

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

Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd, som udarbejder anbefalinger og vejledninger om lægemidler til de fem regioner.

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og nye indikationer kan anbefales som mulig standardbehandling og udarbejder fælles regionale behandlingsvejledninger.

Nye lægemidler vurderes i forhold til effekt, eksisterende behandling og pris. Det skal give lavere priser og lægemidler, der er til størst mulig gavn for patienterne.

De fælles regionale behandlingsvejledninger er vurderinger af, hvilke lægemidler der er mest hensigtsmæssige til behandling af patienter inden for et terapiområde og dermed grundlag for ensartet høj kvalitet for patienterne på tværs af sygehuse og regioner.

Om behandlingsvejledningen

Behandlingsvejledningen er Medicinrådets vurdering af flere lægemidler til samme sygdom. I behandlingsvejledninger tager Medicinrådet typisk stilling til, om der er klinisk betydende forskelle mellem lægemidlerne, eller om to eller flere af disse kan ligestilles.

Se Medicinrådets [metodehåndbog](#) for yderligere information.

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	5. februar 2020
Offentliggørelsesdato	10. februar 2020
Dokumentnummer	65549
Versionsnummer	1.2
Protokolgodkendelse	5. februar 2020 (version 2.2)

© Medicinrådet, 2020. Publikationen kan frit refereres med tydelig kildeangivelse.

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

www.medicinraadet.dk

Sprog: dansk

Format: pdf

Udgivet af Medicinrådet, 10. februar 2020

Indhold

1	Forkortelser.....	4
2	Medicinrådets anbefaling vedr. lægemidler til førstelinjebehandling af uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft.....	5
2.1	Fra evidens til anbefaling	8
3	Formål.....	16
4	Baggrund	16
4.1	Lungekræft	16
4.2	Behandling af uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft	19
4.3	Lægemidlerne	19
5	Metoder.....	21
5.1	Kliniske spørgsmål	21
5.2	Litteratursøgning	24
5.3	Udvælgelse af litteratur	24
5.4	Dataekstraktion.....	26
5.5	Metode for evidensgennemgang og kvalitetsvurdering.....	26
6	Resultater.....	30
6.1	Klinisk spørgsmål 1	31
6.2	Klinisk spørgsmål 2.....	42
6.3	Klinisk spørgsmål 3.....	51
6.4	Klinisk spørgsmål 4.....	57
6.5	Klinisk spørgsmål 5.....	62
6.6	Klinisk spørgsmål 6.....	66
6.7	Klinisk spørgsmål 7.....	70
6.8	Klinisk spørgsmål 8.....	74
6.9	Klinisk spørgsmål 9.....	78
6.10	Klinisk spørgsmål 10.....	81
7	Øvrige forhold	83
7.1	Ældre og patienter med dårlig performance status.....	83
7.2	Start, skift, monitorering samt seponering af behandling.....	87
8	Medicinrådets anbefaling	87
9	Klinisk sammenligningsgrundlag.....	90
10	Referencer.....	92
11	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	97
	Versionslog.....	99
12	Bilag 1: Kliniske spørgsmål	100

12.1	Klinisk spørgsmål 1	100
12.2	Klinisk spørgsmål 2	100
12.3	Klinisk spørgsmål 3	101
12.4	Klinisk spørgsmål 4	101
12.5	Klinisk spørgsmål 5	102
12.6	Klinisk spørgsmål 6	102
12.7	Klinisk spørgsmål 7	103
12.8	Klinisk spørgsmål 8	103
12.9	Klinisk spørgsmål 9	104
12.10	Klinisk spørgsmål 10	104
13	Bilag 2: Søgeprotokol – kliniske spørgsmål	106
14	Bilag 3: Flowdiagram for litteraturudvælgelse	111
15	Bilag 4: Baselinekarakteristika	112
16	Bilag 5: Studiekarakteristika	113
17	Bilag 6: Relative forskelle benyttet i NMAer (klinisk spørgsmål 1 og 2)	114
18	Bilag 7: SUCRA-resultater (klinisk spørgsmål 1 og 2)	115
19	Bilag 8: Evidens kvalitet jf. GRADE	116
20	Bilag 9: Risk of bias	126

1 Forkortelser

AE:	Uønsket hændelse (<i>adverse event</i>)
ALK:	Anaplastisk lymfom kinase (<i>anaplastic lymphoma kinase</i>)
AUC:	<i>Area Under Curve</i>
AUC _{ss-6weeks}	Farmakokinetisk mål for arealet under tid-koncentrationskurven ved <i>steady state</i> over 6 uger
CI:	Konfidensinterval
CNS:	Centralnervesystemet
CTCAE:	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
Dgl:	Dagligt
ECOG:	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EGFR:	<i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>
EMA:	<i>European Medicines Agency</i>
EORTC	
QLQ-C30:	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-life Questionnaire-Core 30</i>
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
GRADE:	System til vurdering af evidens (<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>)
HR:	<i>Hazard ratio</i>
ITT:	<i>Intention-to-treat</i>
MKRF:	Mindste klinisk relevante forskel
NMA:	Netværksmetaanalyse
NSCLC:	Ikke-småcellet lungekræft (<i>Non-Small Cell Lung Cancer</i>)
OR:	<i>Odds ratio</i>
ORR:	<i>Overall response rate</i>
OS:	Overlevelse (<i>overall survival</i>)
PD-L1:	<i>Programmed Death Ligand 1</i>
PFS:	Progressionsfri overlevelse
PS:	<i>Performance status</i>
RR:	Relativ risiko
SUCRA:	<i>Surface Under Cumulative Ranking Curve</i>
TKI:	Tyrosinkinasehæmmer (<i>Tyrosine kinase inhibitor</i>)
TPS:	<i>Tumor Proportion Score</i>

2 Medicinrådets anbefaling vedr. lægemidler til førstelinjebehandling af uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft

Formålet med nedenstående tabeller er at vise indplaceringen af de lægemidler, som fagudvalget har vurderet. Indplaceringen er foretaget på baggrund af en systematisk litteratursøgning og kliniske vurderinger.

Fagudvalget har for hvert klinisk spørgsmål vurderet, om der er klinisk betydende forskelle mellem lægemidlerne. Lægemidler, fagudvalget vurderede til at være første valg, er placeret i kategorien ”anvend”. Lægemidler skrevet med gråt er ikke anbefalet af Medicinrådet. Derfor kan de ikke indgå i den kommende lægemiddelrekommandation. Det lægemiddel, som står i ”anvend” med sort skrift, er altså det anbefalede førstevalg.

Fagudvalget vurderer, at lægemidler angivet under ”overvej” ikke er klinisk ligestillede med lægemidler angivet under ”anvend”. Medicinrådet anbefaler derfor kun at anvende lægemidler angivet under ”overvej”, hvis det ikke er muligt at anvende lægemidlet i ”anvend”.

Medicinrådet anbefaler kun at anvende lægemidler placeret under ”anvend ikke rutinemæssigt”, hvis det ikke er muligt at anvende lægemidler i de ovenstående kategorier.

Tablet 1: Patienter med aktiverende EGFR-mutation

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

Tablet 2: Patienter med ALK-translokation

Anbefaling	Lægemiddel inklusive administration og dosis	Behandlingslængde
Anvend til 95 % af populationen*	Alectinib, oral, 600 mg × 2 dgl.	Til progression eller intolerable bivirkninger
Overvej	Crizotinib, oral, 250 mg × 2 dgl.	Til progression eller intolerable bivirkninger
Anvend ikke rutinemæssigt	Ceritinib, oral, 450 mg × 1 dgl.	Til progression eller intolerable bivirkninger
Anvend ikke		

Tablet 3: Patienter med ikke-planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression ≥ 50 %

Anbefaling	Lægemiddel inklusive administration og dosis	Behandlingslængde
Anvend	Pembrolizumab #	Til progression eller intolerable bivirkninger, i max 2 år
Overvej		

Anvend ikke rutinemæssigt		
Anvend ikke	Pembrolizumab # i kombination med kemoterapi §	

Tabel 4: Patienter med planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression ≥ 50 %

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

Tabel 5: Patienter med ikke-planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression ≥ 1 % og < 50 %

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

Tabel 6: Patienter med planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression ≥ 1 % og < 50 %

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

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

Anbefaling	Lægemiddel inklusive administration og dosis	Behandlingslængde
Anvend**	Platinbaseret kemoterapi ^	4-6 behandlingsserier og evt. vedligeholdelsesbehandling

	Pembrolizumab # i kombination med kemoterapi §	
Overvej		
Anvend ikke rutinemæssigt		
Anvend ikke		

**Fagudvalget vurderer, at der er klinisk betydende forskelle til fordel for pembrolizumab i kombination med kemoterapi. Medicinrådet har ikke anbefalet kombinationsbehandlingen (Rådsmødet den 10. april 2019). Derfor anbefaler Medicinrådet platinbaseret kemoterapi til denne population.

Tablet 8: Patienter med planocellular NSCLC og PD-L1-ekspression < 1 %

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

Symbolforklaringer

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

§ Ikke anbefalet af Medicinrådet

Se Medicinrådets anbefaling angående dosering og administrationsfrekvens af pembrolizumab

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

Vægtbaseret versus fast dosering af pembrolizumab

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

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

Administrationsfrekvens af pembrolizumab

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

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

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

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

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

2.1 Fra evidens til anbefaling

Dette afsnit beskriver den evidens og de kliniske vurderinger, der har været afgørende for indplaceringen af lægemidler i tabel 1-8. De metoder og resultater som ligger bag ”vægtning af fordele og ulemper mellem lægemidlerne” er nærmere beskrevet i de relevante afsnit i Medicinrådets baggrund for behandlingsvejledning.

Klinisk spørgsmål 1: Patienter med aktiverende EGFR-mutation

Vægtning af fordele og ulemper mellem lægemidlerne	<p>Fagudvalget vurderer, at der er klinisk betydende forskelle på de vurderede lægemidler til behandling af patienter med en aktiverende EGFR-mutation. Baseret på det tilgængelige datagrundlag finder fagudvalget, at osimertinib er det mest effektive behandlingsvalg. Der var klinisk betydende forskelle mellem osimertinib og ét eller flere af de øvrige lægemidler på samtlige effektmål, hvor der var data til at udføre en kvantitativ vurdering. Osimertinib var bedre end erlotinib/gefitinib på et kritisk (<i>OS</i>) og tre vigtige effektmål (<i>PFS</i>, <i>alvorlige uønskede hændelser</i> og <i>CNS-progression</i>). Osimertinib var bedre end dacomitinib på <i>behandlingsophør grundet uønskede hændelser</i> (kritisk effektmål) <i>samt alvorlige uønskede hændelser</i> (vigtigt effektmål). Osimertinib var bedre end afatinib på <i>PFS</i> og <i>alvorlige uønskede hændelser</i> (vigtige effektmål).</p>
---	---

	<p>Fagudvalget bemærker, at selvom osimertinib ikke var signifikant bedre end dacomitinib på <i>OS</i> og <i>PFS</i>, viser NMAens resultater en tendens i den retning. Desuden har osimertinib lavere toksicitet. For alle fire effektmål analyseret med NMAer er der niveauforskelle mellem SUCRA-værdier til fordel for osimertinib versus de øvrige lægemidler.</p> <p>Fagudvalget benytter effektmålet CNS-progression for TKIer, da patienter med aktiverende EGFR-mutation ofte får metastaser i centralnervesystemet. Derfor vægtes det højt, at osimertinib har en dokumenteret bedre effekt end gefitinib/erlotinib på dette effektmål, mens effekten af afatinib og dacomitinib ikke er dokumenteret.</p> <p>Alle analyser peger altså på bedre effekt og lavere toksicitet af osimertinib, hvorfor fagudvalget vurderer, dette lægemiddel er klinisk betydende bedre end de øvrige.</p> <p>Fagudvalget vurderer, at de øvrige lægemidler kan ligestilles. Der er ikke-signifikante relative forskelle mellem dacomitinib og de øvrige interventioner hvad angår <i>OS</i>, men dacomitinib giver en median overlevelsesgevinst på 7,3 måneder i direkte sammenligning med gefitinib. For effektmålet <i>PFS</i> er dacomitinib bedre end gefitinib/erlotinib både hvad angår absolutte og relative forskelle. Imidlertid har dacomitinib en sikkerhedsprofil som er inferior til gefitinibs. Fagudvalget vurderer, at gevinsten på <i>PFS</i> bliver opvejet af toksicitet, hvorfor dacomitinib og de øvrige interventioner kan ligestilles. Afatinib adskiller sig udelukkende fra gefitinib/erlotinib hvad angår <i>PFS</i>. Derfor vurderer fagudvalget, at der ikke er klinisk betydende forskelle på afatinib og gefitinib/erlotinib. Fagudvalget gør ydermere opmærksom på, at erfaring fra dansk klinisk praksis er, at afatinib er forbundet med mere toksicitet end gefitinib/erlotinib.</p>
Andre overvejelser	<p>Fagudvalget vurderer, at patienter med PS > 1 kan behandles med EGFR-TKI</p> <p>Fagudvalget vurderer, at patienter ældre end 75 år kan behandles med EGFR-TKI</p>
Patientværdier og præferencer	Ikke vurderet systematisk
Evidensens kvalitet	Meget lav
Ressourceforbrug ved anvendelse	Der er ikke taget stilling til ressourceforbrug ved anvendelse, da der kun er et førstevalg. Fagudvalg forventer, at kun et meget lille antal patienter vil blive behandlet med andre EGFR-TKIer end osimertinib. Der bliver derfor ikke udarbejdet et udvidet sammenligningsgrundlag.

Klinisk spørgsmål 2: Patienter med ALK-translokation

Vægtning af fordele og ulemper mellem lægemidlerne	<p>Fagudvalget vurderer, at der er klinisk betydende forskelle på de vurderede lægemidler til behandling af patienter med ALK-translokation. Baseret på foreliggende data finder fagudvalget, at alectinib er det mest effektive behandlingsvalg. Fagudvalget lægger vægt på, at alectinib rangerer højest på tre ud af fire vigtige effektmål, dvs. at alectinib fremstår som det bedste behandlingsvalg når der ses på effektmålene <i>PFS</i>, <i>CNS-progression</i> samt <i>alvorlige uønskede hændelser grad 3-4</i>.</p> <p>Der foreligger ikke evidens for forskelle på de kritiske effektmål <i>OS</i> og <i>behandlingsophør grundet uønskede hændelser</i>, men fagudvalget vurderer, at de dokumenterede forskelle på vigtige effektmål er så væsentlige, at de nødvendiggør en prioritering mellem lægemidlerne, med alectinib som første valg. Dette bør ses i lyset af, at Medicinrådet vurderede, at alectinib havde en stor klinisk merværdi sammenlignet med crizotinib, Vurderingen var baseret på det samme datagrundlag som det, der indgår i denne behandlingsvejledning.</p> <p>Fagudvalget vurderer, at crizotinib og ceritinib har sammenlignelig effekt, men at ceritinib er forbundet med mere toksicitet. Fagudvalget bemærker, at der er færre målrettede behandlingsmuligheder efter førstelinjebehandling med ceritinib versus crizotinib. Eksempelvis kan patienter behandlet med crizotinib i første linje evt. behandles med brigatinib i anden linje. Dette er ikke en mulighed for patienter, som er behandlet med ceritinib i første linje. Derfor vurderer fagudvalget, at crizotinib er et bedre valg end ceritinib for patienter, hvor alectinib ikke er en mulighed.</p>
Andre overvejelser	<p>Fagudvalget vurderer, at patienter med $PS > 1$ kan behandles med ALK-TKI</p> <p>Fagudvalget vurderer, at patienter ældre end 75 år kan behandles med ALK-TKI</p>
Patientværdier og præferencer	<p>Ikke vurderet systematisk</p>
Evidensens kvalitet	<p>Meget lav</p>
Ressourceforbrug ved anvendelse	<p>Der er ikke taget stilling til ressourceforbrug ved anvendelse, da der kun er et førstevalg, og ingen ligestillede lægemidler i øvrigt. Der bliver derfor ikke udarbejdet et udvidet sammenligningsgrundlag.</p>

Klinisk spørgsmål 3: Patienter med ikke-planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression ≥ 50 %

Vægtning af fordele og ulemper mellem lægemidlerne	<p>Fagudvalget vurderer, at der er klinisk betydende forskelle på de vurderede lægemidler til behandling af patienter med ikke-planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression ≥ 50 %. Baseret på foreliggende data finder fagudvalget, at pembrolizumab monoterapi er forbundet med færre <i>alvorlige uønskede hændelser</i> og <i>færre behandlingsophør grundet uønskede hændelser</i>. Der er ikke dokumenteret bedre effekt på <i>OS</i> eller <i>PFS</i> ved kombinationsbehandlingen. Fagudvalget vurderer, at i fravær af sådanne fund er pembrolizumab monoterapi at foretrække fremfor</p>
---	--

	pembrolizumab i kombination med kemoterapi. Det er biologisk plausibelt, at patienterne tolererer monoterapi bedre.
Andre overvejelser	Fagudvalget vurderer, at patienter med PS >1 ikke bør tilbydes behandling med immunterapi, før der foreligger evidens for effekten. Fagudvalget vurderer, at patienter ældre end 75 år kan behandles med immunterapi.
Patientværdier og præferencer	Ikke vurderet systematisk
Evidensens kvalitet	Meget lav
Ressourceforbrug ved anvendelse	Fagudvalget har tidligere vurderet, at pembrolizumab i kombination med kemoterapi havde en ikkedokumenterbar merværdi sammenlignet med kemoterapi til denne patientgruppe. Medicinrådet anbefalede ikke pembrolizumab i kombination med kemoterapi, på rådsmødet d. 10. april 2019. Der er ikke taget stilling til ressourceforbrug ved anvendelse, da der kun er et førstevalg, og ingen ligestillede lægemidler i øvrigt. Der bliver derfor ikke udarbejdet et udvidet sammenligningsgrundlag.

Klinisk spørgsmål 4: Patienter med planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression ≥ 50 %

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

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

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

Vægtning af fordele og ulemper mellem lægemidlerne	Fagudvalget vurderer, at der er klinisk betydende forskelle på de vurderede lægemidler til behandling af patienter med ikke-planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression $\geq 1\%$ og $< 50\%$, hvor kombinationsbehandling af pembrolizumab og kemoterapi er bedre end kemoterapi alene. Kombinationsbehandlingen er forbundet med en bedre effekt på det kritiske effektmål <i>OS</i> og <i>PFS</i> , om end data for de absolutte værdier er baseret på ITT populationen. Dog var kombinationsterapi forbundet med hyppigere <i>behandlingsophør grundet uønskede hændelser</i> . Det er biologisk plausibilitet, at der er en negativ værdi på dette effektmål ved kombination af to behandlinger. Fagudvalget vurderer, at dette til dels skyldes, at patienter bliver behandlet i længere tid med kombinationsbehandling, hvilket er til fordel for patienterne. Fagudvalget vægter desuden, at der ikke var en forskel på <i>alvorlige uønskede hændelser</i> .
Andre overvejelser	Fagudvalget vurderer, at patienter med PS >1 ikke bør tilbydes behandling med immunterapi, før der foreligger evidens for effekten. Fagudvalget vurderer, at patienter ældre end 75 år kan behandles med immunterapi.
Patientværdier og præferencer	Ikke vurderet systematisk
Evidensens kvalitet	Lav
Ressourceforbrug ved anvendelse	Der er ikke taget stilling til ressourceforbrug ved anvendelse, da der kun er et førstevalg, og ingen ligestillede lægemidler i øvrigt. Der bliver derfor ikke udarbejdet et udvidet sammenligningsgrundlag.

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

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

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

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

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

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

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

Klinisk spørgsmål 9: Vægtbaseret versus fast dosering af pembrolizumab

Vægtning af fordele og ulemper mellem lægemidlerne	<p>Fagudvalget vurderer, at der på det foreliggende datagrundlag ikke er klinisk betydende forskelle mellem fast dosering versus vægtbaseret dosering af pembrolizumab.</p> <p>Medicinrådet vurderer, at denne konklusion kan overføres til de øvrige kliniske spørgsmål i denne behandlingsvejledning, der omhandler pembrolizumab alene, eller i kombination med andre lægemidler. Dette gælder uanset hvilken type dosering indikationen angiver.</p>
Andre overvejelser	
Patientværdier og præferencer	Ikke vurderet systematisk

Evidensens kvalitet	Meget lav
Ressourceforbrug ved anvendelse	Der er ikke taget stilling til ressourceforbrug. Behandlingsforløbene for vægtbaseret og fast dosering af pembrolizumab er ens, og forskelle i omkostninger vil udelukkende være relateret til lægemiddelprisen.

Klinisk spørgsmål 10: Pembrolizumab administrationsfrekvens

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

3 Formål

Dette dokument er grundlaget for Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til førstelinjebehandling af uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft.

Medicinrådet ønsker med denne behandlingsvejledning at:

- vurdere om der er klinisk betydende forskelle på godkendte lægemidler til behandling i første linje indenfor hver af de otte relevante patientpopulationer, eller om to eller flere lægemidler kan ligestilles.
- vurdere hvorvidt der er klinisk betydende forskelle mellem fast dosering og vægtbaseret dosering af pembrolizumab, samt administrationsfrekvens hver 3. eller 6. uge.
- gennemgå evidensen for anvendelse af førstelinjebehandling af uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft hos patienter med dårlig almentilstand samt hos ældre patienter.

Evidensen for de kliniske spørgsmål gennemgås systematisk og sammenholdes med en klinisk vurdering fra fagudvalget vedrørende lungekræft.

4 Baggrund

4.1 Lungekræft

I 2017 blev 4.856 danskere diagnosticeret med lungekræft [1], som dermed er en af de hyppigst forekommende kræftsygdomme i Danmark [2].

I slutningen af 2014 levede knap 9.900 personer med lungekræft, mens cirka 3.700 personer årligt dør af lungekræft [3]. Af de diagnosticerede har ca. 85 % ikke-småcellet lungekræft (NSCLC) [4]. Kønsfordelingen er meget lige, og patienternes mediane alder var 71 år i 2017 [1]. Lungekræft har en høj dødelighed med den senest opgjorte 1-års overlevelse i Danmark på 50,8 % for samtlige nydiagnosticerede patienter [1].

Antallet af patienter med uhelbredelig lungekræft var 2.529 i Danmark i 2017 [1]. Valg af type af lægemiddel afhænger af typen af tumor (patologi), en række biomarkører og patientens almentilstand, hvorfor disse er beskrevet nedenfor.

