger for den relative effektforskel der fremgår af tabel 11.

[¶]Data indgår i de indirekte sammenligninger for den relative effektforskel der fremgår af tabel 15.



Tabel 43. Grade evidensprofil for KEYNOTE-042, cemiplimab vs. kemoterapi

Sikkerhedsvurdering							Antal patienter		Effekt		Sikkerhed	Vigtighed	
Antal studier	Studie-design	Risiko for bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	Pembrolizuma b	Kemoterapi	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)			
OS – ikke-planocellulær, PD-L1 ≥ 50 % subpopulation* [9]							N=192	N=186					
1	RCT	Ingen	Alvorlig ^a	Ingen	Alvorlig ^a	Ingen	-	-	HR = 0,82 (0,63; 1,07)	-	⊕⊕○○ LAV	KRITISK	
OS – planocellulær, PD-L1 ≥ 50 % subpopulation* [9]							N=107	N=114					
1	RCT	Ingen	Alvorlig ^a	Ingen	Ingen	Ingen	-	-	HR = 0,53 (0,38; 0,75)	-	⊕⊕⊕○ MODERAT	KRITISK	
Behandlingsophør grundet uønskede hændelser; sikkerhedspopulation (blandet histologi)** [30]													
1	RCT	Ingen	Alvorlig ^a	Ingen	Alvorlig ^b	Ingen	130/636 (20,4 %)	91/615 (14,8 %)	RR = 1,38 (1,08; 1,76)	5,6 %-point	⊕⊕○○ LAV	KRITISK	
Uønskede hændelser grad 3-5, sikkerhedspopulation (blandet histologi)§ [30]													
1	RCT	Ingen	Alvorlig ^a	Ingen	Ingen	Ingen	326/636 (51,3 %)	350/615 (56,9 %)	RR = 0,73 (0,61; 0,88)	-5,6 %-point	⊕⊕⊕○ MODERAT	VIGTIG	
Kvalitet af den samlede evidens							LAV ^c						

Tabel 44. Grade evidensprofil for IMpower 110, atezolizumab vs. kemoterapi

Sikkerhedsvurdering							Antal patienter		Effekt		Sikkerhed	Vigtighed	
Antal studier	Studie-design	Risiko for bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	Atezolizumab	Kemoterapi	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)			
OS – ikke-planocellulær, PD-L1 ≥ 50 % subpopulation* [13]							N=80	N=75					
1	RCT	Ingen	Alvorlig ^a	Ingen	Alvorlig ^b	Ingen	-	-	HR = 0,72 (0,48; 1,08)	-	⊕⊕○○ LAV	KRITISK	



Sikkerhedsvurdering							Antal patienter		Effekt			
Antal studier	Studie-design	Risiko for bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	Atezolizumab	Kemoterapi	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)	Sikkerhed	Vigtighed
OS – planocellulær, PD-L1 ≥ 50 % subpopulation* [13]							N=27	N=23				
1	RCT	Ingen	Alvorlig ^a	Ingen	Alvorlig ^b	Ingen	-	-	HR = 0,91 (0,45; 1,83)	-	⊕⊕○○ LAV	KRITISK
Behandlingsophør grundet uønskede hændelser; sikkerhedspopulation (blandet histologi)** [13]												
1	RCT	Ingen	Alvorlig ^a	Ingen	Ingen	Ingen	21/286 (7,3 %)	45/263 (17,1 %)	RR = 0,43 (0,26; 0,70)	-9,8 %-point	⊕⊕⊕○ MODERAT	KRITISK
Uønskede hændelser grad 3-5, sikkerhedspopulation (blandet histologi) [§] [13]												
1	RCT	Ingen	Alvorlig ^a	Ingen	Ingen	Ingen	102/286 (35,7 %)	152/263 (57,8 %)	RR = 0,62 (0,51; 0,74)	-22,1 %-point	⊕⊕⊕○ MODERAT	KRITISK
PFS – PD-L1 ≥ 50 % subpopulation (blandet histologi) [¶] [13]							N=107	N=98				
1	RCT	Ingen	Alvorlig ^a	Ingen	Ingen	Ingen	8,2 mdr. (6,8; 11,4)	5,0 (4,2; 5,7) mdr.	HR = 0,59 (0,43; 0,81)	3,2 mdr.	⊕⊕⊕○ MODERAT	KRITISK
Kvalitet af den samlede evidens LAV ^c												

^a Der er nedgraderet ét niveau, da der kun var ét studie.

^b Der er nedgraderet ét niveau, da konfidensintervallet inderholder én beslutningsgrænse.

^c Den samlede evidenskvalitet er vurderet ud fra den laveste kvalitet af de kritiske effektmål.

*Data indgår i de indirekte sammenligninger for den relative effektforskel der fremgår af tabel 7.

** Data indgår i de indirekte sammenligninger for den relative effektforskel der fremgår af tabel 9.

[§]Data indgår i de indirekte sammenligninger for den relative effektforskel der fremgår af tabel 11.

[¶]Data indgår i de indirekte sammenligninger for den relative effektforskel der fremgår af tabel 15.