Patologi

Ca. 25 % af patienterne med NSCLC har planocellulære tumorer, og ca. 75 % har adenokarcinomer eller andre typer af ikke-planocellulære tumorer. I dansk klinisk praksis behandler man patienter med adenokarcinomer og andre typer af ikke-planocellulær tumor ens, mens behandlingen af patienter med planocellulære tumorer typisk er anderledes. I protokollen for denne behandlingsvejledning blev adenokarcinomer og tumorer af anden ikke-planocellulær patologi benævnt ”adenokarcinomer m.fl.”, men i behandlingsvejledningen benyttes betegnelsen ikke-planocellulær NSCLC. Dette er i overensstemmelse med den terminologi der er anvendt i fagudvalgets vurderinger af de seneste nye lægemidler og indikationsudvidelser til NSCLC.

ALK og EGFR

Man kender enkelte genetiske biomarkører, som har betydning for behandlingen af NSCLC: aktiverende Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)-mutationer samt anaplastisk lymfomkinase (ALK)-translokation [5]. Disse mutationer optræder sjældent samtidig. Over de seneste år er targeteret (målrettet) behandling med

tyrosinkinasehæmmere (TKI) indført som standardbehandling for patienter med aktiverende EGFR-mutation og siden til patienter med ALK-translokation [6]. For patienter, som aldrig har røget, kan sjældnere markører (eksempelvis ROS proto-onkogen 1) i nogle tilfælde selekttere patienter til targeteret behandling med TKI.

I Danmark undersøger man rutinemæssigt for EGFR mutationer og ALK translokationer hos patienter med ikke-planocellulær NSCLC, da de langt overvejende er at finde i tumorer af denne type, og kun yderst sjældent ses i planocellulære tumorer [7]. I 2016 var andelen af patienter med aktiverende EGFR-mutation 6,9 % (svarende til ca. 140 patienter), mens andelen med ALK-translokation var 1,7 % (svarende til ca. 35 patienter) hos danske patienter med ikke-planocellulær NSCLC [1]. Alle tal skal ses i lyset af, at EGFR- og ALK-status ikke blev registreret hos omkring hver femte af patienterne med ikke-planocellulær NSCLC.

PD-L1

Programmed Death Ligand 1 (PD-L1) er et protein, som findes i varierende grad på overfladen af tumorceller og nogle typer immunceller. Ekspression (mængden af protein på overfladen) på tumorceller bruges til at selekttere patienter til disse behandlinger.

Indikationen på pembrolizumab som monoterapi er, af det europæiske lægemiddelagentur (EMA), begrænset til patienter med PD-L1-ekspression ≥ 1 % i anden linje og PD-L1-ekspression ≥ 50 % i første linje for patienter med NSCLC. Derfor er det nødvendigt at benytte niveauet af PD-L1-ekspression til at udvælge patienter til behandlinger med immunterapi [8]. I henhold til EMAs indikationer bruges denne biomarkør til at opdele patienter i tre grupper (PD-L1 ekspression ≥ 50 %, < 1 % og de patienter, der ligger imellem disse to værdier). Registrering af PD-L1-ekspression er endnu ikke inkluderet i Dansk Lunge Cancer Registers årsrapport [1], men en ny dansk artikel viser, at patienterne fordeles nogenlunde ligeligt på de tre grupper [9].

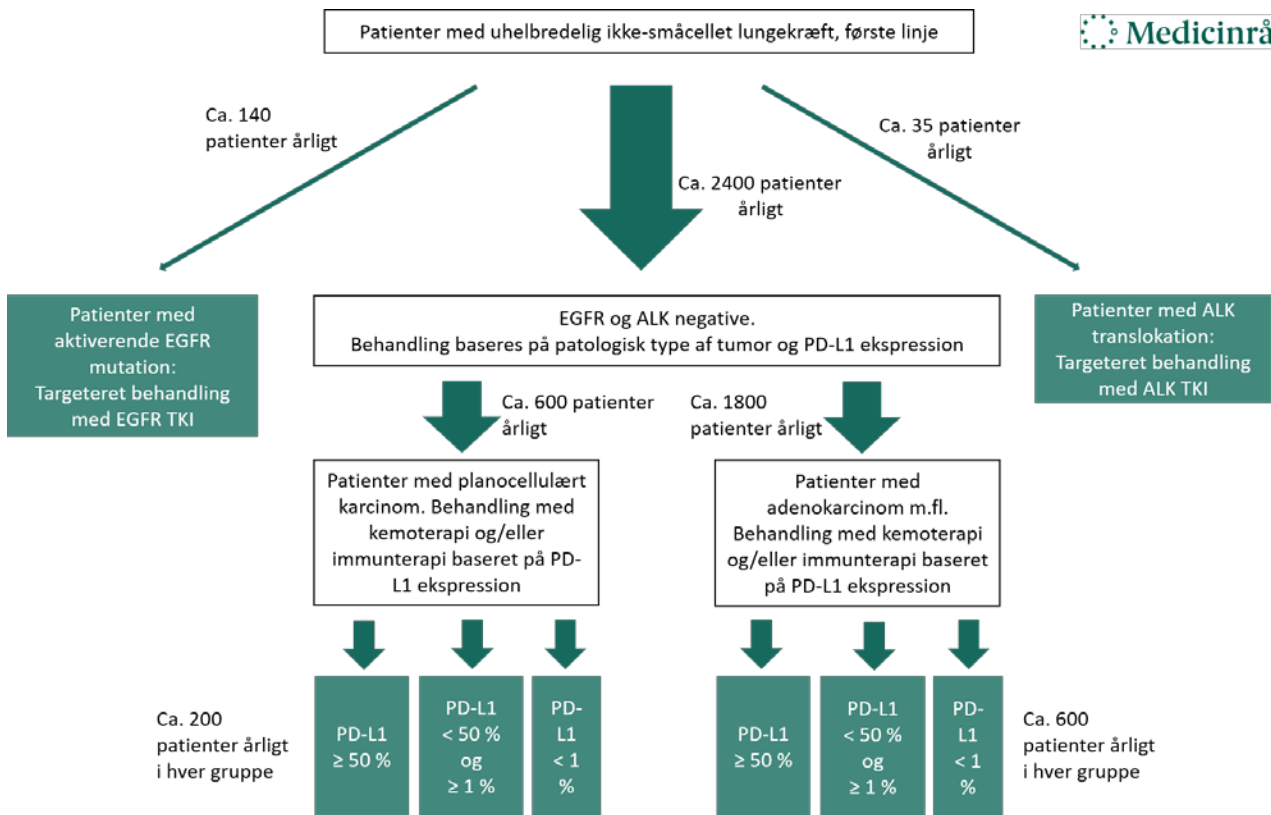
Relevante populationer

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

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

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

De øvrige patienter er opdelt efter, om tumor er planocellulær eller ej, og tumors PD-L1-ekspression. Patienterne er på baggrund heraf inddelt i seks forskellige grupper (se Tabel 9).



Figur 1: Oversigt over de beskrevne populationer.

Registrering af PD-L1-ekspression er endnu ikke inkluderet i Dansk Lunge Cancer Registers årsrapport. Antallet af patienter var baseret på internationale kliniske studier og fagudvalgets skøn på tidspunktet for protokolgodkendelse, men en nyere dansk publikation fra Region Hovedstaden bekræfter, at patienterne fordeler sig med ca. en tredjedel i hver gruppe af PD-L1-ekspression [9].

Tabel 9: Oversigt over inddeling af patientpopulationer for klinisk spørgsmål 3-8

	Ikke-planocellulær NSCLC	Planocellulær NSCLC
PD-L1 $\geq 50\%$	Klinisk spørgsmål 3	Klinisk spørgsmål 4
PD-L1 $\geq 1\%$ og $< 50\%$	Klinisk spørgsmål 5	Klinisk spørgsmål 6
PD-L1 $< 1\%$	Klinisk spørgsmål 7	Klinisk spørgsmål 8

Performancestatus

Patientens almentilstand kan have stor betydning for, om patienten kan tåle de bivirkninger, der kan være forbundet med behandlingen, samt på den mulige effekt af behandling. Patientens almentilstand kaldes også *performancestatus* (PS) og kan f.eks. måles med Eastern Cooperative Oncology Group's (ECOG) instrument. Dette beskriver patientens funktionsniveau med hensyn til at kunne passe sig selv, graden af daglig aktivitet og patientens fysiske evner (gå, arbejde osv.). Patienterne inddeles i følgende niveauer:

- PS 0: Fuldt aktiv, ingen indskrænkninger.
- PS 1: Begrænset i fysisk krævende aktiviteter, men oppegående og kan klare ambulatoriebesøg, let husarbejde og kontorarbejde.
- PS 2: Oppegående og kan klare sig selv, men er ude af stand til at udføre noget som helst arbejde. Oppe og aktiv > 50 % af dagtiden.
- PS 3: I stand til at udføre den nødvendigste selvpleje, behov for hvile i seng eller stol > 50 % af dagtiden.
- PS 4: Behov for døgndækkende pleje, kan intet klare.
- PS 5: død [10,11].

I de fleste kliniske studier af lægemidler til behandling af uheldelig NSCLC er størstedelen af patienterne enten i PS 0 eller 1.

4.2 Behandling af uheldelig ikke-småcellet lungekræft

I Danmark bliver patienter med uheldelig NSCLC behandlet i første linje med enten kemoterapi, immunterapi, en kombination heraf eller targeteret behandling. Det optimale behandlingsmål er forbedret samlet overlevelse (OS) med mindst mulig toksicitet.

4.3 Lægemidlerne

Nedenfor følger en oversigt over de typer af lægemidler, der vil indgå i behandlingsvejledningen og en kort opridsning af den nuværende danske kliniske praksis.

Targeteret behandling

Patienter med aktiverende EGFR-mutationer eller ALK-translokationer bliver i dag behandlet i førstelinje med henholdsvis en EGFR-TKI og en ALK-TKI [12].

Kemoterapi

Førstelinjebehandling for patienter uden aktiverende EGFR-mutationer og ALK-translokation og med PD-L1-ekspression < 50 % er i dag platinbaseret kemoterapi (evt. i kombination med immunterapi, se nedenfor). Regimet afhænger af, om tumor er planocellulær eller ej [4,12]. Kemoterapi indgår kun i denne behandlingsvejledning som en samlet betegnelse ”platinbaseret kemoterapi” og de enkelte præparater vurderes ikke i relation til hinanden, jvnf. protokollen.

Immunterapi

Patienter med PD-L1-ekspression \geq 50 % (uanset patologisk type) bliver i dag behandlet i første linje med immunterapien pembrolizumab [12].

Kombineret behandling

Patienter med ikke-planocellulær NSCLC med PD-L1 ekspression $\geq 1\%$ og $< 50\%$ kan i dag blive behandlet med pembrolizumab i kombination med platinbaseret kemoterapi.

Oversigt over lægemidler

Nedenfor fremgår de lægemidler, der indgår i de kliniske spørgsmål for førstelinjebehandling. Oplysningerne i tabellen er hentet fra produktresumeeet fundet på EMAs hjemmeside for de respektive lægemidler. De engelske indikationer er valgt frem for de danske oversættelser.

Tabel 10: Oversigt over lægemidler der indgår i de kliniske spørgsmål for førstelinjebehandling

ATC-kode	Indholdsstof	EMA-indikation vedrørende første linje	Virkningsmekanisme
L01XA02	Carboplatin	N/A da lægemidlet er nationalt autoriseret	Cytostatikum
L01XA01	Cisplatin	N/A da lægemidlet er nationalt autoriseret	Cytostatikum
L01CA04	Vinorelbin	N/A da lægemidlet er nationalt autoriseret	Cytostatikum
L01BA04	Pemetrexed	Alimta in combination with cisplatin is indicated for the first line treatment of patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer other than predominantly squamous cell histology.	Cytostatikum
L01CD01	Paclitaxel	Taxol in combination with carboplatin is indicated for the first-line treatment of non-small cell lung cancer in adult patients who are not candidates for potentially curative surgery and/or radiation therapy.	Cytostatikum
L01XC18	Pembrolizumab	Keytruda as monotherapy is indicated for the first-line treatment of metastatic non-small cell lung carcinoma (NSCLC) in adults whose tumours express PD-L1 with a $\geq 50\%$ tumour proportion score (TPS) with no EGFR or ALK positive tumour mutations. Keytruda, in combination with pemetrexed and platinum chemotherapy, is indicated for the first line treatment of metastatic non-squamous NSCLC in adults whose tumours have no EGFR or ALK positive mutations.	PD-1-hæmmer
L01XE35	Osimertinib	Tagrisso is indicated for first-line treatment of adult patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) with activating epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation	EGFR TKI
L01XE02	Gefitinib	Iressa is indicated for the treatment of adult patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer with activating mutations of epidermal-growth-factor-receptor tyrosine kinase.	EGFR TKI
L01XE03	Erlotinib	Tarceva is indicated for the first-line treatment of patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) with EGFR activating mutations.	EGFR TKI
L01XE13	Afatinib	Giotrif as monotherapy is indicated for the treatment of Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) TKI-naïve adult patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) with activating EGFR mutation(s).	EGFR TKI
L01XE16	Crizotinib	Xalkori is indicated for the first-line treatment of adults with anaplastic lymphoma kinase (ALK) positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC).	ALK TKI

L01XE28	Ceritinib	Zykadia is indicated as monotherapy for the first-line treatment of adults with anaplastic lymphoma kinase (ALK) positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC).	ALK TKI
L01XE36	Alectinib	Alecensa as monotherapy is indicated for the first-line treatment of adult patients with anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC).	ALK TKI
L01XE47	Dacomitinib	Vizimpro as monotherapy, is indicated for the first-line treatment of adult patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) with epidermal growth factor receptor (EGFR) activating mutations.	EGFR TKI

5 Metoder

Behandlingsvejledningen tager udgangspunkt i en systematisk litteraturgennemgang. Denne er udarbejdet efter metoder beskrevet i Medicinrådets metodehåndbog for terapiområder version 1.1 og er baseret på protokollen for behandlingsvejledningen, som blev godkendt af Medicinrådet den 12. december 2018.

5.1 Kliniske spørgsmål

Problemstillingen er formuleret i fokuserede kliniske spørgsmål, detaljeret i forhold til relevante populationer, interventioner, komparatorer og effektmål. For yderligere detaljering omkring udvælgelse af effektmål henvises til [protokollen](#).

Den systematiske litteraturgennemgang belyser nedenstående kliniske spørgsmål. For alle spørgsmål er der tale om førstelinjebehandling af patienter med uhelbredelig NSCLC.

1. Er der klinisk betydende forskelle på lægemidler til behandling af patienter med en **aktiverende EGFR-mutation**?
2. Er der klinisk betydende forskelle på lægemidler til behandling af patienter med en **ALK-translokation**?
3. Er der klinisk betydende forskelle på lægemidler til behandling af patienter med **ikke-planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression ≥ 50 %**?
4. Er der klinisk betydende forskelle på lægemidler til behandling af patienter med **planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression ≥ 50 %**?
5. Er der klinisk betydende forskelle på lægemidler til behandling af patienter med **ikke-planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression ≥ 1 % og < 50 %**?
6. Er der klinisk betydende forskelle på lægemidler til behandling af patienter med **planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression ≥ 1 % og < 50 %**?
7. Er der klinisk betydende forskelle på lægemidler til behandling af patienter med **ikke-planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression < 1 %**?
8. Er der klinisk betydende forskelle på lægemidler til behandling af patienter med **planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression < 1 %**?
9. Er der klinisk betydende forskelle på **fast versus vægtbaseret dosering af pembrolizumab** til behandling af patienter med NSCLC?
10. Er der klinisk betydende forskelle på **pembrolizumab givet hver 3. uge og pembrolizumab givet hver 6. uge** som fast eller vægtbaseret dosis til behandling af patienter med NSCLC?

For alle spørgsmål gælder det, at der i nærværende behandlingsvejledning kun ses på førstelinjebehandling for uhelbredelig NSCLC.

5.1.1 Effektmål

De kliniske spørgsmål er besvaret på baggrund af en række effektmål, som fagudvalget har redegjort for i protokollen.

Table 11: Liste over effektmål samt fagudvalgets vurdering af deres vigtighed og de mindste klinisk relevante forskelle

Effektmål	Vigtighed	Mindste klinisk relevante forskelle (MKRF) for absolutte forskelle	Grundlag for mindste klinisk relevante forskel
<i>Overall survival (OS)</i>	Kritisk	Forskel i median OS på 3 måneder og Forskel i andel af patienter i live efter 12 og 18 måneder på 5 % ARR	Fagudvalgets vurdering
<i>Behandlingsophør grundet uønskede hændelser</i>	Kritisk	5 % ARR	Fagudvalgets vurdering
<i>Progressionsfri overlevelse (PFS)</i>	Vigtig	Forskel i median PFS på 3 måneder og Forskel i andel af patienter som har PFS efter 12 og 18 måneder på 5 % ARR	Fagudvalgets vurdering
<i>Alvorlige uønskede hændelser grad 3-4 (SAE's)</i>	Vigtig	5 % ARR og Kvalitativ sammenligning af bivirkningsprofiler	Fagudvalgets vurdering
<i>Livskvalitet</i>	Vigtig	Klinisk betydende ændring på valideret skema	Lille ændring på det valgte skema defineret i litteraturen
<i>CNS-progression (gælder klinisk spørgsmål 1 og 2)</i>	Vigtig	Forskel i median på 3 måneder	Fagudvalgets vurdering

Kritiske effektmål

Overlevelse

Forbedret samlet *overlevelse (overall survival, OS)* med mindst mulig toksicitet er det optimale mål for behandling af uheldelig NSCLC. *OS* er derfor et kritisk effektmål. Fagudvalget vurderer, at der er klinisk betydende forskel på to lægemidler, hvis det ene medfører en median forlængelse af levetiden med mindst 3 måneder.

Ud over at sammenligne median *OS* kan fagudvalget også sammenligne overlevelseshastighederne efter 12 og 18 måneder. Her vurderer fagudvalget, at et lægemiddel har en positiv klinisk merværdi, hvis der er en forskel på 5 % i andelen af patienter, der fortsat lever efter 12 eller 18 måneder.

Disse fastsættelser af mindste klinisk relevante forskel (MKRF) tager udgangspunkt i, at den nuværende *OS* er forholdsvis kort.

Behandlingsophør grundet uønskede hændelser

Fagudvalget finder, at ophør med en potentielt effektiv behandling kan være kritisk for patienterne. Derfor sætter fagudvalget *behandlingsophør grundet uønskede hændelser* som et kritisk effektmål. Fagudvalget vurderer, at hvis der er en forskel mellem to lægemidler på mere end 5 % af andelen af patienter, som stopper med behandlingen grundet uønskede hændelser, er der en klinisk relevant forskel mellem lægemidlerne.

Vigtige effektmål

Progressionsfri overlevelse

PFS defineres som tiden til patienten enten får progression (forværring) af NSCLC eller dør. *PFS* er et relevant og meget anvendt effektmål i onkologiske studier. Fagudvalget finder, *PFS* er et vigtigt effektmål, da det er fordelagtigt for patienterne at leve så længe som muligt uden at få progression af sygdommen. Derfor mener fagudvalget, at *PFS* udgør et relevant supplement til *OS*. Fagudvalget vurderer, at et lægemiddel, der medfører en median forlængelse af *PFS* med mindst 3 måneder, har en positiv klinisk merværdi.

Ud over at sammenligne median *PFS*, kan fagudvalget sammenligne raterne efter 12 og 18 måneder. Her vurderer fagudvalget, at et lægemiddel har en positiv klinisk merværdi, hvis der er en forskel på 5 % i andelen af patienter, der fortsat lever og er progressionsfri efter 12 eller 18 måneder.

Hvis der foreligger data for *PFS* foretaget under blinde betingelser foretrækkes dette fremfor investigator bedømt *PFS*.

Alvorlige uønskede hændelser (uønskede hændelser af grad 3-4)

Forekomst af *alvorlige uønskede hændelser grad 3-4* er et udtryk for mulig alvorlig toksicitet defineret ved European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Common Terminology Criteria for Adverse Events (EORTC – CTAE 2006) [13]. Uønskede hændelser er ikke nødvendigvis relateret til behandlingen. Fagudvalget anser *grad 3-4 uønskede hændelser* som et vigtigt effektmål og vurderer, at MKRF er en ARR på 5 % for samtlige kliniske spørgsmål. Udover at vurdere den samlede mængde af uønskede hændelser vil fagudvalget forholde sig kvalitativt til typen og alvorligheden af de uønskede hændelser, der er forskellige fra lægemiddel til lægemiddel. I denne vurdering vil fagudvalget også se på uønskede hændelser, som leder til patientens død (grad 5) og vurderes at være relateret til lægemidlet.

Livskvalitet

Fagudvalget finder, at *livskvalitet* er et effektmål af meget stor betydning, da behandling af uhelbredelig NSCLC sigter mod livsforlængelse og forbedring af livskvalitet. Fagudvalget ønsker at vurdere livskvalitet målt med relevante og validerede instrumenter, hvor disse er anvendt i de kliniske studier. MKRF vil være en ændring beskrevet i litteraturen som en ”lille ændring” på det valgte instrument, eksempelvis 10 point på EORTC-QLQC30 [14].

CNS-progression

NSCLC med aktiverende EGFR-mutation eller ALK-translokation metastaserer ofte til centralnervesystemet (CNS). For patienter medfører dette betydelig sygelighed og reduceret livskvalitet. Fagudvalget ønsker at undersøge, om der for targeteret behandling er klinisk relevante forskelle på lægemidlerne angående deres effekt på udviklingen af hjernemetastaser. Derfor ønsker fagudvalget disse sammenlignet for det vigtige

effektmål *CNS-progression*, hvor en forskel i median på 3 måneder vurderes som MKRF. Dette effektmål benyttes kun i klinisk spørgsmål 1 og 2.

Fagudvalget har valgt at inkludere dette effektmål, da de kendte lægemidler på området har varierende effekt på dette effektmål, hvilket fagudvalget vurderer som væsentlige forskelle mellem disse lægemidler, der kan give anledning til at differentiere mellem dem.

5.2 Litteratursøgning

Litteratursøgningen er foretaget i henhold til Metodehåndbog for Medicinrådets vurdering af flere lægemidler inden for samme terapiområde [15]. Der er udført systematiske litteratursøgninger efter systematiske litteraturgennemgange og primærartikler. De anvendte søgestrengte fremgår af bilag 2. Alle virksomheder, der markedsfører ét eller flere af de inkluderede lægemidler, har haft mulighed for at bidrage med litteratur. Søgningen var begrænset til sprogene; engelsk, dansk, svensk og norsk og var afgrænset tidsmæssigt fra og med 2009.

Systematiske litteraturgennemgange

Søgningen er foretaget i databaserne Cochrane DSR, MEDLINE og Embase. Søgningen er foretaget d. 07. februar 2019 og en opdateret søgning, jf. protokol version 2.1 blev udført den 18. februar 2019.

Primærartikler

Søgningen er foretaget i databaserne MEDLINE, Embase og CENTRAL. Søgningen er foretaget d. 07. februar 2019 og en opdateret søgning, jf. protokol version 2.1 blev udført den 18. februar 2019.

Retningslinjer

Da de kliniske spørgsmål i protokollen indeholder interventioner, som er så nye, at fagudvalget ikke forventer, de er vurderet i kliniske retningslinjer, blev der ikke gennemført en systematisk søgning efter disse.

5.3 Udvælgelse af litteratur

Udvælgelsen af litteratur kan ses i PRISMA-diagram i bilag 3. To personer fra sekretariatet screenede uafhængigt af hinanden artikler på titel- og abstract-niveau. Uenighed om inklusion blev afklaret ved konsensus. Herefter evaluerede to personer fra sekretariatet uafhængigt af hinanden artiklerne på fuldttekst-niveau. I dette trin blev alle inkluderede artikler fordelt på tværs af de kliniske spørgsmål. I samme ombæring blev artikler til belysning af 'øvrige forhold' (se protokollens afsnit 5) identificeret. Uenighed om inklusion samt evt. klassificering blev afklaret ved konsensus. De inkluderede artikler blev udsendt til fagudvalget. Et til to medlemmer af fagudvalget gennemgik dernæst den inkluderede primærlitteratur relevant for besvarelse af henholdsvis spørgsmål 1, spørgsmål 2 og spørgsmål 3-8. Alle inkluderede artikler blev kort gennemgået på et fagudvalgs møde med særlig fokus på, hvorvidt der var en acceptabel overensstemmelse imellem studierne patientpopulationer versus de tilsvarende danske patientpopulationer.

Systematiske litteraturgennemgange

Alle systematiske litteraturgennemgange af intervention og komparator er inkluderet, såfremt de er gennemført i den protokollerede population og rapporterer mindst ét af de præspecificerede effekt- eller sikkerhedsmål.

Publikationer identificeret i søgningen blev screenet ved følgende kriterier:

Inklusionskriterier

- Systematisk udførte metaanalyser af randomiserede kontrollerede studier som inkluderede mindst én relevant intervention, én relevant komparator og ét relevant effektmål

Eksklusionskriterier

- Meta-analyser med poolede analyser som inkluderede mindst én ikke-specificeret patientpopulation eller en intervention, som ikke indgår i denne behandlingsvejledning
- Litteraturgennemgange af narrativ karakter
- Meta-analyser rapporteret i form af *abstracts*, *editorials*, *guidelines*, mv.

I tilfælde hvor en systematisk litteraturgennemgang udelukkende beskæftiger sig med et delelement af et givent effektmål, f.eks. en bestemt type af uønskede hændelser, er det ekskluderet på fuldtekstniveau (se PRISMA-diagram i bilag 3). Systematiske litteraturgennemgange, som ikke indeholdt de nødvendige informationer eller som ikke levede op til kvalitetskravene for besvarelse af de kliniske spørgsmål, blev læst med henblik på at krydstjekke litteratursøgning.

Primærartikler

Alle randomiserede, kontrollerede studier af intervention og komparator er inkluderet, såfremt de er gennemført i den protokollerede population og rapporterer mindst ét af de præspecificerede effekt- eller sikkerhedsmål.

Publikationer identificeret i søgningen blev screenet med udgangspunkt i følgende kriterier:

Inklusionskriterier

- Randomiserede og kontrollerede studier
- Studier som anvendte mindst én af interventionerne og mindst én af komparatorerne
- Studier som rapporterede mindst ét relevant effektmål med en relevant måleenhed.

Eksklusionskriterier

- Studier som rapporterede data fra en subgruppe eller en interim-analyse i tilfælde, hvor der forelå data for henholdsvis hele patientpopulationen og længere opfølgningstid
- Studier hvor interventionen indgik som en del af en kombinationsbehandling, der ikke var specificeret i protokollen
- Studier hvor effekt af sekventiel behandling blev undersøgt (med en eller flere af specificerede interventioner)
- Studier som udelukkende rapporterede post-hoc analyser af subgrupper
- Studier rapporteret i form af *abstracts*, *editorials*, *guidelines*, mv.

Idet der ikke fandtes randomiserede kontrollerede studier specifikt for patientpopulationer ≥ 75 år eller med PS ≥ 2 blev alle relevante prospektive interventionsstudier og subgruppeanalyser inddraget.

5.4 Dataekstraktion

Data fra primærartikler som fagudvalget vurderede kunne indgå i den kvantitative syntese, blev ekstraheret af én person fra Medicinrådets sekretariat. De ekstraherede data blev herefter sammenholdt med korresponderende data fra systematiske litteraturgennemgange af en anden person fra sekretariatet, og eventuelle uoverensstemmelser blev udredt. Ekstraktion af data blev foretaget for samtlige effektmål, såfremt relevant data var afreporteret.

Der er ikke indhentet yderligere data fra andre kilder såsom kliniske retningslinjer eller systematiske oversigtsartikler til at besvare de kliniske spørgsmål. Der er derudover ikke ekstraheret data til en kvantitativ syntese af ”øvrige forhold”. Her har fagudvalget i stedet foretaget en narrativ gennemgang af de identificerede artikler og inddraget evt. yderligere litteratur samt deres kliniske ekspertise. Sidstnævnte gør sig også gældende ift. den narrative vurdering af *alvorlige uønskede hændelser grad 3-4* samt klinisk spørgsmål 9.

5.5 Metode for evidensgennemgang og kvalitetsvurdering

Evidensen er gennemgået for de kliniske spørgsmål, og resultaterne er præsenteret for hvert effektmål. Hvor det har været muligt, er der anvendt afreporterede eller beregnede kvantitative resultater til at besvare de kliniske spørgsmål.

Det bedste evidensgrundlag for sammenligninger af lægemidler er direkte sammenligninger i randomiserede, kliniske studier. Hvis sådanne ikke er tilgængelige, kan man udføre indirekte sammenligninger såfremt der eksisterer en fælles komparator, f.eks. med Bucher’s metode. Hvis flere lægemidler skal sammenlignes, og der findes en fælles komparator, kan man anvende en netværksmetaanalyse (NMA). Hvis ingen af disse analyser er mulige, kan man foretage naive sammenstillinger af resultaterne vedr. lægemidlerne. Endelig kan en narrativ, dvs. en mere kvalitativ, tilgang benyttes for effektmål, hvor en kvantitativ tilgang er uforsvarlig.

Figur 2 illustrerer analysehierarkiet, giver eksempler på metoder og viser de benyttede metoder i denne behandlingsvejledning.

Analysehieraki	Metoder	Nærværende anvendelse*
Direkte sammenligninger	<ul style="list-style-type: none"> Baseret på sammenligninger allerede foretaget i den relevante studieafrapportering 	Kliniske spørgsmål: 5, 6, 7 og 8
Indirekte sammenligninger	<ul style="list-style-type: none"> Sammenligning af ≥ 3 lægemidler med netværks-metaanalyse (med eller uden fælles komparator) 	Kliniske spørgsmål: 1 og 2
Naive sammenstillinger	<ul style="list-style-type: none"> Sammenstilling af resultater fra ≥ 2 studier uden fælles komparator 	Kliniske spørgsmål: 3 og 4
Narrative vurderinger	<ul style="list-style-type: none"> Kvalitativ opsummering og vurdering af resultater 	Klinisk spørgsmål 9 og 10, samt udvalgte effektmål (herunder uønskede hændelser) for alle kliniske spørgsmål

Figur 2. Analysehierarki og anvendelse af analysemetoder til besvarelse af kliniske spørgsmål i denne behandlingsvejledning. *Angiver den analysemetode hvormed det kliniske spørgsmål fortrinsvist er besvaret.

I denne behandlingsvejledning er der anvendt fire forskellige metoder til sammenligning af lægemidler:

1. direkte sammenligning mellem to lægemidler
2. indirekte sammenligning i form af NMA af ≥ 3 lægemidler med fælles komparator
3. naiv sammenstilling af data fra to studier uden fælles komparator
4. narrativ vurdering.

Metoderne er anvendt i prioriteret rækkefølge, således at den metode som rangerer højest i analysehierarkiet (se Figur 3) er benyttet, i det omfang datagrundlaget tillader det. I nogle tilfælde er der anvendt flere metoder til at belyse forskellige effektmål for et givent klinisk spørgsmål. Årsagen hertil har været, at ét eller flere inkluderede studier ikke rapporterer alle de definerede effektmål, eller at fagudvalget har vurderet at det pågældende effektmål er opgjort og/eller afrapporteret på en mangelfuld eller misvisende måde.

I forhold til effektmålet uønskede hændelser grad 3-4, er de kvantitative analyser suppleret med en narrativ vurdering af de rapporterede hændelser, jf. behandlingsvejledningens protokol. Dette er nødvendigt for at belyse eventuelle forskelle i hændelsernes sværhedsgrad og reversibilitet, som ikke fremgår af de kvantitative analyser.

Kvaliteten af evidensen er vurderet i overensstemmelse med GRADE-retningslinjer (<http://www.gradeworkinggroup.org/>). For klinisk spørgsmål 1 og 2, hvor der er foretaget NMA'er, er der lavet evidensvurderingen for alle de enkelte studier inddraget i analyserne. For klinisk spørgsmål 3-8 er der foretaget vurderinger af evidenskvaliteten for alle de studier, der indgår i de direkte sammenligninger. Der er ikke foretaget formel vurdering af evidenskvaliteten for studier, der anvendes i besvarelse af klinisk spørgsmål 9 (se afsnit 6.9).

5.5.1 Netværksmetaanalyser

Fagudvalget har vurderet, at patientpopulationerne i de identificerede studier til at besvare klinisk spørgsmål 1 og 2, er tilstrækkeligt ens til at gennemføre netværksmetaanalyser (NMA). Denne vurdering er baseret på studierne baselinekarakteristika (se bilag 5).

Sekretariatet har på baggrund heraf lavet to separate NMAer for klinisk spørgsmål 1 og 2. For klinisk spørgsmål 1 tog fagudvalget først stilling til, hvorvidt erlotinib og gefitinib kunne ligestilles (se afsnit 6.1). Herefter blev der lavet en NMA, som sammenlignede lægemidlerne afatinib, osimertinib, dacomitinib og gefitinib/erlotinib indbyrdes.

For klinisk spørgsmål 2 blev en NMA for lægemidlerne crizotinib, alectinib, ceritinib samt kemoterapi lavet. Kemoterapi er ikke en af de interventioner, som blev defineret i Medicinrådets protokol, men indgår i denne sammenhæng som en fælles komparator. Den er nødvendig at inddrage for at sammenligne lægemidlerne defineret i det kliniske spørgsmål.

I begge tilfælde blev analyserne baseret på den arm-baserede netværksmetaanalysemetode som beskrevet i Salanti [16]. Sekretariatet lavede alle netværksmetaanalyser i Winbugs version 1.4.3 (Imperial College and MRC, UK). De statistiske analyser var baseret på *binomial likelihoods* for dikotome effektmål.

Resultaterne af NMAerne er præsenteret i tabeller som parvise sammenligninger mellem alle lægemidlerne. Det er de beregnede relative forskelle i form af enten HR eller RR, der er angivet i tabellerne. Derudover er lægemidlerne rangeret baseret på udregning af *surface under the cumulative ranking curve* (SUCRA). Disse er præsenteret i bilag 7. En SUCRA-værdi repræsenterer den kumulative sandsynlighed, en intervention har for at være blandt de bedste behandlingsmuligheder [17]. En SUCRA-værdi på 100 % indikerer, at den pågældende behandling er den mest effektive i netværket, mens en SUCRA-værdi på 0 % indikerer, at behandlingen er den mindst effektive [18]. Værdier imellem disse ekstremer skal tolkes med varsomhed, men jo højere SUCRA-værdi, jo større er sandsynligheden for, at et lægemiddel er det mest effektive. Fagudvalget har i sin vurdering af SUCRA-værdier forholdt sig til, om der er væsentlige niveauforskelle, f.eks. om ét lægemiddel er i intervallet mellem 90 % og 100 % og et andet omkring 60 %. En sådan niveauforskel vil indikere forskelle mellem lægemidlerne, men vurderinger af SUCRA-værdier står ikke alene i fagudvalgets samlede vurdering.

Data fra NMA for et enkelt effektmål er vurderet hierarkisk:

- Er der statistisk signifikante relative forskelle mellem to eller flere lægemidler, vurderet på HR eller RR fra NMAen?
- Hvis ja, er de absolutte forskelle som afrapporteret i de kliniske studier vurderet. Det vil sige fagudvalget enten har mulighed for en direkte sammenligning, hvis de to lægemidler indgik i samme kliniske studie, eller en naiv sammenstilling, hvis de to lægemidler indgik i to forskellige kliniske studier. For flere effektmål har fagudvalget i protokollen ønsket at undersøge de absolutte forskelle både som rater og forskelle i median. Af hensyn til overskueligheden i vurderingen af de enkelte effektmål i denne behandlingsvejledning, er der benyttet en hierarkisk tilgang. Først er forskelle i median vurderet, og såfremt disse ikke er tilgængelige, eller der er behov for yderligere nuancering, er rater blevet vurderet.

Ud fra dette er fagudvalget kommet frem til sin konklusion for det enkelte effektmål. Dernæst har fagudvalget perspektiveret denne konklusion. Perspektiveringen har ikke ført til, at fagudvalget har konkluderet for det enkelte effektmål, men er inddraget i den samlede vurdering på tværs af alle effektmål (afsnittene ”fra evidens til anbefaling”).

Fagudvalget har, hvor det er relevant, i sin perspektivering påpeget evt. niveauforskelle i SUCRA-værdier, absolutte forskelle hvor der ikke er signifikante relative forskelle, kvalitative forhold eller inddraget klinisk erfaring.

5.5.2 Andre analyser

På effektmål, hvor der ikke er lavet NMAer, har fagudvalget også taget stilling til både relative og absolutte forskelle eller effektestimater, hvor dette er muligt.

Hvor der er direkte sammenligninger, har fagudvalget på hvert enkelt effektmål vurderet, om der er statistisk signifikante relative forskelle, og om de absolutte forskelle overstiger MKRF. For flere effektmål har fagudvalget i protokollen ønsket at undersøge de absolutte forskelle både som rater og forskelle i median. Af hensyn til overskueligheden i vurderingen af de enkelte effektmål i denne behandlingsvejledning, er der benyttet en hierarkisk tilgang. Først er forskelle i median vurderet, og såfremt disse ikke er tilgængelige, eller der er behov for yderligere nuancering, er rater blevet vurderet. Fagudvalget har vægtet de relative forskelle højest, da disse forventes at være mest konsistente på tværs af studier. Dette er konsistent med tilgangen til vurdering af effektmål, hvor der er udført NMAer.

For naive sammenstillinger har fagudvalget sammenlignet konfidensintervallerne omkring de relative effektestimater, og dernæst vurderet om differencen mellem de absolutte effektestimater er væsentligt større end MKRF. I naive sammenstillinger er biologisk plausibilitet, klinisk erfaring og overvejelser omkring populationernes forskellighed også inddraget.

5.5.3 Samlet vurdering på tværs af effektmål

I afsnittene ”Fra evidens til anbefaling” har fagudvalget foretaget en samlet vurdering på tværs af effektmål. Her placerer fagudvalget lægemidlerne i rækkefølge, og ligestiller eventuelt to eller flere lægemidler.

Først opsummeres fagudvalgets konklusioner, hvor de klinisk betydende forskelle mellem lægemidlerne på enkelte effektmål tælles op.

Dernæst indgår perspektiveringen af de enkelte effektmål. Resultater fra SUCRA, lægemidlernes rækkefølge i en NMA, kvalitative forhold (for eksempel angående *alvorlige uønskede hændelser*) og/eller fagudvalgets kliniske vurdering for et enkelt effektmål kan indgå i den opsummerende vurdering af lægemidler over alle effektmål, selvom der ikke var klinisk betydende forskelle mellem to lægemidler på det enkelte effektmål.

I den opsummerende vurdering kan klinisk betydende forskelle på enkelte effektmål også udligne hinanden, således at to lægemidler kan ligestilles, selvom der er forskelle mellem dem på enkelte effektmål.

Fagudvalget kan også inddrage yderligere perspektiver, såsom muligheden for efterfølgende behandling.

5.5.4 Øvrige forhold

Fagudvalget har også forholdt sig til øvrige forhold jf. punkt 5 i protokollen, herunder:

- Behandling af patienter med performance status ≥ 2
- Behandling af patienter som er ≥ 75 år
- Praksis vedrørende start, skift, seponering og monitorering af behandling

Der er ikke foretaget en systematisk søgning separat for disse øvrige forhold, jf. protokollen. Da evidensgrundlaget for vurdering af disse øvrige forhold (herunder særligt ældre over 75 år og patienter i PS 2 eller derover) er sparsomt, har sekretariatet søgt efter og inkluderet prospektive interventionsstudier. Desuden beror behandlingsvejledningen i relation til disse øvrige forhold på narrative gennemgange af den identificerede litteratur samt fagudvalgets kliniske vurdering.

Der er ligeledes ikke udført en litteratursøgning på patienters værdier og præferencer, jf. protokollen. Da protokollen blev udarbejdet, indgik fagudvalgets overvejelser om patienters værdier og præferencer i valget af effektmål og fastsættelse af de mindste klinisk relevante forskelle.

Disse forhold er beskrevet samlet i afsnit 7 og ikke separat for hvert enkelt kliniske spørgsmål.

6 Resultater

I det følgende er den fundne litteratur, studiekaraktistika, resultater og den samlede konklusion for hvert af de kliniske spørgsmål beskrevet.

Tabel 12: Overblik over hvordan effektmålene for hvert af de ni kliniske spørgsmål er analyseret

Kliniske spørgsmål	Analysemetode	Argumentation	Effektmål
Klinisk spørgsmål 1	NMA med forudgående ligestilling	Der er ikke direkte sammenlignende studier imellem alle interventionerne. Gefitinib og erlotinib er sammenlignet direkte og ligestillet [19], mens afatinib, dacomitinib og osimertinib er sammenlignet med én af disse. Derfor har sekretariatet udarbejdet en NMA som forudsætter ligestilling af gefitinib og erlotinib.	Kvantitativ analyse: <i>OS, behandlingsophør grundet AE's, PFS og AE's grad 3-4</i>
			Naiv/narrativ analyse: <i>livskvalitet, CNS-progression</i>
Klinisk spørgsmål 2	NMA	Der er ikke direkte sammenlignende studier for alle interventionerne. Både crizotinib og ceritinib er sammenlignet med kemoterapi, mens alectinib er sammenlignet med crizotinib. Derfor har sekretariatet udarbejdet en NMA	Kvantitativ analyse: <i>OS, PFS</i>
			Naiv/narrativ analyse: <i>behandlingsophør grundet AE's, AE's grad 3-4, livskvalitet, CNS-progression</i>
Kliniske spørgsmål 3-4	Naive sammenstillinger	Der foreligger ikke direkte sammenlignende studier og det er ikke muligt at foretage kvalitative indirekte sammenligninger. I stedet har fagudvalget udarbejdet naive sammenstillinger.	Naiv/narrativ analyse: alle tilgængelige effektmål
Kliniske spørgsmål 5-8	Direkte sammenligning	Der foreligger direkte sammenligninger til besvarelse af disse kliniske spørgsmål.	Kvantitativ analyse: Alle tilgængelige effektmål
Klinisk spørgsmål 9-10	Narrativ syntese	Der foreligger ikke studier foretaget i den relevante patientpopulation, eller direkte sammenligninger.	Narrativ analyse som inkluderer relevant surrogatmål

6.1 Klinisk spørgsmål 1

*Er der klinisk betydende forskelle på lægemidler til behandling af patienter med **aktiverende EGFR-mutation**?*

6.1.1 Studie- og populationskarakteristika

Sekretariatet har ikke identificeret systematiske litteraturgennemgange, som på tilstrækkelig vis kan besvare klinisk spørgsmål 1. I stedet er data fra primærartikler anvendt.

Der er identificeret fire randomiserede, kontrollerede fase-3 studier: LUX-Lung 7, CTONG0901, ARCHER1050 og FLAURA (se Tabel 13), afrapporteret i syv separate artikler. Der foreligger samlet data fra 1583 patienter. LUX-Lung 7, ARCHER1050 og FLAURA undersøgte effekt og sikkerhed ved førstelinjebehandling hos patienter med uhelbredelig NSCLC og aktiverende EGFR-mutation, mens CTONG0901 inkluderede patienter i både første (n = 165) og anden linje (n = 91). Alle fire studier afrapporterer data for *OS, PFS, behandlingsophør grundet uønskede hændelser og alvorlige uønskede hændelser grad 3-4*. For øvrige effektmål mangler der data fra ét eller flere af studierne. Detaljerede karakteristika for patientpopulationerne i de fire studier er præsenteret i Tabel 55 i bilag 4. Fagudvalget vurderer, at de fire studier er sammenlignelige og at der er en acceptabel overensstemmelse imellem studiepopulationerne og den danske patientpopulation. Fagudvalget bemærker dog, at patienter med metastaser i CNS ved studiestart er ekskluderet fra ARCHER1050 studiet.

Tabel 13: Studier anvendt til besvarelse af klinisk spørgsmål 1.

Studie ID	Intervention, n patienter	Komparator, n patienter	Opfølgning (median mdr.)*	Afrapporterede effektmål	Kilder
CTONG0901	Erlotinib, n = 128	Gefitinib, n = 128	22,1 (ITT)	<i>OS, behandlingsophør grundet AE's, PFS og AE's grad 3-4</i>	[19]
LUX-Lung 7	Afatinib, n = 160	Gefitinib, n = 159	42,6 (ITT)	<i>OS, behandlingsophør grundet AE's, PFS, AE's grad 3-4 og livskvalitet</i>	[20,21]
ARCHER1050	Dacomitinib, n = 227	Gefitinib, n = 225	31,1 / 31,4	<i>OS, behandlingsophør grundet AE's, PFS, AE's grad 3-4 og livskvalitet</i>	[22,23]
FLAURA	Osimertinib, n = 279	Gefitinib/erlotinib, n = 277	15 / 9,7	<i>OS, behandlingsophør grundet AE's, PFS, AE's grad 3-4 og CNS PFS</i>	[24,25]

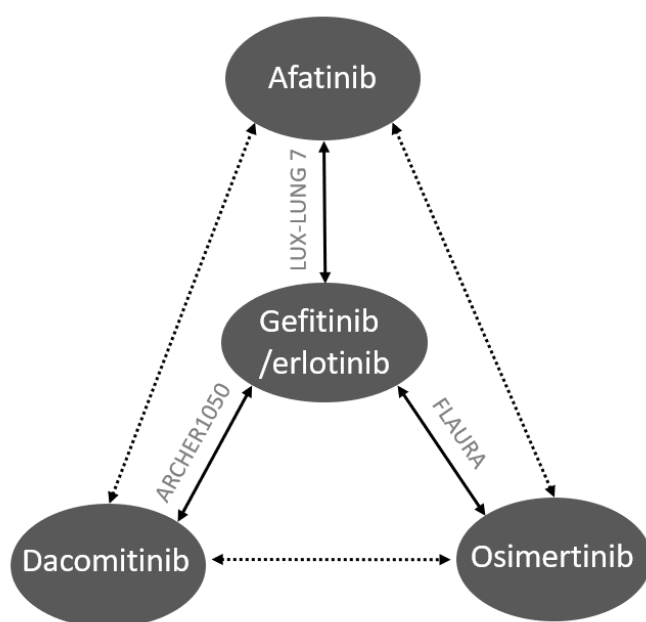
ITT: *Intention-to-treat*. *Median opfølgning ved seneste anvendte afrapportering.