Tabel 45. Grade evidensprofil for KEYNOTE-189, pembrolizumab+kemoterapi vs. kemoterapi

Sikkerhedsvurdering							Antal patienter		Effekt			
Antal studier	Studie-design	Risiko for bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	Pembrolizumab+kemoterapi	Kemoterapi	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)	Sikkerhed	Vigtighed
OS – ikke-planocellulær, PD-L1 ≥ 1 % og < 50 % subpopulation ^a [19]							N=107	N=47				
1	RCT	Ingen	Alvorlig ^a	Ingen	Ingen	Ingen	21,8 mdr. (17,7; 25,6)	12,1 mdr. (8,7; 19,4)	HR = 0,65 (0,46; 0,90)	9,7 mdr.	⊕⊕⊕○ MODERAT	KRITISK
Behandlingsophør grundet uønskede hændelser; sikkerhedspopulation (blandet histologi)** [19]												
1	RCT	Ingen	Alvorlig ^a	Ingen	Ingen	Ingen	145/405 (35,8 %)	35/202 (17,3 %)	RR = 2,07 (1,49; 2,87)	18,5 %-point	⊕⊕⊕○ MODERAT	KRITISK
Uønskede hændelser grad 3-5, sikkerhedspopulation (blandet histologi) [§] [24]												
1	RCT	Ingen	Alvorlig ^a	Ingen	Alvorlig ^b	Ingen	292/405 (72,1 %)	135/202 (66,8 %)	RR = 1,08 (0,96; 1,21)	5,3 %-point	⊕⊕○○ LAV	VIGTIG
PFS – ikke-planocellulær, PD-L1 ≥ 1 % og < 50 % subpopulation [¥] [19]							N=128	N=58				
1	RCT	Ingen	Alvorlig ^a	Ingen	Ingen	Ingen	9,4 mdr. (8,1; 13,8)	4,9 mdr. (4,7; 8,6)	HR = 0,57 (0,41; 0,80)	4,5 mdr.	⊕⊕⊕○ MODERAT	VIGTIG
Kvalitet af den samlede evidens MODERAT ^c												

^a Der er nedgraderet ét niveau, da der kun var ét studie.

^b Der er nedgraderet ét niveau, da konfidensintervallet inderholder én beslutningsgrænse.

^c Den samlede evidens kvalitet er vurderet ud fra den laveste kvalitet af de kritiske effektmål.

^d Data indgår i de indirekte sammenligninger for den realtive effektforskel der fremgår af tabel 21.

^e Data indgår i de indirekte sammenligninger for den realtive effektforskel der fremgår af tabel 23.

[§] Data indgår i de indirekte sammenligninger for den realtive effektforskel der fremgår af tabel 25.

[¥] Data indgår i de indirekte sammenligninger for den realtive effektforskel der fremgår af tabel 27.



Tabel 46. Grade evidensprofil for KEYNOTE-407, pembrolizumab+kemoterapi vs. kemoterapi

Sikkerhedsvurdering							Antal patienter		Effekt			
Antal studier	Studie-design	Risiko for bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	Pembrolizumab+kemoterapi	Kemoterapi	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)	Sikkerhed	Vigtighed
OS – planocellulær, PD-L1 ≥ 1 % og < 50 % subpopulation ^a [20]							N=103	N=104				
1	RCT	Ingen	Alvorlig ^a	Ingen	Ingen	Ingen	18,0 mdr. (13,6; 22,8)	13,1 mdr. (9,1; 15,2)	HR = 0,61 (0,45; 0,83)	4,9 mdr.	⊕⊕⊕○ MODERAT	KRITISK
Behandlingsophør grundet uønskede hændelser; sikkerhedspopulation (blandet histologi)** [20]												
1	RCT	Ingen	Alvorlig ^a	Ingen	Ingen	Ingen	80/278 (28,8 %)	37/280 (13,2 %)	RR = 2,18 (1,53; 3,10)	15,6 %-point	⊕⊕⊕○ MODERAT	KRITISK
Uønskede hændelser grad 3-5, sikkerhedspopulation (blandet histologi) [§] [26]												
1	RCT	Ingen	Alvorlig ^a	Ingen	Alvorlig ^b	Ingen	206/278 (74,1 %)	195/280 (69,6 %)	RR = 1,06 (0,96; 1,18)	4,5 %-point	⊕⊕○○ LAV	VIGTIG
PFS – planocellulær, PD-L1 ≥ 1 % og < 50 % subpopulation [¥] [20]							N=103	N=104				
1	RCT	Ingen	Alvorlig ^a	Ingen	Ingen	Ingen	8,2 mdr. (6,2; 11,4)	6,0 mdr. (4,2; 6,2)	HR = 0,60 (0,45; 0,81)	2,2 mdr.	⊕⊕⊕○ MODERAT	VIGTIG
Kvalitet af den samlede evidens MODERAT ^c												

^a Der er nedgraderet ét niveau, da der kun var ét studie.

^b Der er nedgraderet ét niveau, da konfidensintervallet inderholder én beslutningsgrænse.

^c Den samlede evidens kvalitet er vurderet ud fra den laveste kvalitet af de kritiske effektmål.

^d Data indgår i de indirekte sammenligninger for den realtive effektforskel der fremgår af tabel 21.

^{**} Data indgår i de indirekte sammenligninger for den realtive effektforskel der fremgår af tabel 23.

[§] Data indgår i de indirekte sammenligninger for den realtive effektforskel der fremgår af tabel 25.

[¥] Data indgår i de indirekte sammenligninger for den realtive effektforskel der fremgår af tabel 27.