Fremgangsmåde for netværksmetaanalyse (NMA)

Patienter i FLAURA-studiets komparator-arm modtog enten gefitinib (n = 183) eller erlotinib (n = 94), hvorfor data for osimertinib kun kan indgå i netværket under forudsætning af at gefitinib og erlotinib ligestilles. Derfor tog fagudvalget stilling til, hvorvidt erlotinib og gefitinib kunne ligestilles. Her blev der benyttet data fra CTONG0901-studiet [19], der viser, at der ikke er klinisk betydende forskelle ved førstelinjebehandling imellem gefitinib og erlotinib for effektmålet *OS*, både jf. HR (0,98 [0,69; 1,35]) samt median OS (20,7 mdr. for gefitinib og 22,4 mdr. for erlotinib). Tilsvarende data foreligger for effektmålet *PFS* (HR = 0,96 [0,67; 1,35]). For effektmålet *behandlingsophør grundet uønskede hændelser* fandt studiet ingen forskelle mellem gefitinib (0,7 %) og erlotinib (1,5 %), og der var heller ikke en signifikant forskel for

frekvensen af *uønskede hændelser grad 3-4* (5,4 % for erlotinib og 1,6 % for gefitinib). Udover den direkte sammenligning fra CTONG0901, er der identificeret flere publicerede metaanalyser, som understøtter ligestillingen [26,27]. Fagudvalget bemærker desuden, at de to lægemidler tidligere er ligestillet, jf. RADS' baggrundsnotat for medicinsk behandling af ikke-småcellet lungecancer (NSCLC) i stadium IV [28].

På den baggrund vurderer fagudvalget, at gefitinib og erlotinib er ligestillet, og de to lægemidler er derfor betragtet som ligestillede interventioner i alle NMAer til at besvare klinisk spørgsmål 1. Data fra CTONG0901 indgår dermed ikke i selve NMAerne. Ligestillingen tillader, at FLAURA-studiet kan indgå i besvarelsen af klinisk spørgsmål 1, selvom studiet anvender enten gefitinib eller erlotinib i dets komparator-arm. Der indgår data fra 1.327 patienter i NMAerne for effektmålene *OS*, *PFS*, *behandlingsophør grundet uønskede hændelser* og *alvorlige uønskede hændelser grad 3-4*. Det anvendte netværk er illustreret i figur 3.



Figur 3. NMA for EGFR-TKI-præparater. Stiplede linjer markerer indirekte sammenligninger foretaget i analysen. De studier der ligger til grund for analysen er anført med grå skrift. Bemærk at analysen forudsætter forudgående ligestilling af gefitinib og erlotinib.

Ekskluderede studier

CTONG0901-studiet [19] er anvendt til at vurdere, om erlotinib og gefitinib kunne ligestilles, men er ekskluderet i den videre analyse. Årsagen hertil er beskrevet i afsnittet ovenfor. Fagudvalget vurderede efter gennemgang af primærlitteratur at ekskludere studier som sammenligner én eller flere EGFR-TKI med kemoterapi, da det var muligt at gennemføre en NMA uden at inddrage kemoterapi som fælles komparator. Kemoterapi var ikke defineret i protokollen som en intervention eller komparator i dette kliniske spørgsmål.

6.1.2 Resultater per effektmål

Resultater og vurdering af de kritiske og vigtige effektmål i klinisk spørgsmål 1 følger nedenfor.

Præsentation af resultater for OS (kritisk)

Der er foretaget en metaanalytisk beregning af HR for OS mellem alle interventioner (Tabel 14). Disse er kombineret i en NMA for at få effektestimater for de parvise sammenligninger, der ikke findes i direkte sammenlignende studier, dvs. osimertinib versus afatinib, osimertinib versus dacomitinib og afatinib versus dacomitinib. Data fra hver af de direkte sammenligninger som NMAen er baseret på fremgår af Tabel 57, bilag 6. I afsnit 5.5.1 er den overordnede tilgang til vurdering af data fra NMA beskrevet.

Tabel 14: NMA-resultater for OS

	Gefitinib/erlotinib	Afatinib	Dacomitinib	Osimertinib
Gefitinib/erlotinib	1			
Afatinib	0,86 [0,67; 1,11]	1		
Dacomitinib	0,76 [0,58; 1,01]	0,89 [0,61; 1,29]	1	
Osimertinib	0,63 [0,45; 0,88]	0,73 [0,48; 1,11]	0,83 [0,54; 1,27]	1

Tabellen viser HR og 95 % konfidensintervaller. Lysegrønne markeringer indikerer, at den estimerede HR er statistisk signifikant forskellig fra den respektive komparator.

Der foreligger hverken data for absolutte forskelle i median OS eller for den absolutte risikoreduktion (ARR) efter 12 og 18 mdr. for alle lægemidlerne. Der er ikke publiceret data for median OS i FLAURA-studiet, da disse endnu ikke er modne.

Tabel 15: Data for median OS

Studie ID	Intervention median OS	Komparator median OS	Forskel i median OS
LUX-Lung 7	Afatinib 27,9 mdr. [25,1; 32,9]	Gefitinib 24,5 mdr. [20,6; 28,9]	3,4 mdr.
ARCHER1050	Dacomitinib 34,1 mdr. [29,5; 37,7]	Gefitinib 26,8 [23,7;32,1]	7,3 mdr.
FLAURA	Osimertinib Ikke modne data 83 %	Gefitinib/erlotinib Ikke modne data 71 %	Median mangler. 18 måneders overlevelsesserater er i stedet benyttet. ARR = 12 %

Der foreligger ikke median OS for FLAURA-studiet, da data er umodne. I stedet er anvendt en estimeret 18 måneders overlevelsesserate [29] som giver en ARR på 12 % til fordel for osimertinib (83 % i osimertinib-armen mod 71 % i erlotinib/gefitinib-armen).

Fagudvalgets konklusion på effektmålet OS

NMAen viser, at osimertinib har en signifikant bedre relativ effekt på OS end gefitinib/erlotinib.

Fagudvalget har foretaget vurderingen af den absolutte forskel mellem osimertinib og gefitinib/erlotinib på baggrund af de estimerede overlevelsesserater ved 18 mdr., som er gengivet i afsnittet ovenfor. Fagudvalget vurderer, at der er en klinisk betydende absolut forskel mellem osimertinib og gefitinib/erlotinib, da forskellen i hændelsesrater er større end den definerede MKRF på 5 %, som defineret i protokollen. Fagudvalget har foretaget denne vurdering, selvom effektmålet ikke er rapporteret som ønsket i protokollen.

Dermed er der klinisk betydende forskel på effektmålet OS på osimertinib og gefitinib/erlotinib, da der både er en statistisk signifikant relativ forskel og en absolut forskel som er større end MKRF.

Der er ikke statistisk signifikante relative forskelle mellem de øvrige interventioner.

Perspektivering af effektmålet

For så vidt angår de absolutte forskelle er dacomitinib i det kliniske studie forbundet med en median overlevelsesevinst på 7,3 måneder ved direkte sammenligning med gefitinib. Afatinib har en median overlevelsesevinst på 3,4 måneder ved direkte sammenligning med gefitinib. Der er altså uoverensstemmelse mellem de relative og de absolutte værdier, men fagudvalget vægter resultaterne fra NMAen højest, jævnfør hierarkiet beskrevet i afsnit 5.5.1.

SUCRA-resultaterne, hvor osimertinib får 91 % (bilag 7) indikerer, at osimertinib har den største effekt på OS. Der er en niveauforskel til de næste lægemidler i rækken, som er dacomitinib (63,4 %) og afatinib (40,4 %). Som angivet i beskrivelsen af NMAer skal SUCRA dog tolkes med forbehold, så længe et lægemiddel ikke får 100 % eller 0 %.

På baggrund af de relative forskelle, de absolutte forskelle og SUCRA-resultaterne finder fagudvalget ikke klinisk betydende forskelle imellem dacomitinib, afatinib, gefitinib og erlotinib.

Præsentation af resultater for behandlingsophør grundet uønskede hændelser (kritisk)

Der er foretaget en metaanalytisk beregning af RR for *behandlingsophør grundet uønskede hændelser* mellem alle interventioner (Tabel 16). Data anvendt i analysen fra de enkelte direkte sammenligninger er vedlagt (Tabel 58, bilag 6).

Tabel 16: NMA-resultater for *behandlingsophør grundet uønskede hændelser*

	Gefitinib/erlotinib	Afatinib	Dacomitinib	Osimertinib
Gefitinib/erlotinib	1			
Afatinib	1,05 [0,55; 2,00]	1		
Dacomitinib	1,44 [0,94; 2,26]	1,37 [0,63; 2,98]	1	
Osimertinib	0,75 [0,50; 1,10]	0,71 [0,33; 1,50]	0,52 [0,29; 0,92]	1

Tabellen viser RR og 95 % konfidensintervaller. Lysegrønne markeringer indikerer, at den estimerede RR er signifikant forskellig fra den respektive komparator.

De tre studier, der er inkluderet i den kvantitative analyse, har alle afrapporteret *behandlingsophør grundet uønskede hændelser*. De absolutte forskelle kan ses i Tabel 17.

Tabel 17: Absolutte forskelle i forekomst af *behandlingsophør grundet uønskede hændelser*

Studienavn	Intervention	Komparator	Behandlingsophør i interventionsarmen, %	Behandlingsophør i komparatorarmen, %	Absolut risiko reduktion
LUX-Lung 7	Afatinib	Gefitinib	11,3 %	10,7 %	-0,6 %
ARCHER1050	Dacomitinib	Gefitinib	18,5 %	12,9 %	-5,6 %
FLAURA	Osimertinib	Gefitinib/erlotinib	13,3 %	17,6 %	4,4 %

Fagudvalgets konklusion på effektmålet *behandlingsophør grundet uønskede hændelser*

NMAen viser, at osimertinib har en statistisk signifikant bedre relativ effekt på effektmålet *behandlingsophør grundet uønskede hændelser* end dacomitinib.

Der findes ikke direkte sammenligninger af de absolutte effektestimer for forskellen mellem dacomitinib og osimertinib. Fagudvalget vurderer derfor den absolutte forskel mellem de to lægemidler ved en naiv

sammenstilling. Dacomitinib medfører 5,6 % flere behandlingsophør end gefitinib, hvilket overstiger den prædefinerede MKRF på 5 %. Samtidig medfører osimertinib færre behandlingsophør end gefitinib/erlotinib. Om end forskellen mellem osimertinib og gefitinib/erlotinib (4,4 %) i sig selv ikke overstiger MKRF, vurderer fagudvalget, at osimertinib medfører en klinisk betydende reduceret hyppighed af behandlingsophør end dacomitinib, da forskellen mellem de to lægemidler og komparator går i hver sin retning. Derfor vurderer fagudvalget, at der er en absolut forskel mellem de to lægemidler, som er større end MKRF.

Dermed er der klinisk betydende forskel på effektmålet *behandlingsophør grundet uønskede hændelser* mellem osimertinib og dacomitinib, da der både er en statistisk signifikant relativ forskel og en absolut forskel, der ser ud til at være større end MKRF.

Der er ikke statistisk signifikante relative forskelle mellem andre af interventionerne.

Perspektivering af effektmålet

SUCRA-resultaterne, hvor osimertinib får 91,1 % (bilag 7) indikerer, at osimertinib er forbundet med færrest *behandlingsophør grundet uønskede hændelser*. Der er en niveauforskel til de næste lægemidler i rækken, som er gefitinib/erlotinib (52,9 %) og afatinib (47 %). Som angivet i beskrivelsen af NMAer skal SUCRA dog tolkes med forbehold, så længe et lægemiddel ikke får 100 % eller 0 %.

På baggrund af de relative forskelle, de absolutte forskelle og SUCRA-resultaterne finder fagudvalget, at der ikke er klinisk betydende forskelle imellem dacomitinib, afatinib, gefitinib og erlotinib.

Præsentation af resultater for PFS (vigtigt)

Der er foretaget en metaanalytisk beregning af HR for *PFS* mellem alle interventioner (Tabel 18). Der er taget udgangspunkt i *PFS*-data evalueret ved såkaldt *independent blinded review*. HR for *PFS* data fra de enkelte direkte sammenligninger er vedlagt (Tabel 59 i bilag 6).

Tabel 18: NMA-resultater for *PFS*

	Gefitinib/erlotinib	Afatinib	Dacomitinib	Osimertinib
Gefitinib/erlotinib	1			
Afatinib	0,73 [0,57; 0,95]	1		
Dacomitinib	0,59 [0,47; 0,75]	0,80 [0,57; 1,14]	1	
Osimertinib	0,46 [0,37; 0,57]	0,62 [0,45; 0,87]	0,78 [0,57; 1,07]	1

Tabellen viser HR og 95 % konfidensintervaller. Lysegrønne markeringer indikerer, at den estimerede HR er signifikant forskellig fra den respektive komparator.

Der foreligger modne mediandata for *PFS* fra de tre studier som er inkluderet i NMAen. Disse er vist i Tabel 19 nedenfor.

Tabel 19: Data for median PFS

Studie ID	Intervention median PFS	Komparator median PFS	Forskel i median PFS
LUX-Lung 7	Afatinib 11 mdr. [10,6; 12,9]	Gefitinib 10,9 mdr. [10,6; 12,9]	0,1 mdr. Suppleret med vurdering af Kaplan-Meier kurve
ARCHER1050	Dacomitinib 14,7 mdr. [11,1; 16,6]	Gefitinib 9,2 [9,1-11,0]	5,5 mdr.
FLAURA	Osimertinib 17,7 mdr. [15,1; 21,4]	Gefitinib/erlotinib 9,7 mdr. [8,5; 11,0]	8,0 mdr.

Der foreligger ikke resultater for PFS opgjort som den absolutte risiko reduktion (ARR) efter 12 måneder eller 18 måneder for nogen af de inkluderede studier.

Fagudvalgets konklusion på effektmålet PFS

Data fra NMAen indikerer, at både osimertinib, dacomitinib og afatinib forlænger PFS signifikant sammenlignet med gefitinib/erlotinib. Ydermere øger osimertinib PFS sammenlignet med afatinib.

Fagudvalget vurderer, at den absolutte forskel i median PFS mellem osimertinib og erlotinib/gefinitinib, samt dacomitinib og gefitinib overstiger den definerede MKRF. Dette ikke er tilfældet for forskellen i median PFS mellem afatinib og gefitinib. Fagudvalget har vurderet Kaplan-Meier kurverne for PFS i LUX-Lung 7 [30] og finder, at de to kurver først adskilles efter medianen. De estimerede PFS rater (ud fra Kaplan-Meier kurven) ved 12 måneder er 47,4 % [39,2; 55,2] for afatinib mod 41,3 % [33,0; 49,5] for gefinitib. De estimerede PFS rater (ud fra Kaplan-Meier kurven) ved 18 måneder er 27,3 % [20,2; 34,9] for afatinib mod 15,2 % [9,3; 22,5] for gefinitib. For overlevelseshastighederne er den absolutte forskel større end MKRF. Derfor er der også belæg for at vurdere, at afatinib har en bedre effekt på PFS end gefitinib, vurderet på den absolutte forskel.

I en naiv sammenstilling af de absolutte værdier for median PFS for osimertinib og afatinib er forskellen mellem 11 måneder og 17,7 måneder umiddelbart større end MKRF, selvom median PFS for komparator-grupperne er sammenlignelige.

Dermed er der klinisk betydende forskel på effektmålet PFS på osimertinib, dacomitinib og afatinib sammenlignet med gefitinib/erlotinib samt mellem osimertinib og afatinib. I alle disse sammenligninger er der både en signifikant relativ forskel og en absolut forskel større end MKRF.

Perspektivering af effektmålet

I resultaterne fra NMAen er der en tendens til, at dacomitinib giver længere PFS end afatinib og at osimertinib forlænger PFS i højere grad end dacomitinib, men de relative forskelle er ikke signifikante.

I en naiv sammenstilling er den absolutte forskel mellem dacomitinib og afatinib større end MKRF.

SUCRA-data, hvor osimertinib får 97,9 % (se bilag 7), indikerer at osimertinib er den mest effektive af de fire interventioner. Der er en niveauforskel til det næste lægemiddel i rækken, som er dacomitinib (65,2 %) og endnu en niveauforskel til afatinib (36,7 %). Som angivet i beskrivelsen af NMAer skal SUCRA dog tolkes med forbehold, så længe et lægemiddel ikke får 100 % eller 0 %.

Perspektiveringen antyder, at osimertinib er bedre end dacomitinib på effektmålet PFS, samt at dacomitinib er bedre end afatinib.

Præsentation af resultater for alvorlige uønskede hændelser grad 3-4 (vigtigt)

De tre studier, der er inkluderet i den kvantitative analyse, opgiver forekomsten af grad 3-4 hændelser på forskellig vis. På den baggrund har fagudvalget valgt at vurdere andelen af patienter, som oplever grad 3-5 uønskede hændelser, da dette opgøres mere ensartet på tværs af de tre studier og dermed muliggør en kvantitativ analyse. Fagudvalget gør opmærksom på, at opgørelsen dermed inkluderer dødsfald og at ARCHER1050 som det eneste studie medregner dødsfald som følge af sygdomsprogression. Hændelsesraten for grad 5-hændelser i dette studie er dog sammenlignelig mellem dets to arme med 10 % grad 5 hændelser for dacomitinib-armen mod 9 % for gefitinib-armen.

Der er foretaget en metaanalytisk beregning af RR for *Alvorlige uønskede hændelser grad 3-5* mellem alle interventioner (Tabel 20). De relative risikoestimer som ligger til grund for analysen fremgår af Tabel 60 i bilag 6.

Tabel 20: NMA-resultater for alvorlige uønskede hændelser

	Gefitinib/erlotinib	Afatinib	Dacomitinib	Osimertinib
Gefitinib/erlotinib	1			
Afatinib	1,09 [0,89; 1,34]	1		
Dacomitinib	1,54 [1,28; 1,86]	1,41 [1,07; 1,87]	1	
Osimertinib	0,75 [0,61; 0,93]	0,69 [0,52; 0,92]	0,49 [0,38; 0,65]	1

Tabellen viser RR og 95 % konfidensintervaller. Lysegrønne markeringer indikerer, at den estimerede RR er signifikant forskellig fra den respektive komparator.

Der foreligger data for ARR for alle de tre studier, som er inkluderet i NMAen. Disse er vist i Tabel 21 nedenfor.

Tabel 21: Data for alvorlige uønskede hændelser

Studie ID	Intervention	Komparator	Uønskede hændelser grad 3-5, intervention, %	Uønskede hændelser grad 3-5, komparator, %	Absolut risiko reduktion
LUX-Lung 7	Afatinib	Gefitinib	57 %	52 %	-5 %
ARCHER1050	Dacomitinib	Gefitinib	63 %	41,1%	-21,9 %
FLAURA	Osimertinib	Gefitinib/erlotinib	34 %	45 %	11 %

Da den kvantitative analyse ikke belyser håndterbarhed eller reversibilitet af de uønskede hændelser, har fagudvalget foretaget en kvalitativ gennemgang af lægemidernes sikkerhedsprofil, som for dette effektmål vejer tungt i den samlede vurdering.

Fagudvalgets konklusion på effektmålet alvorlige uønskede hændelser grad 3-5

Data fra NMAen indikerer, at osimertinib giver anledning til færre uønskede hændelser end de øvrige lægemidler, og at dacomitinib giver anledning til flere.

Ses der på den absolutte risiko forskel for grad 3-5 hændelser indenfor hvert af de tre studier, er osimertinib forbundet med en risikoreduktion, der overstiger MKRF ift. gefitinib/erlotinib ved en reduktion i hændelsesraten på 11 %. Omvendt er dacomitinib forbundet med øget frekvens af uønskede hændelser grad 3-5 ved direkte sammenligning med gefitinib (Tabel 21), som overstiger den mindste klinisk relevante forskel.

Dermed er der entydigt klinisk betydende forskel på effektmålet *alvorlige uønskede hændelser* på osimertinib og gefitinib/erlotinib samt mellem dacomitinib og gefitinib, da der både er en signifikant relativ forskel og en absolut forskel større end MKRF. Da forskellene mellem osimertinib og gefitinib/erlotinib og forskellene mellem dacomitinib og afatinib sammenlignet med gefitinib går i hver sin retning, og hver især er større end MKRF, vurderer fagudvalget også, der er klinisk betydende forskel på effektmålet mellem osimertinib og dacomitinib. Dette skal dog vurderes med forbehold for at effektmålet opgøres lidt forskelligt for de to studier (ARCHER1050 og FLAURA).

Perspektivering af effektmålet

På baggrund af klinisk erfaring vurderer fagudvalget, at patienterne generelt tåler afatinib dårligere end gefitinib/erlotinib og osimertinib. Dette er delvist i tråd med de kvantitative analyser af grad 3-5 hændelser, hvor SUCRA-resultaterne indikerer, at afatinib er det næstmest toksiske af de fire interventioner, selvom forskellen ikke er signifikant. Fagudvalget har praktisk erfaring med osimertinib i førstelinjebehandling, og vurderer, at hvad angår både frekvens og reversibilitet af uønskede hændelser, er osimertinib sammenlignelig med gefitinib/erlotinib. Dette er i overensstemmelse med EMAs EPAR for osimertinib [31], hvor det angives, at det samlede sikkerhedsdata for osimertinib indikerer, at behandling med osimertinib er mindst ligeså veltolereret som gefitinib/erlotinib.

Fagudvalget har endnu ingen klinisk erfaring med anvendelse af dacomitinib. Den kvantitative analyse viser, at dacomitinib er den af de fire interventioner, som er forbundet med flest grad 3-5 hændelser. I EMAs EPAR for dacomitinib [32] vurderes det, at dets tolerabilitet er inferior sammenlignet med gefitinib.

Præsentation af resultater for livskvalitet (vigtigt)

Der foreligger ikke data for *livskvalitet* som tillader en kvantitativ analyse. I stedet er effektmålet vurderet narrativt.

Der er identificeret publiceret data for livskvalitet fra LUX-Lung 7 og ARCHER1050 studierne, men ikke FLAURA eller CTONG0901 studierne. For både LUX-Lung 7 og ARCHER1050 er der anvendt validerede spørgeskemaer (henholdsvis EQ-5D og EORTC QLQ-C30). Ingen af studierne dokumenterer forbedret livskvalitet svarende til en 'lille ændring' på deres respektive spørgeskemaer på de samlede mål. Dette gælder for begge studiearme i de to studier, dvs. afatinib og gefitinib i LUX-Lung 7, samt dacomitinib og gefitinib i ARCHER1050.

Fagudvalgets konklusion på effektmålet livskvalitet

Fagudvalget finder, at der grundet manglende data, ikke kan foretages en rangering af lægemidlerne. Med de foreliggende data vurderer fagudvalget, at der ikke er dokumentation for, at der er klinisk betydende forskelle på lægemidlerne, hvad angår effektmålet *livskvalitet*.

Præsentation af resultater CNS-progression (vigtigt)

Der er kun identificeret data for *CNS-progression* fra FLAURA-studiet, hvorfor der ikke kan foretages en kvantitativ vurdering for effektmålet for andre lægemidler end osimertinib versus gefitinib/erlotinib.

I FLAURA-studiet var mediantiden til *CNS-progression* for undergruppen af patienter med hjernescanning og CNS-metastaser ved inklusion (n = 128) 13,9 mdr. i gefitinib/erlotinib-armen. For osimertinib-armen var

mediantiden for *CNS-progression* ikke opnået på opfølgningstidspunktet. Den estimerede nedre grænse for konfidensintervallet var 16,5 mdr. for osimertinib-armen, og HR for *CNS-progression* mellem de to grupper var 0,48 [0,26; 0,86] ved mediane opfølgningstider på 7 mdr. for gefitinib/erlotinib og 12,4 mdr. for osimertinib.

Fagudvalgets konklusion på effektmålet *CNS-progression*

På baggrund af data fra FLAURA-studiet vurderer fagudvalget, at der både er signifikante relative forskelle og en absolut forskel som overstiger MKRF. Derfor er der klinisk betydende forskelle mellem osimertinib og gefitinib/erlotinib på dette effektmål.

Perspektivering af effektmålet

Der kan ikke foretages en indbyrdes rangering, som inkluderer afatinib og dacomitinib grundet manglende data. På den baggrund finder fagudvalget, at osimertinib må betragtes som værende det mest effektive lægemiddel i relation til *CNS-progression*, indtil der foreligger evidens, som viser andet.

Fagudvalget bemærker, at datagrundlaget ikke er så stort som for de øvrige effektmål, da kun 35 % af patienterne i FLAURA studiet fik foretaget en hjernescanning ved baseline.

Fagudvalget bemærker ydermere, at der ikke er dokumentation for, at EGFR-TKI'er på dette effektmål har klasse-effekter i hvert fald ikke på tværs af generationer af lægemidler. Tredje-generationslægemidlet osimertinib har således en markant bedre effekt end første-generationslægemidlerne erlotinib/gefitinib. Effekten af de to anden-generationslægemidler afatinib og dacomitinib på dette effektmål kendes ikke.

6.1.3 Evidensens kvalitet

Evidensgrundlaget er de fire studier, og fagudvalget har foretaget en vurdering af evidensens kvalitet i overensstemmelse med GRADE-retningslinjer (Tabel 65 til Tabel 68 samt Tabel 75 til Tabel 78, i bilag 8). Evidensens kvalitet på tværs af studier og effektmål rangerer fra *meget lav* til *moderat* (Tabel 22). For de fleste effektmål er evidensens kvalitet dog *lav*. Den samlede evidenskvalitet for alle effektmål er nedgraderet yderligere ét niveau for indirekthed ('indirectness'), idet flere af interventionerne for klinisk spørgsmål 1 er sammenlignet indirekte. Den laveste evidenskvalitet identificeret for et af studierne for effektmålet, ligger til grund for den samlede evidenskvalitet af effektmålet. Evidensens kvalitet er således *meget lav* for alle effektmål anvendt ved klinisk spørgsmål 1 undtagen effektmålet *CNS-progression*, hvor der kun foreligger en enkelt direkte sammenligning.

Tabel 22: Vurdering af evidenskvalitet for studier til besvarelse af klinisk spørgsmål 1

	LUX-Lung 7	CTONG0910	ARCHER1050	FLAURA	Samlet evidenskvalitet (Klinisk spørgsmål 1)
<i>OS</i>	⊕⊕⊕○ MODERAT	⊕⊕○○ LAV	⊕⊕○○ LAV	⊕⊕○○ LAV	⊕○○○ MEGET LAV
<i>Behandlingsophør grundet uønskede hændelser</i>	⊕⊕⊕○ MODERAT	⊕⊕○○ LAV	⊕⊕○○ LAV	⊕⊕⊕○ MODERAT	⊕○○○ MEGET LAV
<i>PFS</i>	⊕⊕⊕○ MODERAT	⊕⊕○○ LAV	⊕⊕○○ LAV	⊕⊕⊕○ MODERAT	⊕○○○ MEGET LAV

<i>Uønskede hændelser grad 3-5</i>	⊕⊕○○ LAV	⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV
<i>Livskvalitet</i>	⊕⊕○○ LAV	-	⊕○○○ MEGET LAV	-	⊕○○○ ¹ MEGET LAV
<i>CNS-progression</i>	-	-	-	⊕⊕○○ LAV	⊕⊕○○ ¹ LAV

¹ Bemærk at der mangler data for effektmålet fra ét eller flere studier. Vurderingen af den samlede evidenskvalitet for disse effektmål er derfor afledt direkte fra de enkelte studier.

6.1.4 Andre overvejelser for anbefalingen vedrørende valg af lægemidler

Fagudvalget vurderer, at osimertinib er det bedste behandlingsvalg for størstedelen af patienterne. Derfor anbefales osimertinib til 95 % af patientpopulationen i behandlingsvejledningen (se afsnit 2, Tabel 1).

6.1.5 Øvrige forhold vedrørende behandlingen

Evidens og fagudvalgets kliniske erfaring angående ældre patienter og patienter med PS > 1 er beskrevet samlet for alle lægemidlerne i denne behandlingsvejledning i afsnit 7.

6.1.6 Fra evidens til anbefaling

I dette afsnit bliver konklusioner og perspektiver for samtlige effektmål vurderet samlet. Fagudvalget ser først på konklusionerne for de enkelte effektmål (var der klinisk betydende forskelle på disse) og inddrager bagefter perspektivering af de enkelte effektmål og evt. samlede betragtninger.

Fagudvalget vurderer, at der er klinisk betydende forskelle på de vurderede lægemidler til behandling af patienter med en aktiverende EGFR-mutation. Baseret på det tilgængelige datagrundlag finder fagudvalget, at osimertinib er det mest effektive behandlingsvalg. Der var klinisk betydende forskelle mellem osimertinib og ét eller flere af de øvrige lægemidler på samtlige effektmål, hvor der var data til at udføre en kvantitativ vurdering. Osimertinib var bedre end erlotinib/gefitinib på et kritisk (*OS*) og tre vigtige effektmål (*PFS*, *alvorlige uønskede hændelser* og *CNS-progression*). Osimertinib var bedre end dacomitinib på *behandlingsophør grundet uønskede hændelser* (kritisk effektmål) samt *alvorlige uønskede hændelser* (vigtigt effektmål). Osimertinib var bedre end afatinib på *PFS* og *alvorlige uønskede hændelser* (vigtige effektmål).

Fagudvalget bemærker, at selvom osimertinib ikke var signifikant bedre end dacomitinib på *OS* og *PFS*, viser NMAens resultater en tendens i den retning. Desuden har osimertinib lavere toksicitet. For alle fire effektmål analyseret med NMAer er der niveauforskelle mellem SUCRA-værdier til fordel for osimertinib versus de øvrige lægemidler.

Fagudvalget benytter effektmålet *CNS-progression* for TKIer, da patienter med aktiverende EGFR-mutation ofte får metastaser i centralnervesystemet. Derfor vægtes det højt, at osimertinib har en dokumenteret bedre effekt end gefitinib/erlotinib på dette effektmål, mens effekten af afatinib og dacomitinib ikke er dokumenteret.

Alle analyser peger altså på bedre effekt og lavere toksicitet af osimertinib, hvorfor fagudvalget vurderer, dette lægemiddel er klinisk betydende bedre end de øvrige.

Fagudvalget vurderer, at de øvrige lægemidler kan ligestilles. Der er ikke-signifikante relative forskelle mellem dacomitinib og de øvrige interventioner hvad angår *OS*, men dacomitinib giver en median overlevelsesgevinst på 7,3 måneder i direkte sammenligning med gefitinib. For effektmålet *PFS* er dacomitinib bedre end gefitinib/erlotinib både hvad angår absolutte og relative forskelle. Imidlertid har dacomitinib en sikkerhedsprofil som er inferior til gefitinibs. Fagudvalget vurderer, at gevinsten på *PFS* bliver opvejet af toksicitet, hvorfor dacomitinib og de øvrige interventioner kan ligestilles. Afatinib adskiller sig udelukkende fra gefitinib/erlotinib hvad angår *PFS*. Derfor vurderer fagudvalget, at der ikke er klinisk betydende forskelle på afatinib og gefitinib/erlotinib. Fagudvalget gør ydermere opmærksom på, at erfaring fra dansk klinisk praksis er, at afatinib er forbundet med mere toksicitet end gefitinib/erlotinib.

Den samlede vurdering af det kliniske spørgsmål er baseret på gennemgangen af de enkelte effektmål, som er opsummeret i Tabel 23.

Tabel 23: Oversigt over kliniske betydende forskelle per effektmål

Effektmål Kritisk/vigtigt	Klinisk betydende forskelle	Baseret på	Evidensens kvalitet
<i>OS</i> Kritisk	Osimertinib er bedre end gefitinib/erlotinib	NMA og Absolut forskel > MKRF	Meget lav
<i>Behandlingsophør grundet uønskede hændelser</i> Kritisk	Osimertinib er bedre end dacomitinib	NMA og absolut forskel > MKRF	Meget lav
<i>PFS</i> Vigtig	Osimertinib, dacomitinib og afatinib er alle bedre end gefitinib/erlotinib Osimertinib er bedre end afatinib	NMA og absolut forskel > MKRF	Meget lav
<i>Alvorlige uønskede hændelser grad 3-4</i> Vigtig	Osimertinib er bedre end øvrige lægemidler Dacomitinib er dårligere end øvrige lægemidler.	NMA og narrativ gennemgang af grad 3-4 hændelsestyper	Meget lav
<i>Livskvalitet</i> Vigtig	Ingen klinisk betydende forskelle	Direkte sammenligninger. Data mangler for flere interventioner	Meget lav *
<i>CNS-progression</i> Vigtig	Osimertinib er bedre end gefitinib/erlotinib. Afatinib og dacomitinib kan ikke vurderes.	Direkte sammenligning. Data mangler for flere interventioner	Lav *
Samlet	1. Osimertinib 2. Dacomitinib, afatinib, erlotinib/gefitinib		Meget lav

* Effektmålet er ikke afrapporteret i en anvendelig form for ét eller flere af de inkluderede studier.

6.2 Klinisk spørgsmål 2

Er der klinisk betydende forskelle på lægemidler til behandling af patienter med ALK-translokation?

6.2.1 Studie- og populationskarakteristika

Sekretariatet har ikke identificeret systematiske litteraturgennemgange, som fagudvalget på tilstrækkelig vis kan anvende til at besvare klinisk spørgsmål 2. I stedet anvender fagudvalget data fra primærartikler. Der er identificeret fem randomiserede, kontrollerede fase-3 studier: PROFILE 1014, ALEX, J-ALEX, ASCEND-4 og PROFILE 1029 (Tabel 24). Studierne er afrapporteret i syv separate artikler. Alle studier undersøger effekt og sikkerhed af førstelinjebehandling hos patienter med NSCLC og ALK-translokation. Der foreligger samlet data fra 1436 patienter. Med undtagelse af J-ALEX rapporterer alle studierne resultater for effektmålene *OS*, *PFS*, *behandlingsophør grundet uønskede hændelser* og *alvorlige uønskede hændelser grad 3-4*. For effektmålene *livskvalitet* og *CNS-progression* mangler der data fra to eller flere af studierne. Detaljerede karakteristika for patientpopulationerne i de fire studier er præsenteret i Tabel 56, i bilag 5. Fagudvalget vurderer, at de fire studier er sammenlignelige, og at der er en acceptabel overensstemmelse imellem studiepopulationerne og den danske patientpopulation.

Tabel 24: Studier anvendt til besvarelse af klinisk spørgsmål 2.

Studie ID	Intervention, n patienter	Komparator, n patienter	Opfølgning (median mdr.)*	Afrapporterede effektmål	kilder
PROFILE 1014	Crizotinib, n = 172	Kemoterapi, n = 171	45,7/45,5	<i>OS, behandlingsophør grundet AE's, PFS, AE's 3-4, CNS PFS og livskvalitet</i>	[33-35]
ALEX	Alectinib, n = 152	Crizotinib, n = 151	17,6/18,6	<i>OS, behandlingsophør grundet AE's, PFS, AE's 3-4 og CNS PFS</i>	[36,37]
J-ALEX§	Alectinib, n = 103	Crizotinib, n = 103	12,0/12,2	<i>PFS, behandlingsophør grundet AE's, PFS, AE's 3-4 og</i>	[38]
ASCEND-4	Ceritinib, n = 189	Kemoterapi, n = 187	19,7 (ITT)	<i>OS, behandlingsophør grundet AE's, PFS, AE's 3-4, (CNS-PFS) og livskvalitet</i>	[39]
PROFILE 1029	Crizotinib, n = 104	Kemoterapi, n = 103	22,5/21,6	<i>OS, behandlingsophør grundet AE's, PFS, AE's 3-4 og livskvalitet</i>	[40]

ITT: *Intention-to-treat*, *Median opfølgning ved seneste anvendte afrapportering

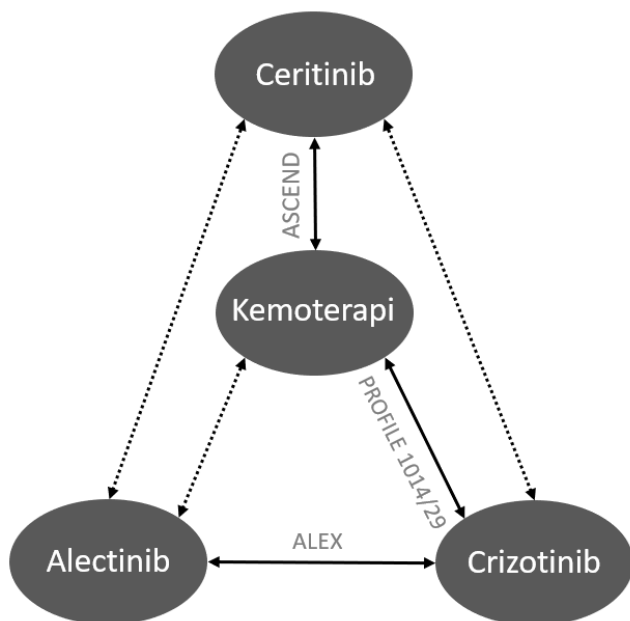
§ J-ALEX er ekskluderet, se afsnit 6.2.1 'Fremgangsmåde for netværksmetaanalyse (NMA)' nedenfor.

Fremgangsmåde for netværksmetaanalyse (NMA)

Der er foretaget en NMA for effektmålene *OS* og *PFS* (Figur 4). Kemoterapi indgik ikke som en intervention eller komparator i protokollen, men er medtaget fordi det var nødvendigt at have en fælles komparator. Kemoterapi vurderes således ikke af fagudvalget på linje med de øvrige interventioner.

J-ALEX er ekskluderet fra NMA'en, da studiet har meget kort opfølgningstid og derfor ikke afrapporterer *OS* opgjort på en måde, der tillader inddragelse i en NMA. ALEX og J-ALEX har lignende studiedesigns og er begge studier af alectinib sammenlignet med crizotinib. I J-ALEX er der udelukkende inkluderet japanske patienter. Der er god overensstemmelse for median *PFS* mellem crizotinib-grupperne i ALEX og J-ALEX (henholdsvis 10,4 mdr. [7,7; 14,6] og 10,2 mdr. [8,2; 12,0]). På den baggrund vurderer fagudvalget, at det er

forsvarligt at ekskludere J-ALEX fra NMAen. Der indgår således data fra 1.229 patienter i analyserne for OS og PFS.



Figur 4. NMA for ALK-TKI-præparater. Stiplede linjer markerer indirekte sammenligninger foretaget i analysen. De studier, der ligger til grund for analysen, er anført med grå skrift.

For effektmålene *behandlingsophør grundet uønskede hændelser* og *uønskede hændelser grad 3-4* har fagudvalget vurderet, at der ikke kan foretages en NMA. Dette skyldes mangelfuld afrapportering i to af artiklerne [33,34,40] samt forskelle, i hvordan effektmålene er opgjort på tværs af artikler. Endeligt indgår en kemoterapiarm i tre ud af de fire identificerede studier. For disse studier er patienterne i kemoterapi-armen typisk behandlet i væsentligt kortere tid end patienter, som modtager en ALK-TKI, hvilket resulterer i, at uønskede hændelser for disse patienter er opgjort i kortere tid. Den anvendte metode for NMAen er beskrevet i afsnit 5.5.1, hvor tilgangen til vurdering af NMA-data og øvrige data også er beskrevet.

Ekskluderede studier

J-ALEX-studiet [38] er ekskluderet i den videre analyse. Se argumentation i ovenstående afsnit.

6.2.2 Resultater per effektmål

Resultater og vurdering af de kritiske og vigtige effektmål i klinisk spørgsmål 2 følger nedenfor.

Præsentation af resultater for OS (kritisk)

Der er foretaget en metaanalytisk beregning af HR for OS mellem alle interventioner (se Tabel 25 og Figur 4). HR for OS for de direkte sammenligninger (Tabel 61 i bilag) er kombineret i en NMA for at få effektestimater for den parvise sammenligning, der ikke findes i direkte sammenligninger, dvs. alectinib versus ceritinib.

Tabel 25: NMA-resultater for OS

	Kemoterapi	Crizotinib	Alectinib	Ceritinib
Kemoterapi	1			
Crizotinib	0,80 [0,62; 1,04]	1		
Alectinib	0,61 [0,36; 1,03]	0,76 [0,49; 1,20]	1	
Ceritinib	0,73 [0,50; 1,09]	0,91 [0,57; 1,46]	1,20 [0,63; 2,30]	1

Tabellen viser HR og 95 % konfidensintervaller.

Der er kun publiceret data for median OS fra PROFILE 1029-studiet, og der foreligger ikke data for ARR efter 12 måneder eller 18 måneder for alle fire studier.

Der er publiceret 12-måneders overlevelsesrater fra ALEX-studiet. Overlevelsesraten hos patienter som modtog alectinib var 84,3 % [78,4; 90,2] mod 82,5% [76,1; 88,9] hos patienter behandlet med crizotinib.

Fagudvalgets konklusion på effektmålet OS

Fagudvalget vurderer på baggrund af foreliggende data, at der ikke er dokumentation for klinisk betydende forskelle, hvad angår effektmålet OS.

Perspektivering af effektmålet OS

For både crizotinib, ceritinib og i særdeleshed alectinib, indikerer punkttestimatet for OS HR en forbedret samlet OS ift. kemoterapi, men i alle tilfælde er forskellene ikke signifikante. SUCRA-resultaterne, hvor alectinib får 85,2 % indikerer, at alectinib har den største effekt på OS. Der er væsentlige niveauforskelle til de næste lægemidler (crizotinib får 47,6 % og ceritinib 62,6 %). Som angivet i beskrivelsen af NMAer skal SUCRA dog tolkes med forbehold, så længe et lægemiddel ikke får 100 % eller 0 %.

På dette datagrundlag er der ikke klinisk betydende forskelle mellem lægemidlerne, men fagudvalget bemærker, at opfølgningstiden for ALEX-studiet er kort i forhold til patienternes forventede OS, og afventer resultater med en længere opfølgningstid.

Præsentation af resultater for behandlingsophør grundet uønskede hændelser (kritisk)

De fire identificerede studier har alle rapporteret *behandlingsophør grundet uønskede hændelser* (Tabel 26). For effektmålet *behandlingsophør grundet uønskede hændelser* har fagudvalget vurderet, at det ikke er muligt at foretage en NMA på grund af mangelfuld rapportering i flere af artiklerne [27,28,33], forskelle i hvordan effektmålet er opgjort på tværs af studier, samt væsentlige forskelle i den gennemsnitlige behandlingstid for kemoterapi ift. ALK-TKI-behandling.

Tabel 26: Data for behandlingsophør grundet uønskede hændelser

Studienavn	Intervention	Komparator	Behandlingsophør i interventionsarmen, %	Behandlingsophør i komparatorarmen, %	Absolut risiko reduktion
PROFILE 1014	Crizotinib	Kemoterapi	12 %	14 %	2 %
ALEX	Alectinib	Crizotinib	11,2 %	12,6 %	1,4 %
ASCEND-4	Ceritinib	Kemoterapi	7,9 %	9,1 %	1,2 %
PROFILE 1029	Crizotinib	Kemoterapi	18,3 %	4,0 %	-14,3 %

Fagudvalgets vurdering af effektmålet behandlingsophør grundet uønskede hændelser

Fagudvalget har ikke mulighed for at vurdere de relative forskelle mellem lægemidlerne. Der eksisterer absolutte værdier for en direkte sammenligning, nemlig alectinib versus crizotinib. Her er forskellen mellem lægemidlerne mindre end MKRF (1,4 % til fordel for alectinib).

Fagudvalget vurderer på baggrund af foreliggende data, at der ikke er klinisk betydende forskelle imellem lægemidlerne hvad angår effektmålet *behandlingsophør grundet uønskede hændelser*.

Perspektivering af effektmålet behandlingsophør grundet uønskede hændelser

Fagudvalget bemærker, at der er væsentlige uoverensstemmelser i frekvensen af behandlingsophør i både crizotinib- og kemoterapi-armene mellem PROFILE 1014 og PROFILE 1029 (Tabel 26). Fagudvalget bemærker, at den absolutte risikoreduktion på 14,3 % til fordel for kemoterapi i PROFILE 1029-studiet sandsynligvis er drevet af en meget kortere behandlingsperiode for kemoterapi ift. crizotinib (henholdsvis 4,2 og 15,6 måneder). Patienterne havde mulighed for at krydse over til crizotinib-armen, hvorefter yderligere hændelser ikke blev afrapporteret. I de øvrige tre studier er der ingen af de absolutte risikoreduktioner for effektmålet, som overstiger den fastsatte mindste klinisk relevant forskel på 5 %.

Præsentation af resultater for PFS (vigtigt)

Der er foretaget en metaanalytisk beregning af HR for *PFS* mellem alle interventioner (Tabel 27). Data fra hvert af de enkelte studier, som ligger til grund for NMAen, fremgår af Tabel 62, bilag 6. Disse data er kombineret i en NMA, for at få effektestimater for den parvise sammenligning der ikke findes i direkte sammenligninger, dvs. alectinib versus ceritinib. Der er taget udgangspunkt i *PFS*-data evalueret af en uafhængig blindet bedømmer fremfor investigatør bedømt *PFS*.

Tabel 27: NMA-resultater for PFS

	Kemoterapi	Crizotinib	Alectinib	Ceritinib
Kemoterapi	1			
Crizotinib	0,43 [0,35; 0,53]	1		
Alectinib	0,22 [0,15; 0,32]	0,50 [0,36; 0,70]	1	
Ceritinib	0,55 [0,42; 0,72]	1,28 [0,90; 1,80]	2,55 [1,58; 4,12]	1

Tabellen viser HR og 95 % konfidensintervaller. Lysegrønne markeringer indikerer, at den estimerede HR er signifikant forskellig fra den respektive komparator.

Der foreligger modne mediandata for *PFS* fra de studier, som er inkluderet i NMAen (Tabel 28).

Tabel 28: Median data for PFS

Studie ID	Intervention median PFS	Komparator median PFS	Forskel i median PFS
PROFILE 1014	Crizotinib 10,9 mdr. [8,3; 13,9]	Kemoterapi 7 mdr. [6,8; 8,2]	3,9 mdr.
ALEX	Alectinib 25,7 mdr. [19,9; ikke nået]	Crizotinib 10,4 [7,7; 14,6]	15,3 mdr.
ASCEND-4	Ceritinib 16,6 mdr. [12,6; 27,2]	Kemoterapi 8,1 mdr. [5,8; 11,1]	8,5 mdr.
PROFILE 1029	Crizotinib 11,1 mdr. [8,3; 12,6]	Kemoterapi 6,8 mdr. [5,7; 7,0]	4,3 mdr.

Fagudvalgets konklusion på effektmålet PFS

De relative forskelle fra NMAen indikerer, at alectinib forlænger PFS signifikant sammenlignet med samtlige øvrige lægemidler. Samtlige lægemidler forlænger PFS signifikant sammenlignet med kemoterapi.

I den direkte sammenligning mellem de absolutte forskelle for alectinib og crizotinib er forskellen mellem de to lægemidler markant større end MKRF hvad angår median PFS. Der er ligeledes absolutte forskelle mellem crizotinib og kemoterapi samt ceritinib og kemoterapi, som overstiger MKRF.

I resultaterne fra NMAen er der en tendens til, at crizotinib giver længere PFS end ceritinib, men resultatet er ikke signifikant. Der ses imidlertid en modsatrettet tendens for medianresultater, hvor ceritinib er forbundet med en forlængelse af PFS på ca. 4 måneder sammenlignet med crizotinib ved en naiv sammenstilling. Baseret herpå vurderer fagudvalget, at der ikke er forskel på ceritinib og crizotinib, hvad angår effektmålet PFS.

Perspektivering af effektmålet PFS

Alectinib opnår 100 % på dette effektmål i SUCRA-resultaterne (se bilag 7). De tilgængelige resultater for median PFS indikerer også, at alectinib er forbundet med den største effekt på PFS.

Fagudvalget vurderer derfor, at alle tilgængelige data peger på, at alectinib er det markant mest effektive lægemiddel, hvad angår dette effektmål.

Præsentation af resultater for alvorlige uønskede hændelser grad 3-4 (vigtigt)

Kun to ud af de fire studier inkluderet i analysen opgiver den komplette forekomst af grad 3-4 hændelser (se Tabel 29), uanset årsag og hyppighed. Derudover er der væsentlige forskelle i den gennemsnitlige behandlingstid for kemoterapi og ALK-TKI-behandling, hvorfor det ikke er muligt at opgøre effektmålet kvantitativt vha. en NMA. Fagudvalget har derfor i stedet foretaget en naiv sammenstilling af grad 3-4 hændelser for de fire studier.

Tabel 29: Data for alvorlige uønskede hændelser

Studienavn	Intervention	Komparator	Uønskede hændelser grad 3-4, intervention, %	Uønskede hændelser grad 3-4, komparator, %	Absolut risiko reduktion
PROFILE 1014	Crizotinib	Kemoterapi	IR (50,3 %)	IR (53,3 %)	IR (3 %)
ALEX	Alectinib	Crizotinib	41,4 %	50,3 %	8,9 %
ASCEND-4	Ceritinib	Kemoterapi	78,3 %	61,7 %	-16,6 %
PROFILE 1029	Crizotinib	Kemoterapi	IR (51 %)	IR (51,5 %)	IR (0,5 %)

IR: Ikke rapporteret (ingen afrapportering i fagfællebedømt publikation af den totale frekvens af grad 3-4 hændelser uanset årsag). Resultaterne vist i parentes for PROFILE 1014 og PROFILE 1029 stammer fra afrapportering på <https://clinicaltrials.gov>.

Den naive sammenstilling af frekvenserne for grad 3-4 hændelserne belyser ikke nødvendigvis om de uønskede hændelser forbundet med et lægemiddel er reversible, eller hvor håndterbare de er i klinisk praksis. Derfor har fagudvalget også foretaget en narrativ gennemgang af lægemidlernes sikkerhedsprofil og baserer primært sin vurdering herpå.

Fagudvalgets konklusion på effektmålet alvorlige uønskede hændelser grad 3-4

Fagudvalget har ikke mulighed for at vurdere de relative forskelle mellem lægemidlerne. Der eksisterer absolutte værdier for én direkte sammenligning, nemlig alectinib versus crizotinib. Her er forskellen mellem lægemidlerne større end MKRF.

Fagudvalget vurderer på baggrund af foreliggende data, at der ikke er klinisk betydende forskelle imellem lægemidlerne, hvad angår effektmålet *alvorlige uønskede hændelser grad 3-4*.

Perspektivering af effektmålet alvorlige uønskede hændelser grad 3-4

Fagudvalget vurderer, at alectinib giver ophav til færre uønskede hændelser grad 3-4 end crizotinib, hvilket er i overensstemmelse med data fra den direkte sammenligning mellem disse i ALEX studiet, hvor alectinib førte til 8,9 % færre uønskede hændelser grad 3-4 end crizotinib [36,37]. Denne forskel er større end MKRF.

På baggrund af klinisk erfaring vurderer fagudvalget, at patienterne generelt tolererer ceritinib og kemoterapi dårligere end crizotinib og alectinib. Fagudvalget har dog ikke klinisk erfaring med ceritinib i første linje.

Præsentation af resultater for livskvalitet (vigtigt)

Der foreligger ikke data for *livskvalitet*, som tillader en kvantitativ analyse. I stedet er effektmålet vurderet narrativt.

Der er identificeret publiceret data for *livskvalitet* fra PROFILE 1014, PROFILE 1029 og ASCEND-4, men ikke for ALEX. Der er væsentlig heterogenitet forbundet med resultater for, samt afrapporteringen af, livskvalitet på tværs af studierne. Dog er bl.a. EORTC QLQ-C30 anvendt for både PROFILE 1014, PROFILE 1029 og ASCEND-4. Ingen af studierne dokumenterer forbedringer på den globale livskvalitet score svarende til en 'lille ændring' for dette spørgeskema, når de observerede forbedringer i livskvalitet ved interventionen er sammenlignet med komparator.

Fagudvalgets konklusion på effektmålet livskvalitet

På baggrund af det tilgængelige datagrundlag vurderer fagudvalget, at der ikke er klinisk betydende forskelle på lægemidlerne, hvad angår effektmålet *livskvalitet*.

Præsentation af resultater for CNS-progression (vigtigt)

Der foreligger kun data for *CNS-progression* fra PROFILE 1014- og ALEX-studierne, hvorfor der ikke kan foretages en NMA for dette effektmål. Fagudvalget vurderer, at *CNS-progression*, som er et *time-to-event* mål, er relevant til at belyse det i protokollen ønskede effektmål. Fagudvalget finder, at en opgørelse af HR for *CNS-progression* er mere relevant end opgørelser over andel af patienter med *CNS-progression*.

ALEX-studiet beskriver en direkte sammenligning mellem alectinib og crizotinib:

Hos patienter med CNS-metastaser ved inklusion viste studiet en HR for *CNS-progression* på 0,40 [0,25; 0,64] til fordel for alectinib. Medianen for *CNS-progression* for denne patientgruppe var 7,4 mdr. [6,6; 9,6] for crizotinib-armen og var endnu ikke nået i alectinib-armen.

Hos patienter *uden* CNS-metastaser ved inklusion viste studiet en HR for *CNS-progression* på 0,51 [0,33; 0,80] til fordel for alectinib. Her var medianen 14,8 mdr. [10,9; 20,3] for crizotinib-armen, mens medianen ikke var nået i alectinib-armen. Der foreligger ikke data for *CNS-progression* for ceritinib.

Fagudvalgets konklusion på effektmålet *CNS-progression*

På baggrund af data fra ALEX-studiet vurderer fagudvalget, at der både er signifikante relative forskelle og en absolut forskel, som forventes at ville overstige MKRF, når medianen for alectinib nås. Derfor er der klinisk betydende forskelle mellem alectinib og crizotinib på dette effektmål.

Perspektivering af effektmålet *CNS-progression*

Der kan ikke foretages en indbyrdes rangering som inkluderer ceritinib grundet manglende data. På den baggrund finder fagudvalget, at alectinib må betragtes som værende det mest effektive lægemiddel i relation til *CNS-progression*, indtil der foreligger evidens, som viser andet.

Fagudvalget bemærker, at der ikke er dokumentation for, at ALK-TKI'er på dette effektmål har klasse-effekter.

6.2.3 Evidensens kvalitet

Der er foretaget evidensvurdering i overensstemmelse med GRADE-retningslinjer af de fire identificerede studier (se tabel Tabel 69 til Tabel 72 samt Tabel 79 til Tabel 82, i bilag 8). Evidensens kvalitet på tværs af studier og effektmål rangerer fra *meget lav* til *moderat*. For de fleste effektmål er evidensens kvalitet dog *lav*. Den samlede evidens kvalitet for alle effektmål til klinisk spørgsmål 2 er nedgraderet ét niveau yderligere end den laveste evidens kvalitet identificeret for et enkelt studie, grundet indirekthed ('indirectness'), idet flere af interventionerne for klinisk spørgsmål 2 ikke er sammenlignet direkte. Evidensens kvalitet er således *meget lav* for alle effektmål for klinisk spørgsmål 2, med undtagelse af *PFS* hvor evidensens kvalitet er *lav* (se Tabel 30).

Tabel 30: Vurdering af evidens kvalitet for studier til besvarelse af klinisk spørgsmål 2

	PROFILE 1014	ALEX	ASCEND-4	PROFILE 1029	Samlet evidens kvalitet (Klinisk spørgsmål 2)
<i>OS</i>	⊕⊕⊕○ MODERAT	⊕⊕○○ LAV	⊕⊕○○ LAV	⊕⊕○○ LAV	⊕○○○ MEGET LAV
<i>Behandlingsophør grundet uønskede hændelser</i>	⊕⊕○○ LAV	⊕⊕⊕○ MODERAT	⊕⊕⊕○ MODERAT	⊕⊕○○ LAV	⊕○○○ MEGET LAV
<i>PFS</i>	⊕⊕⊕○ MODERAT	⊕⊕⊕○ MODERAT	⊕⊕⊕○ MODERAT	⊕⊕⊕○ MODERAT	⊕⊕○○ LAV
<i>Uønskede hændelser grad 3-4</i>	⊕⊕○○ LAV	⊕⊕○○ LAV	⊕⊕○○ LAV	⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV
<i>Livskvalitet</i>	⊕⊕○○ LAV	-	⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ MEGET LAV	⊕○○○ ¹ MEGET LAV
<i>CNS-progression</i>	⊕⊕○○ LAV	⊕⊕○○ LAV	⊕○○○ MEGET LAV	-	⊕○○○ ¹ MEGET LAV

¹ Bemærk at der mangler data for effektmålet fra ét eller flere studier. Vurderingen af den samlede evidens kvalitet for disse effektmål er derfor afledt direkte fra de enkelte studier.

6.2.4 Andre overvejelser for anbefalingen vedrørende valg af lægemidler

Fagudvalget vurderer, at alectinib er det bedste behandlingsvalg for størstedelen af patienterne. Derfor anbefales alectinib til 95 % af patientpopulationen i behandlingsvejledningen (se afsnit 2, Tabel 2)

6.2.5 Øvrige forhold vedrørende behandlingen

Evidensen og fagudvalgets kliniske erfaring angående ældre patienter og patienter med PS > 1 er beskrevet samlet for alle lægemidlerne i denne behandlingsvejlednings afsnit 7.

6.2.6 Fra evidens til anbefaling

I dette afsnit bliver konklusioner og perspektiver for samtlige effektmål vurderet samlet. Fagudvalget ser først på konklusionerne for de enkelte effektmål (var der klinisk betydende forskelle på disse) og inddrager bagefter perspektivering på de enkelte effektmål, og evt. samlede perspektiver.

Fagudvalget vurderer, at der er klinisk betydende forskelle på de vurderede lægemidler til behandling af patienter med ALK-translokation. Baseret på foreliggende data finder fagudvalget, at alectinib er det mest effektive behandlingsvalg. Fagudvalget lægger vægt på, at alectinib rangerer højest på tre ud af fire vigtige effektmål, dvs. at alectinib fremstår som det bedste behandlingsvalg når der ses på effektmålene *PFS*, *CNS-progression* samt *alvorlige uønskede hændelser grad 3-4*.

Der foreligger ikke evidens for forskelle på de kritiske effektmål *OS* og *behandlingsophør grundet uønskede hændelser*, men fagudvalget vurderer, at de dokumenterede forskelle på vigtige effektmål er så væsentlige, at de nødvendiggør en prioritering mellem lægemidlerne, med alectinib som første valg. Dette bør ses i lyset af, at Medicinrådet vurderede, at alectinib havde en stor klinisk merværdi sammenlignet med crizotinib. Vurderingen var baseret på det samme datagrundlag som det, der indgår i denne behandlingsvejledning.

Fagudvalget vurderer, at crizotinib og ceritinib har sammenlignelig effekt, men at ceritinib er forbundet med mere toksicitet. Fagudvalget bemærker, at der er færre målrettede behandlingsmuligheder efter førstelinjebehandling med ceritinib versus crizotinib. Eksempelvis kan patienter behandlet med crizotinib i første linje evt. behandles med brigatinib i anden linje. Dette er ikke en mulighed for patienter, som er behandlet med ceritinib i første linje. Derfor vurderer fagudvalget, at crizotinib er et bedre valg end ceritinib for patienter, hvor alectinib ikke er en mulighed.

Den samlede vurdering af det kliniske spørgsmål er baseret på gennemgangen af de enkelte effektmål, som er opsummeret i Tabel 31.

Tablet 31: Oversigt over kliniske betydende forskelle per effektmål

Effektmål Kritisk/vigtigt	Klinisk betydende forskelle	Baseret på	Evidensens Kvalitet
<i>OS</i> (kritisk)	Ingen klinisk betydende forskelle	NMA	Meget lav
<i>Behandlingsophør grundet uønskede hændelser</i> (kritisk)	Ingen klinisk betydende forskelle	Narrativ vurdering	Meget lav
<i>PFS</i> (vigtigt)	Alectinib er bedre end crizotinib og ceritinib	NMA og absolut forskel > MKRF for sml. alectinib versus crizotinib	Lav
<i>Alvorlige uønskede hændelser grad 3-4</i> (vigtigt)	Der er klinisk betydende forskelle som rangerer lægemidlerne: 1. Alectinib 2. Crizotinib 3. Ceritinib	Absolut forskel > MKRF for sml. alectinib versus crizotinib samt narrativ gennemgang af sikkerhedsdata og klinisk vurdering	Meget lav
<i>Livskvalitet</i> (vigtig)	Ingen klinisk betydende forskelle	Manglende data	Meget lav *
<i>CNS-progression</i> (vigtig)	Alectinib er bedre end crizotinib. Ingen data for ceritinib	Direkte sml. alectinib versus crizotinib Relativ forskel statistisk signifikant, absolut forskel > MKRF	Meget lav *
Samlet	1. Alectinib 2. Crizotinib 3. Ceritinib		Meget lav

* Effektmålet er ikke afrapporteret i ét eller flere af de inkluderede studier.

6.3 Klinisk spørgsmål 3

Er der klinisk betydende forskelle på lægemidler til behandling af patienter med ikke-planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression ≥ 50 %?

6.3.1 Studie- og populationskarakteristika

Sekretariatet har ikke identificeret systematiske litteraturgennemgange, som på tilstrækkelig vis kan anvendes til at besvare klinisk spørgsmål 3. I stedet er data fra primærartikler anvendt.

Der er identificeret 2 randomiserede, kontrollerede fase-3 studier, i alt 4 udgivelser: KEYNOTE-189 og KEYNOTE-024. Derudover er et fase-2 studie identificeret, som ikke blev inkluderet i vurderingen, KEYNOTE-021G. Der foreligger samlet data fra 921 patienter.

KEYNOTE-024 undersøgte effekt og sikkerhed af pembrolizumab monoterapi sammenlignet med platinbaseret kemoterapi til behandling af metastatisk NSCLC uden ALK-translokation eller aktiverende EGFR-mutation. Alle patienter inkluderet i studiet havde PD-L1 ekspression ≥ 50 %. Studiet inkluderede både patienter med planocellulær og ikke-planocellulær NSCLC. For de relative forskelle for OS og PFS, er resultaterne opgjort for subpopulationen med ikke-planocellulær NSCLC. For de øvrige effektmål er resultaterne opgjort for ITT populationen.

KEYNOTE-189 undersøgte 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. Ca. 32 % af de inkluderede patienter havde PD-L1-ekspression ≥ 50 %. For effektmålene OS og PFS er andel af patienter i live efter 12 måneder og andel af patienter uden progression efter 12 måneder, samt de relative forskelle for OS og PFS, opgjort for subpopulationen med PD-L1 ekspression ≥ 50 %. For de øvrige effektmål, *behandlingsophør grundet uønskede hændelser, alvorlige uønskede hændelser* samt median OS og median PFS, er resultaterne opgjort for ITT populationen.

Ekskluderede studier

KEYNOTE-021G undersøgte effekt og sikkerhed af pembrolizumab i kombination med platinbaseret kemoterapi sammenlignet med platinbaseret kemoterapi til behandling af lokalt fremskreden eller metastatisk ikke-planocellulær NSCLC uden ALK-translokation eller aktiverende EGFR-mutation. Fagudvalget har vurderet, at det ikke er relevant at inkludere data for KEYNOTE-021G, da PFS og OS data ikke var opgjort for subpopulationer afhængigt af PD-L1 ekspression, men kun rapporteret for den samlede population. Fagudvalget valgte udelukkende at sammenligne lægemidlerne på baggrund af fase-3-studierne, da disse var tilgængelige.

Tabel 32: Studier anvendt til besvarelse af klinisk spørgsmål 3

Studie ID	Intervention, n patienter	Komparator, n patienter	Opfølgning (median mdr.)	Afreporterede effektmål	Kilder
KEYNOTE-024	Pembrolizumab (n=154)	Kemoterapi (n=151)	11,2	OS, behandlingsophør grundet uønskede hændelser, PFS, alvorlige uønskede hændelser, livskvalitet	[41-43]
KEYNOTE-189	Pembrolizumab + kemoterapi (n=410)	Kemoterapi (n=206)	10,5	OS, behandlingsophør grundet uønskede hændelser, PFS, alvorlige uønskede hændelser, livskvalitet	[44,45]

Der foreligger ikke studier, der direkte sammenligner de relevante interventioner.

Fagudvalget vurderer, at det ikke er forsvarligt at foretage en formel statistisk analyse af resultaterne, da populationerne i de relevante studier er for forskellige. I KEYNOTE-189 indgik patienter uafhængigt af PD-L1-ekspression og i KEYNOTE-024 var der inkluderet patienter med både planocellulær og ikke-planocellulær NSCLC. Fagudvalget udarbejder derfor en naiv sammenstilling. Udvalgte karakteristika for patientpopulationerne i de to studier er præsenteret i Tabel 33, for detaljerede karakteristika, se Tabel 55 i bilag.

Tabel 33: Oversigt over populationskarakteristika i anvendte studier

	KEYNOTE-024		KEYNOTE-189	
	Pembrolizumab (n=154)	Kemoterapi (n=151)	Pembrolizumab + kemoterapi (n=410)	Kemoterapi (n=206)
Alder (median)	64,5	66,0	65,0	63,5
Kvinder/Mænd (%)	40,3/59,7	37,1/62,9	38/62	47,1/52,9
ECOG Performance Status 0/1 (%)	35,1/64,3	35,1/64,9	45,4/53,9	38,8/60,7
PD-L1 (%)				
<1 %	0	0	31,0	30,6
1-49 %	0	0	32,2	28,2
≥50 %	100	100	32,2	34,0
Ikke-planocellulære / planocellulære (%)	81,2 / 18,8	82,1 / 17,9	100 / 0	100 / 0

6.3.2 Resultater per effektmål

Præsentation af resultaterne for klinisk spørgsmål 3 er samlet i Tabel 34.

Fagudvalgets vurdering af effektmålet OS (kritisk)

For dette effektmål er de relative værdier for OS opgjort for den relevante population. Fagudvalget har foretaget en naiv sammenstilling af de relative forskelle, og fundet at konfidensintervallerne for HR er overlappende.

Median *OS*, samt overlevelsesraterne efter 12-måneder, er opgjort for ITT populationen i KEYNOTE-024, dvs. for patienter med både planocellulær og ikke-planocellulær NSCLC. I KEYNOTE-189 er median *OS* opgjort for ITT populationen, dvs. for patienter uafhængigt af PD-L1 ekspression. Median *OS* blev ikke nået for pembrolizumab i kombination med kemoterapi i KEYNOTE-189 hos subpopulationen med PD-L1 ekspression ≥ 50 %. Fagudvalget har derfor vurderet overlevelsesraterne efter 12-måneder, som var henholdsvis 70,3 % for pembrolizumab som monoterapi og 73 % for pembrolizumab kombinationen.

Fagudvalget vurderer på baggrund af disse data, at både pembrolizumab som monoterapi og pembrolizumab i kombination med kemoterapi giver en forbedring af *OS* for denne patientgruppe sammenlignet med kemoterapi alene.

Fagudvalget vurderer, at der for effektmålet *OS*, ikke er klinisk betydende forskelle mellem de to interventioner

Fagudvalgets vurdering af effektmålet behandlingsophør grundet uønskede hændelser (kritisk)

For dette effektmål er resultaterne opgjort for ITT populationen, dvs. for patienter med både planocellulær og ikke-planocellulær NSCLC i KEYNOTE-024 og for patienter uafhængigt af PD-L1 ekspression i KEYNOTE-189. Fagudvalget vurderer, at disse forhold ikke vil have indflydelse på, om en patient oplever uønskede hændelser, hvorfor disse data er acceptable.

Der er ingen forskel i frekvensen af *behandlingsophør grundet uønskede hændelser* for kemoterapi-armene i de to studier. Andelen af patienter som stoppede med behandling var 7,1 % for patienter i pembrolizumab monoterapigruppen, og 20,2 % for patienter som fik kombinationsbehandling.

Det er biologisk plausibelt, at der vil optræde flere uønskede hændelser ved kombinationsbehandlingen end ved behandling med pembrolizumab monoterapi.

På baggrund af data og biologisk plausibilitet, vurderer fagudvalget, at der for effektmålet *behandlingsophør grundet uønskede hændelser*, er en klinisk betydende forskel til fordel for pembrolizumab monoterapi.

Fagudvalgets vurdering af effektmålet PFS (vigtigt)

For dette effektmål er de relative værdier opgjort for den relevante population. For median *PFS* samt raterne for *PFS* efter 12-måneder, er data opgjort for ITT populationen i KEYNOTE-024, dvs. for patienter med både planocellulær og ikke-planocellulær NSCLC. I KEYNOTE-189 er median *PFS* opgjort for ITT populationen, dvs. for patienter uafhængigt af PD-L1 ekspression. Fagudvalget har foretaget en naiv sammenstilling af de relative forskelle og fundet, at konfidensintervallerne for HR er overlappende. Dermed vurderer fagudvalget, at både pembrolizumab monoterapi og pembrolizumab i kombination med kemoterapi giver en forbedring af *PFS* for denne patientgruppe i forhold til kemoterapi.

Fagudvalget vurderer, at der for effektmålet *PFS* ikke er klinisk betydende forskelle mellem de to interventioner.

Fagudvalgets vurdering af effektmålet alvorlige uønskede hændelser (vigtigt)

For dette effektmål er der kun opgjort resultater for ITT-populationen, dvs. for patienter med både planocellulær og ikke-planocellulær NSCLC i KEYNOTE-024 og for patienter uafhængigt af PD-L1 ekspression i KEYNOTE-189. Fagudvalget vurderer, at disse forhold ikke vil have indflydelse på, om en patient oplever uønskede hændelser, hvorfor disse data er acceptable. I pembrolizumab monoterapi gruppen

oplevede 26,6 % af patienterne en alvorlig uønsket hændelse, hvorimod 67,2 % af patienter som modtog pembrolizumab i kombination med kemoterapi oplevede en alvorlig uønsket hændelse. Fagudvalget bemærker, at der på dette effektmål er forskelle på kemoterapi komparator i de to studier. Således oplevede henholdsvis 53,3 % og 65,8 % af patienterne i KEYNOTE-024 og KEYNOTE-189 kemoterapigruppen en alvorlig uønsket hændelse. Uanset denne forskel mellem studierne mener fagudvalget, at forskellen mellem patienter, som oplever uønskede hændelser under pembrolizumab monoterapi og kombinationsbehandling, er klinisk betydende.

Det er biologisk plausibelt, at der vil optræde flere alvorlige uønskede hændelser ved kombinationsbehandlingen end behandling med pembrolizumab monoterapi.

På baggrund af data og biologisk plausibilitet vurderer fagudvalget, at forskellen mellem pembrolizumab monoterapi og kombinationsterapi, er større end den fastsatte MKRF, således er pembrolizumab monoterapi bedre end pembrolizumab kombinationsterapi for effektmålet *alvorlige uønskede hændelser*.

Vurdering af effektmålet livskvalitet (vigtigt)

For dette effektmål er data rapporteret for ITT populationerne, dvs. for patienter med både planocellulær og ikke-planocellulær NSCLC i KEYNOTE-024 og for patienter uafhængigt af PD-L1 ekspression i KEYNOTE-189. Fagudvalget vurderer, at disse forhold ikke har indflydelse på livskvalitet, hvorfor disse data er acceptable.

Der er ikke indleveret data på relative forskelle på dette effektmål. Data er opgjort som ændring fra baseline til uge 15 (KEYNOTE024) og som ændring fra baseline til uge 12 (KEYNOTE-189).

I KEYNOTE-189 var den absolutte forskel mellem grupperne 3,58 til fordel for pembrolizumab kombinationsterapi. I KEYNOTE-024 var den absolutte forskel 7,8 til fordel for pembrolizumab monoterapi. Fagudvalget vurderer, at der ikke i nogen af studierne er forskel mellem grupperne, som er større end den angivne MKRF. På baggrund af data vurderer fagudvalget, at der ikke er klinisk betydende forskelle mellem interventionerne, på dette effektmål.

6.3.3 Evidensens kvalitet

Data for GRADE-kriterierne er ikke vurderet systematisk. Det skyldes, at der er tale om en narrativ samstilling af data fra forskellige studier. Derfor er evidensen iht. GRADE som udgangspunkt af lav kvalitet. Der er som minimum basis for at nedgradere til meget lav kvalitet på grund af indirekthed ('indirectness'). Der er foretaget Risk-of-bias vurderinger af KEYNOTE-24 og KEYNOTE 189 (henholdsvis Tabel 84 og Tabel 86 i bilag 9).

6.3.4 Andre overvejelser for anbefalingen vedrørende valg af lægemidler

Fagudvalget har ikke andre overvejelser for dette kliniske spørgsmål.

6.3.5 Øvrige forhold vedrørende behandlingen

Evidens og fagudvalgets kliniske erfaring angående ældre patienter og patienter med PS > 1 er beskrevet samlet for alle lægemidlerne i denne behandlingsvejlednings afsnit 7.

6.3.6 Fra evidens til anbefaling

Fagudvalget vurderer, at der er klinisk betydende forskelle på de vurderede lægemidler til behandling af patienter med ikke-plano-cellulær NSCLC og PD-L1-ekspression $\geq 50\%$. Baseret på foreliggende data finder fagudvalget, at pembrolizumab monoterapi er forbundet med færre *alvorlige uønskede hændelser* og færre *behandlingsophør grundet uønskede hændelser*. Der er ikke dokumenteret bedre effekt på OS eller PFS ved kombinationsbehandlingen. Fagudvalget vurderer, at i fravær af sådanne fund er pembrolizumab monoterapi at foretrække fremfor pembrolizumab i kombination med kemoterapi. Det er biologisk plausibelt, at patienterne tolererer monoterapi bedre.

Tabel 34: Oversigt over resultater per effektmål anvendt til besvarelse af klinisk spørgsmål 3

Effektmål Kritisk/Vigtigt	KEYNOTE-024		KEYNOTE-189		Konklusion vedr. klinisk betydende forskelle
	Pembrolizumab monoterapi	Kemoterapi	Pembrolizumab + kemoterapi	Kemoterapi	
<i>OS</i> ³ Kritisk	HR 0,58 [0,41; 0,83]		HR 0,42 [0,26; 0,68]		Ingen klinisk betydende forskelle
	Median 30 måneder [18,3; NR] 70,3 %	Median 14,2 måneder [9,8; 19,0] 54,8 %	Median ikke nået 73 %	Median 11,3 måneder [8,7; 15,1] 48,1 %	
<i>Behandlingsophør grundet uønskede hændelser</i> Kritisk ^{1,2}	13,6 %	10,7 %	20,2 % ⁴	10,4 %	Pembrolizumab monoterapi er bedre
<i>PFS</i> ³ Vigtig	HR 0,55 [0,39; 0,76]		HR 0,36 [0,25; 0,52]		Ingen klinisk betydende forskelle
	Median 10,3 måneder [6,7; NR] NA	Median 6,0 måneder [4,2; 6,2] NA	Median 8,8 måneder [7,6; 9,2] 34,1 %	Median 4,9 måneder [4,7; 5,5] 17,3 %	
<i>Alvorlige uønskede hændelser</i> Vigtig ^{1,2}	31,2 %	53,3 %	67,2 %	65,8 %	Pembrolizumab monoterapi er bedre
<i>Livskvalitet</i> Vigtig	-	-	-	-	Kan ikke vurderes
Samlet vurdering					Pembrolizumab monoterapi er bedre

¹Opgjort for ITT populationen, dvs. for patienter med både planocellulær og ikke-planocellulær NSCLC i KEYNOTE-024. ²Opgjort for ITT populationen, dvs. for patienter uafhængigt af PD-L1 status i KEYNOTE-189. ³HR og 12-månedersrate i KEYNOTE-189 opgjort for ikke-planocellulære NSCLC med PD-L1 >50%, øvrige data opgjort for ITT. ⁴Andelen af patienter som ophørte med pembrolizumab + kemoterapi som følge af en uønsket hændelse var 27,7 %, hvorimod 20,2 % ophørte med pembrolizumab. NR: Estimatet er ikke opnået ved seneste tilgængelige opfølgning ('not reached')

6.4 Klinisk spørgsmål 4

*Er der klinisk betydende forskelle på lægemidler til behandling af patienter med **planocellulær NSCLC** og **PD-L1-ekspression ≥ 50 %**?*

6.4.1 Studie- og populationskarakteristika

Der er ikke identificeret systematiske litteraturgennemgange, som på tilstrækkelig vis kan anvendes til at besvare klinisk spørgsmål 4. I stedet er data fra primærartikler anvendt.

Der er identificeret 2 randomiserede, kontrollerede fase-3 studier, i alt 4 udgivelser: KEYNOTE-407 og KEYNOTE-024 (se Tabel 35). Der foreligger samlet data fra 864 patienter.

KEYNOTE-024 undersøgte effekt og sikkerhed af pembrolizumab monoterapi sammenlignet med platinbaseret kemoterapi til behandling af metastatisk NSCLC uden ALK translokation eller aktiverende EGFR-mutation. Alle patienter inkluderet i studiet havde PD-L1 ekspression ≥ 50 %. Studiet inkluderede både patienter med planocellulær og ikke-planocellulær NSCLC. For de relative forskelle for *OS* og *PFS*, er resultaterne opgjort for subpopulationen med ikke-planocellulær NSCLC. For de øvrige effektmål er resultaterne opgjort for ITT populationen.

KEYNOTE-407 undersøgte effekt og sikkerhed af pembrolizumab i kombination med platinbaseret kemoterapi sammenlignet med platinbaseret kemoterapi til behandling af metastatisk planocellulær NSCLC uden ALK-translokation eller aktiverende EGFR-mutation. Ca. 26 % af de inkluderede patienter havde PD-L1-ekspression ≥ 50 %. For effektmålene *OS* og *PFS* er andel af patienter i live efter 12-måneder og median *PFS*, samt de relative forskelle for *OS* og *PFS*, opgjort for subpopulationen med PD-L1 ekspression ≥ 50 %. For de øvrige effektmål, *behandlingsophør grundet uønskede hændelser, alvorlige uønskede hændelser og livskvalitet*, samt for median *OS*, er resultaterne opgjort for ITT populationen.

Tabel 35: Studier anvendt til besvarelse af klinisk spørgsmål 4

Studie ID	Intervention, n patienter	Komparator, n patienter	Opfølgning (median mdr.)	Afrapporterede effektmål	Kilder
KEYNOTE-024	Pembrolizumab (n=154)	Kemoterapi (n=151)	11,2	<i>OS, behandlingsophør grundet uønskede hændelser, PFS, alvorlige uønskede hændelser, livskvalitet</i>	[41–43]
KEYNOTE-407	Pembrolizumab + kemoterapi (n=278)	Kemoterapi (n=281)	7,8	<i>OS, behandlingsophør grundet uønskede hændelser, PFS, alvorlige uønskede hændelser, livskvalitet</i>	[46,47]

Der foreligger ikke studier, der direkte sammenligner de relevante interventioner.

Fagudvalget vurderer, at det ikke er forsvarligt at foretage en formel statistisk analyse af resultaterne, da populationerne i de relevante studier er for forskellige. I KEYNOTE-407 indgik patienter uafhængigt af PD-L1-ekspression og i KEYNOTE-024 var der inkluderet patienter med både planocellulær og ikke-planocellulær NSCLC. Desuden er der betragtelige forskelle på kemoterapi-armene i de to studier. Fagudvalget udarbejdede derfor en naiv sammenstilling. Detaljerede karakteristika for patientpopulationerne i de to studier er præsenteret i Tabel 36, for detaljerede karakteristika se Tabel 55 i bilag 5.

Tabel 36: Oversigt over populationskarakteristika i anvendte studier

	KEYNOTE-024		KEYNOTE-407	
	Pembrolizumab (n=154)	Kemoterapi (n=151)	Pembrolizumab + kemoterapi (n=278)	Kemoterapi (n=281)
Alder (median)	64,5	66,0	65,0	65,0
Kvinder/Mænd (%)	40,3/59,7	37,1/62,9	20,9 / 79,1	16,4 / 83,6
ECOG Performance Status 0/1 (%)	35,1/64,3	35,1/64,9	26,3 / 73,7	32,0 / 38,0
PD-L1 (%)				
<1 %	0	0	34,2	35,2
1-49 %	0	0	37,1	37,0
≥50 %	100	100	26,3	26,0
Ikke-planocellulære / planocellulære (%)	81,2 / 18,8	82,1 / 17,9	97,8*	97,5*

*Patienter, hvis tumorer var karakteriseret ved blandet histologi, kunne deltage, hvis der var en planocellulær komponent.

6.4.2 Resultater, samlet for effektmål

Resultaterne for klinisk spørgsmål 4 er samlet i Tabel 37.

Fagudvalgets vurdering af effektmålet OS (kritisk)

For dette effektmål er de relative værdier for OS opgjort for den relevante population. Fagudvalget har foretaget en naiv sammenstilling af de relative forskelle, og fundet at konfidensintervallerne for HR er overlappende. Median OS samt overlevelsesseraterne efter 12-måneder er opgjort for ITT populationen i KEYNOTE-024, dvs. for patienter med både planocellulær og ikke-planocellulær NSCLC. I KEYNOTE-407 er median OS opgjort for ITT populationen, dvs. for patienter uafhængigt af PD-L1 ekspression.

Fagudvalget vurderer på baggrund af disse data, at både pembrolizumab som monoterapi og pembrolizumab i kombination med kemoterapi giver en forbedring af OS for denne patientgruppe sammenlignet med kemoterapi alene.

Fagudvalget vurderer, at der for effektmålet OS, ikke er klinisk betydende forskelle mellem de to interventioner.

Fagudvalgets vurdering af effektmålet behandlingsophør grundet uønskede hændelser (kritisk)

For dette effektmål er resultaterne opgjort for ITT populationen, dvs. for patienter med både planocellulær og ikke-planocellulær NSCLC i KEYNOTE-024 og for patienter uafhængigt af PD-L1 ekspression i KEYNOTE-407. Fagudvalget vurderer, at disse forhold ikke vil have indflydelse på, om en patient oplever uønskede hændelser, hvorfor disse data er acceptable.

Andelen af patienter som stoppede med behandling var 13,6 %, for patienter i pembrolizumab monoterapigruppen og 13,3 % for patienter som fik kombinationsbehandling.

Det er biologisk plausibelt, at der vil optræde flere uønskede hændelser ved kombinationsbehandlingen end behandling med pembrolizumab monoterapi.

På baggrund af data og biologisk plausibilitet, vurderer fagudvalget, at der for effektmålet *behandlingsophør grundet uønskede hændelser*, ikke er en klinisk betydende forskel mellem de to interventioner.

Fagudvalgets vurdering af effektmålet PFS (vigtigt)

For dette effektmål er de relative værdier opgjort for den relevante population. For median *PFS* er data opgjort for ITT populationen i KEYNOTE-024, dvs. for patienter med både planocellulær og ikke-planocellulær NSCLC. I KEYNOTE-407 er median *PFS* opgjort for den relevante population. Fagudvalget har foretaget en naiv sammenstilling af de relative forskelle, og fundet at konfidensintervallerne for HR er overlappende. Dermed vurderer fagudvalget, at både pembrolizumab monoterapi og pembrolizumab i kombination med kemoterapi giver en forbedring af *PFS* for denne patientgruppe i forhold til kemoterapi.

Fagudvalget vurderer at der for effektmålet *PFS* ikke er klinisk betydende forskelle mellem de to interventioner.

Fagudvalgets vurdering af effektmålet alvorlige uønskede hændelser (vigtigt)

For dette effektmål er der kun opgjort resultater for ITT-populationen, dvs. for patienter med både planocellulær og ikke-planocellulær NSCLC i KEYNOTE-024 og for patienter uafhængigt af PD-L1 ekspresion i KEYNOTE-407. Fagudvalget vurderer, at disse forhold ikke vil have indflydelse på, om en patient oplever uønskede hændelser, hvorfor disse data er acceptable.

I pembrolizumab monoterapi gruppen oplevede 31,2 % af patienterne en alvorlig uønsket hændelse, hvorimod 69,8 % af patienter som modtog pembrolizumab i kombination med kemoterapi oplevede en alvorlig uønsket hændelse. Fagudvalget bemærker, at der er på dette effektmål er forskelle på kemoterapi komparator i de to studier. Således oplevede henholdsvis 53,3 % og 68,2 % af patienterne i KEYNOTE-024 og KEYNOTE-407 kemoterapigruppen en alvorlig uønsket hændelse. Uanset denne forskel mellem studierne mener fagudvalget, at forskellen mellem patienter, som oplever uønskede hændelser under pembrolizumab monoterapi og kombinationsbehandling, er klinisk betydende.

Det er biologisk plausibelt, at der vil optræde flere alvorlige uønskede hændelser ved kombinationsbehandlingen end ved behandling med pembrolizumab monoterapi.

Fagudvalget vurderer, at forskellen mellem pembrolizumab monoterapi og kombinationsterapi, er større end den fastsatte MKRF, således er pembrolizumab monoterapi bedre end pembrolizumab kombinationsterapi for effektmålet *alvorlige uønskede hændelser*.

Vurdering af effektmålet livskvalitet (vigtigt)

For dette effektmål er data rapporteret for ITT populationerne, dvs. for patienter med både planocellulær og ikke-planocellulær NSCLC i KEYNOTE-024 og for patienter uafhængigt af PD-L1 ekspresion i KEYNOTE-407. Fagudvalget vurderer ikke, at disse forhold vil have indflydelse på livskvalitet, hvorfor disse data er acceptable. Data er opgjort som ændring fra baseline til uge 18 (KEYNOTE-407) og ændring fra baseline til uge 15 (KEYNOTE-024).

Der er ikke indleveret data på relative forskelle for dette effektmål. I KEYNOTE-407 var den absolutte forskel mellem grupperne 4,85 til fordel for kombinationsbehandlingen. I KEYNOTE-024 var den absolutte forskel 7,8 til fordel for pembrolizumab monoterapi.

Fagudvalget vurderer, at der for effektmålet *livskvalitet* ikke er klinisk betydende forskelle mellem de to interventioner.

6.4.3 Evidensens kvalitet

Data for GRADE-kriterierne er ikke vurderet systematisk. Det skyldes, at der er tale om en narrativ samstilling af data fra forskellige studier. Derfor er evidensen iht. GRADE som udgangspunkt af lav kvalitet. Der er som minimum basis for at nedgradere til meget lav kvalitet på grund af indirekthed ('indirectness'). Der er foretaget Risk-of-bias vurderinger af KEYNOTE-24 og KEYNOTE-407 (henholdsvis Tabel 84 og Tabel 85, i bilag 9)

6.4.4 Andre overvejelser for anbefalingen vedrørende valg af lægemidler

Fagudvalget har ikke andre overvejelser for dette kliniske spørgsmål.

6.4.5 Øvrige forhold vedrørende behandlingen

Evidens og fagudvalgets kliniske erfaring angående ældre patienter og patienter med PS > 1 er beskrevet samlet for alle lægemidlerne i denne behandlingsvejlednings afsnit 7.

6.4.6 Fra evidens til anbefaling

Fagudvalget vurderer, at der er klinisk betydende forskelle på de vurderede lægemidler til behandling af patienter med planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression $\geq 50\%$. Baseret på foreliggende data finder fagudvalget, at pembrolizumab monoterapi er forbundet med færre *alvorlige uønskede hændelser*. Der er ikke dokumenteret bedre effekt på OS eller PFS ved kombinationsbehandlingen. Fagudvalget vurderer, at i fravær af sådan evidens er pembrolizumab monoterapi at foretrække fremfor pembrolizumab i kombination med kemoterapi. Det er biologisk plausibelt, at patienterne tolererer monoterapi bedre.

Tabel 37: Oversigt over resultater per effektmål anvendt til besvarelse af klinisk spørgsmål 4

Effektmål Kritisk/Vigtigt	KEYNOTE-024		KEYNOTE-407		Konklusion vedr. klinisk relevant forskel
	Pembrolizumab monoterapi	Kemoterapi	Pembrolizumab + kemoterapi	Kemoterapi	
<i>OS</i> ³ Kritisk	HR 0,73 [0,38;0,1,39]		HR 0,64 [0,37;1,10]		Ingen klinisk betydende forskel
	Median 30 måneder [18,3; NR] 70,3 % ¹	Median 14,2 måneder [9,8; 19,0] 54,8 %	15,9 måneder [13,2; NR] 63,4 %	11,3 måneder [9,5; 14,8] 51,0 %	
<i>Behandlingsophør grundet uønskede hændelser</i> Kritisk ^{1,2}	13,6 %	10,7 %	13,3 %	6,4 %	Ingen klinisk betydende forskel
<i>PFS</i> ³ Vigtig	HR 0,35 [0,17; 0,71]		HR 0,37 [0,24; 0,58]		Ingen klinisk betydende forskel
	Median 10,3 måneder [6,7; NR]	Median 6,0 måneder [4,2; 6,2]	Median 8 måneder	Median 4,2 måneder	
<i>Alvorlige uønskede hændelser</i> Vigtig ^{1,2}	31,2 %	53,3 %	69,8 %	68,2 %	Pembrolizumab monoterapi er bedre
<i>Livskvalitet</i> Vigtig	-	-	-	-	Ingen klinisk betydende forskel
Samlet vurdering					Pembrolizumab monoterapi er bedre

¹Opgjort for ITT populationen, dvs. for patienter med både planocellulær og ikke-planocellulær NSCLC i KEYNOTE-024. ²Opgjort for ITT populationen, dvs. for patienter uafhængigt af PD-L1 status i KEYNOTE-407. ³HR samt 12-månedersrate og median PFS i KEYNOTE-407 opgjort for planocellulære NSCLC med PD-L1 >50%, øvrige data opgjort for ITT. NR: Estimatet er ikke opnået ved seneste tilgængelige opfølgning ('not reached')

6.5 Klinisk spørgsmål 5

*Er der klinisk betydende forskelle på lægemidler til behandling af patienter med **ikke-planocellulær NSCLC** og **PD-L1-ekspression ≥ 1 % og < 50 %**?*

6.5.1 Studie- og populationskarakteristika

Sekretariatet har ikke identificeret systematiske litteraturgennemgange, som på tilstrækkelig vis kan anvendes til at besvare klinisk spørgsmål 5. I stedet er data fra primærartikler anvendt.

Der foreligger et enkelt fase-3 studie, KEYNOTE-189, hvor de to interventioner er direkte sammenlignet. Det kliniske studie og patient karakteristika er beskrevet under klinisk spørgsmål 3, afsnit 6.3.1. Ca. 31 % af de inkluderede patienter havde PD-L1-ekspression ≥ 1 % og < 50 %. For effektmålene OS og PFS er andel af patienter i live efter 12 måneder og andelen af patienter uden progression efter 12 måneder, samt de relative forskelle for OS og PFS, opgjort for subpopulationen med PD-L1-ekspression ≥ 1 % og < 50 %. For de øvrige effektmål, samt for median PFS, er resultaterne opgjort for ITT populationen, dvs., for alle patienter uanset PD-L1-ekspression.

6.5.2 Resultater per effektmål

Resultaterne for klinisk spørgsmål 5 er samlet i Tabel 38.

Fagudvalgets vurdering af effektmålet OS (kritisk)

Medianen for OS blev ikke nået i KEYNOTE-189. For den relative forskel er opgjort en HR på 0,55 [0,34;0,90].

Andelen af patienter i live efter 12 måneder var 50,9 % i kemoterapi-armen og 71,5 % i pembrolizumab + kemoterapi-armen, dermed er ARR på 20,6 % til fordel for pembrolizumab + kemoterapi.

Fagudvalget vurderer, at de relative forskelle er signifikante og de absolutte forskelle er større end de angivne MKRF. Samlet vurderer fagudvalget, at der er klinisk betydende forskelle i favør af pembrolizumab i kombination med kemoterapi for effektmålet OS.

Fagudvalgets vurdering af effektmålet behandlingsophør grundet uønskede hændelser (kritisk)

For dette effektmål er resultaterne opgjort for ITT populationen, dvs. for alle patienter uanset PD-L1-ekspression. Fagudvalget vurderer ikke, at dette vil have indflydelse på, om en patient oplever behandlingsophør, hvorfor disse data er acceptable.

Den relative risiko for behandlingsophør grundet uønskede hændelser er 1,86 [1,30;2,70].

For de absolutte forskelle gælder det, at 27,7 % af patienterne ophørte med pembrolizumab + kemoterapi som følge af en uønsket hændelse, og 14,9 % af patienterne ophørte med kemoterapi som følge af en uønsket hændelse. Den absolutte effektforskel er dermed på 12,8 %, hvilket er større end MKRF.

Fagudvalget vurderer, at de relative forskelle er signifikante og de absolutte forskelle er større end de angivne MKRF. Samlet vurderer fagudvalget, at der er klinisk betydende forskelle i favør af kemoterapi for effektmålet *behandlingsophør grundet uønskede hændelser*.

Fagudvalgets vurdering af effektmålet PFS (vigtigt)

Den relative forskel er for PFS HR på 0,55 [0,37;0,81].

For den absolutte forskel, var median *PFS* 8,8 måneder for patienter som fik pembrolizumab i kombination med kemoterapi og 4,9 måneder for patienter som fik kemoterapi, svarende til en forskel på 3,9 måneder til fordel for kombinationsterapi. Andelen af patienter uden progression efter 12 måneder var 17,3 % i kemoterapi-armen og 34,1 % i pembrolizumab + kemoterapi-armen, dermed er ARR på 16,8 % til fordel for pembrolizumab + kemoterapi. Median *PFS* og andelen af patienter uden progression efter 12 måneder, er dog opgjort for ITT populationen, dvs. for alle patienter uanset PD-L1 ekspression.

Fagudvalget vurderer, at de relative forskelle er signifikante. For de absolutte værdier foreligger kun data for ITT populationen, som indikerer en fordel af pembrolizumab kombinationsbehandling sammenlignet med kemoterapi. Samlet vurderer fagudvalget, at der er klinisk betydende forskelle til fordel for kombinationsbehandlingen, hvad angår effektmålet *PFS*.

Fagudvalgets vurdering af effektmålet alvorlige uønskede hændelser (vigtigt)

For dette effektmål er resultaterne opgjort for ITT populationen, dvs. for alle patienter uanset PD-L1-ekspression. Fagudvalget vurderer, at dette ikke har indflydelse på, om en patient oplever uønskede hændelser, hvorfor disse data er acceptable.

RR for *alvorlige uønskede hændelser* er 1,02 [0,91;1,16].

67,2 % af patienterne behandlet med pembrolizumab i kombination med kemoterapi, og 65,8 % af patienterne behandlet med kemoterapi, oplevede en alvorlig uønsket hændelse. Dette giver en absolut forskel på 1,4 % til fordel for kombinationsbehandlingen. Dette er lavere end MKRF.

Fagudvalget vurderer, at der ikke er klinisk betydende forskelle på pembrolizumab i kombination med kemoterapi og kemoterapi, for effektmålet *alvorlige uønskede hændelser*.

Vurdering af effektmålet livskvalitet (vigtigt)

For dette effektmål er data rapporteret for ITT populationerne, dvs. for patienter uafhængigt af PD-L1 ekspression. Fagudvalget vurderer, at dette ikke har indflydelse på livskvalitet, hvorfor disse data er acceptable.

Data er opgjort som ændring fra baseline til uge 12 (KEYNOTE-189). Der er ikke indleveret data på relative forskelle på dette effektmål.

I KEYNOTE-189 var den absolutte forskel mellem grupperne 3,58 [-0,05;7,22] til fordel for pembrolizumab kombinationsterapi, hvilket er mindre end den angivne MKRF. På baggrund af data vurderer fagudvalget, at der ikke er klinisk betydende forskelle mellem interventionerne på dette effektmål.

6.5.3 Evidensens kvalitet

Der er foretaget evidensvurdering i overensstemmelse med GRADE-retningslinjer af det identificerede studie (se Tabel 74 i bilag 8 samt Tabel 86 i bilag 9). Evidensens kvalitet for klinisk spørgsmål 5 er samlet lav. Begge kritiske effektmål er vurderet som havende lav evidens kvalitet. Der er nedgraderet for inkonsistens ('inconsistency'), da komparative analyser er udført på baggrund af ét studie, for imprecision

('imprecision'), ved effektmålene *OS* og *PFS*, og for indirekthed ('indirectness'), ved effektmålene *behandlingsophør grundet uønskede hændelser* og *uønskede hændelser*.

6.5.4 Andre overvejelser for anbefalingen vedrørende valg af lægemidler

Fagudvalget har ikke andre overvejelser for dette kliniske spørgsmål.

6.5.5 Øvrige forhold vedrørende behandlingen

Evidens og fagudvalgets kliniske erfaring angående ældre patienter og patienter med $PS > 1$ er beskrevet samlet for alle lægemidlerne i denne behandlingsvejledning i afsnit 7.

6.5.6 Fra evidens til anbefaling

Fagudvalget vurderer, at der er klinisk betydende forskelle på de vurderede lægemidler til behandling af patienter med ikke-planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression $\geq 1\%$ og $< 50\%$, hvor kombinationsbehandling af pembrolizumab og kemoterapi er bedre end kemoterapi alene. Kombinationsbehandlingen er forbundet med en bedre effekt på det kritiske effektmål *OS* og *PFS*, om end data for de absolutte værdier er baseret på ITT populationen. Dog var kombinationsterapi forbundet med hyppigere *behandlingsophør grundet uønskede hændelser*. Det er biologisk plausibilitet, at der er en negativ værdi på dette effektmål ved kombination af to behandlinger. Fagudvalget vurderer, at dette til dels skyldes at patienter bliver behandlet i længere tid med kombinationsbehandling, hvilket er til fordel for patienterne. Fagudvalget vægter desuden, at der ikke var en forskel på *alvorlige uønskede hændelser*.

Tabel 38: Oversigt over resultater per effektmål anvendt til besvarelse af klinisk spørgsmål 5

Effektmål Kritisk/Vigtig	Relativ risiko	Absolut risiko reduktion	Mindste klinisk relevante forskel	Konklusion vedr. klinisk betydende forskelle
<i>OS</i> Kritisk	HR 0,55 [0,34; 0,90]	Median ikke nået	Forskel i median OS: 3 måneder	Pembrolizumab kombination er bedre
		ARR 20,6 % og NA	Forskel i andel af patienter i live efter 12 og 18 måneder: 5 % ARR	
<i>Behandlingsophør grundet uønskede hændelser</i> Kritisk ¹	RR 1,86 [1,30; 2,70]	ARR 12,8 % [5,92; 19,13]	5 % ARR	Kemoterapi er bedre
<i>PFS</i> Vigtig	HR 0,55 [0,37; 0,81]	Median 3,9 måned ¹	Forskel i median PFS på 3 måneder	Pembrolizumab kombination er bedre
		ARR 16,8 % ¹ og NA	Forskel i andel af patienter som har PFS efter 12 og 18 måneder: 5 % ARR	
<i>Alvorlige uønskede hændelser</i> Vigtig ¹	RR 1,02 [0,91; 1,16]	1,4 % [-6,4; 9,43]	5 % ARR	Ingen kliniske betydende forskel
			Kvalitativ sammenligning af hændelsestyper	
<i>Livskvalitet</i> Vigtig ¹	-	-	Klinisk betydende ændring på valideret skema	Kan ikke vurderes
Samlet vurdering				Pembrolizumab kombination er bedre

¹Opgjort for ITT populationen, dvs. for alle patienter uanset PD-L1 ekspression. NA: Data var ikke tilgængeligt ("Not available").

6.6 Klinisk spørgsmål 6

*Er der klinisk betydende forskelle på lægemidler til behandling af patienter med **planocellulær NSCLC** og **PD-L1-ekspression ≥ 1 % og < 50 %**?*

6.6.1 Studie- og populationskarakteristika

Sekretariatet har ikke identificeret systematiske litteraturgennemgange, som på tilstrækkelig vis kan anvendes til at besvare klinisk spørgsmål 6. I stedet er data fra primærartikler anvendt.

Der foreligger et enkelt fase-3 studie, KEYNOTE-407 [46], hvor de to interventioner er direkte sammenlignet. Ca. 37 % af de inkluderede patienter havde PD-L1-ekspression ≥ 1 % og < 50 %. For effektmålene, *behandlingsophør grundet uønskede hændelser, alvorlige uønskede hændelser* og *livskvalitet*, er resultaterne opgjort for ITT populationen, dvs. for alle patienter uanset PD-L1 ekspression.

6.6.2 Resultater per effektmål

Resultaterne for klinisk spørgsmål 6 er samlet i Tabel 39.

Fagudvalgets vurdering af effektmålet OS (kritisk)

For den relative forskel er opgjort en HR på 0,57 [0,36;0,90].

For den absolutte forskel, var median OS 14,0 måneder for patienter som fik pembrolizumab i kombination med kemoterapi og 11,6 måneder for patienter som fik kemoterapi, svarende til en forskel på 2,4 måneder til fordel for kombinationsterapi.

Andelen af patienter i live efter 12 måneder var 50,0 % i kemoterapi-armen og 65,9 % i pembrolizumab + kemoterapi-armen, dermed er ARR på 15,9 % til fordel for pembrolizumab + kemoterapi.

Selvom der ses en signifikant relativ forskel, overstiger den absolutte forskel på de to populationer ikke den prædefinerede MKRF. Fagudvalget gør opmærksom på, at den anførte mediane forskel er behæftet med usikkerhed, grundet den korte opfølgningstid og de mange censureringer før medianen blev opnået. Samlet vurderer fagudvalget, at der er en klinisk betydende forskel til fordel for pembrolizumab kombinationsterapi sammenlignet med kemoterapi for effektmålet OS.

Fagudvalgets vurdering af effektmålet behandlingsophør grundet uønskede hændelser (kritisk)

For dette effektmål er resultaterne opgjort for ITT populationen, dvs. for alle patienter uanset PD-L1 ekspression. Fagudvalget vurderer, at dette ikke vil have indflydelse på, om en patient oplever behandlingsophør, hvorfor disse data er acceptable.

Den relative risiko for behandlingsophør grundet uønskede hændelser er 2,07 [1,21; 3,55]. Fagudvalget gør opmærksom på, at dette delvist kan tilskrives, at behandlingstiden er længere på kombinationsbehandlingen, hvilket kan medføre flere ophør.

For de absolutte forskelle gælder det, at 13,3 % af patienterne som modtog pembrolizumab + kemoterapi, og 6,4 % af patienterne som modtog kemoterapi, ophørte med behandling som følge af en uønsket hændelse. Den absolutte effektforskel er dermed på 6,9 %, hvilket er større end MKRF.

Fagudvalget konstaterer, at den relative forskel er signifikant og at de absolutte forskelle er større end de angivne MKRF. Samlet vurderer fagudvalget, at der er klinisk betydende forskelle i favør af kemoterapi for effektmålet *behandlingsophør grundet uønskede hændelser*.

Fagudvalgets vurdering af effektmålet PFS (vigtigt)

Den relative forskel for PFS HR er på 0,56 [0,39;0,80].

For den absolutte forskel, var median *PFS* 7,2 måneder for patienter som fik pembrolizumab i kombination med kemoterapi og 5,2 måneder for patienter som fik kemoterapi, svarende til en forskel på 2 måneder til fordel for kombinationsterapi. Andelen af patienter uden progression efter 12 måneder var ikke opgjort i studiet.

Fagudvalget lægger i sin samlede vurdering vægt på, at den absolutte forskel på de to populationer ikke overstiger den prædefinerede MKRF. Samlet vurderer fagudvalget, at der ikke er klinisk betydende forskelle imellem pembrolizumab kombinationsterapi og kemoterapi for effektmålet *PFS*.

Fagudvalgets vurdering af effektmålet alvorlige uønskede hændelser (vigtigt)

For dette effektmål er resultaterne opgjort for ITT populationen, dvs. for alle patienter uanset PD-L1 ekspression. Fagudvalget vurderer, at dette ikke vil have indflydelse på, om en patient oplever alvorlige uønskede hændelser, hvorfor disse data er acceptable.

Risikorationen for alvorlige uønskede hændelser er 1,02 [0,91;1,16].

69,8 % af patienterne behandlet med pembrolizumab i kombination med kemoterapi, og 68,2 % af patienterne behandlet med kemoterapi, oplevede en alvorlig uønsket hændelse. Dette giver en absolut forskel på 1,6 % til fordel for kemoterapi. Dette er lavere end MKRF.

Fagudvalget vurderer, at der ikke er klinisk betydende forskelle på pembrolizumab i kombination med kemoterapi og kemoterapi, for effektmålet *alvorlige uønskede hændelser*.

Fagudvalgets vurdering af effektmålet livskvalitet (vigtigt)

Data for dette effektmål er angivet for ITT populationen, dvs. for alle patienter uanset PD-L1 ekspression. Fagudvalget vurderer, at dette ikke vil have indflydelse på patienternes livskvalitet, hvorfor disse data er acceptable.

Ansøger angiver effektmålet som ændring fra baseline til uge 18 på den globale skala på EORTC QLQ-C30.

Der er ikke angivet en relativ forskel.

For den absolutte forskel ses en forskel på 4,85 [1,4;8,3], hvilket er mindre end den angivne MKRF.

Fagudvalget vurderer, at der ikke er klinisk betydende forskelle på pembrolizumab i kombination med kemoterapi og kemoterapi, for effektmålet *livskvalitet*.

6.6.3 Evidensens kvalitet

Der er foretaget evidensvurdering i overensstemmelse med GRADE-retningslinjer af det identificerede studie (se Tabel 73 i bilag 8 samt Tabel 85 i bilag 9). Evidensens kvalitet for klinisk spørgsmål 6 er samlet

lav. Begge kritiske effektmål er vurderet som havende lav evidens kvalitet. Der er nedgraderet for inkonsistens ('inconsistency'), da komparative analyser er udført på baggrund af ét studie, for imprecision ('imprecision') ved effektmålene *OS*, *PFS* og for indirekthed ('indirectness') ved effektmålet *behandlingsophør grundet uønskede hændelser, alvorlige uønskede hændelser og livskvalitet*.

6.6.4 Andre overvejelser for anbefalingen vedrørende valg af lægemidler

Fagudvalget har ikke andre overvejelser for dette kliniske spørgsmål.

6.6.5 Øvrige forhold vedrørende behandlingen

Evidens og fagudvalgets kliniske erfaring angående ældre patienter og patienter med $PS > 1$ er beskrevet samlet for alle lægemidlerne i denne behandlingsvejledning i afsnit 7.

6.6.6 Fra evidens til anbefaling

Fagudvalget vurderer, at der ikke er klinisk betydelige forskelle på de vurderede lægemidler til behandling af patienter med planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression $\geq 1\%$ og $< 50\%$.

Fagudvalget vurderer, at pembrolizumab kombinationsbehandling har bedre effekt på det kritiske effektmål *OS*, men gør opmærksom på, at data har en meget kort median opfølgningstid (7,8 måneder), hvilket medfører stor usikkerhed i vurderingen af *OS*.

Pembrolizumab kombinationsbehandling var dårligere end kemoterapi på det kritiske effektmål *behandlingsophør grundet uønskede hændelser*, og der var ingen forskelle på de vigtige effektmål *alvorlige uønskede hændelser og livskvalitet*.

Tabel 39: Oversigt over resultater per effektmål anvendt til besvarelse af klinisk spørgsmål 6

Effektmål Kritisk/Vigtig	Relativ risiko	Absolut risiko reduktion	Mindste klinisk relevante forskel	Konklusion vedr. klinisk betydende forskelle
OS Kritisk	HR 0,57 [0,36; 0,90]	Median 2,4 måneder	Forskel i median OS: 3 måneder	Pembrolizumab kombination er bedre
		ARR 15,9 % og NA	Forskel i andel af patienter i live efter 12 og 18 måneder: 5 % ARR	
<i>Behandlingsophør grundet uønskede hændelser</i> Kritisk ¹	HR 2,07 [1,21; 3,55]	ARR 6,9 %	5 % ARR	Kemoterapi er bedre
PFS Vigtig	HR 0,56 [0,39; 0,80]	Median 2 måneder	Forskel i median PFS på 3 måneder	Ingen klinisk betydende forskel
		-	Forskel i andel af patienter som har PFS efter 12 og 18 måneder: 5 % ARR	
<i>Alvorlige uønskede hændelser</i> Vigtig ¹	RR 1,02 [0,91; 1,16]	ARR -1,6 %	5 % ARR	Ingen klinisk betydende forskel
			Kvalitativ sammenligning af hændelsestyper	
<i>Livskvalitet</i> vigtig ¹	-	-	Klinisk betydende ændring på valideret skema	Ingen klinisk betydende forskel
Samlet vurdering				Ingen klinisk betydende forskel

¹Opgjort for ITT populationen, dvs. for alle patienter uanset PD-L1 ekspression. NA: Data var ikke tilgængeligt ("Not available").

6.7 Klinisk spørgsmål 7

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

6.7.1 Studie- og populationskarakteristika

Sekretariatet har ikke identificeret systematiske litteraturgennemgange, som på tilstrækkelig vis kan anvendes til at besvare klinisk spørgsmål 7. I stedet er data fra primærartikler anvendt.

Der foreligger et enkelt fase-3 studie, KEYNOTE-189 [45], hvor de to interventioner er direkte sammenlignet. For effektmålene *behandlingsophør grundet uønskede hændelser, alvorlige uønskede hændelser og livskvalitet*, samt andelen af patienter uden progression efter 12 måneder, er resultaterne opgjort for ITT populationen, dvs., for alle patienter uanset PD-L1-ekspression.

6.7.2 Resultater per effektmål

Resultaterne for klinisk spørgsmål 7 er samlet i Tabel 40.

Fagudvalgets vurdering af effektmålet OS (kritisk)

Median OS blev ikke nået i KEYNOTE-189. For den relative forskel er opgjort en HR på 0,59 [0,38;0,92].

Andelen af patienter i live efter 12 måneder var 52,2 % i kemoterapi-armen og 61,7 % i pembrolizumab + kemoterapi-armen, dermed er ARR på 9,5 % til fordel for pembrolizumab + kemoterapi.

Fagudvalget konstaterer, at den relative forskel er signifikant og den absolutte forskel er større end den angivne MKRF. Samlet vurderer fagudvalget, at der er klinisk betydende forskelle til fordel for pembrolizumab i kombination med kemoterapi for effektmålet OS.

Fagudvalgets vurdering af effektmålet behandlingsophør grundet uønskede hændelser (kritisk)

For dette effektmål er resultaterne opgjort for ITT populationen, dvs. for alle patienter uanset PD-L1 ekspresion. Fagudvalget vurderer ikke, at dette vil have indflydelse på, om en patient oplever behandlingsophør, hvorfor disse data er acceptable.

Den relative risiko for behandlingsophør grundet uønskede hændelser er 1,86 [1,30;2,70].

For den absolutte forskel gælder det, at 27,7 % af patienterne som fik pembrolizumab + kemoterapi, og 14,9 % af patienterne som fik kemoterapi, ophørte med behandling som følge af en uønsket hændelse. Den absolutte effektforskel er dermed på 12,8 %, hvilket er større end den MKRF.

Fagudvalget konstaterer, at den relative forskel er signifikant og den absolutte forskel er større end den angivne MKRF. Samlet vurderer fagudvalget, at der er klinisk betydende forskelle til fordel for kemoterapi for effektmålet *behandlingsophør grundet uønskede hændelser*.

Fagudvalgets vurdering af effektmålet PFS (vigtigt)

Den relative forskel, HR, for *PFS* er på 0,75 [0,53; 1,05].

For den absolutte forskel, var median *PFS* 6,1 måneder for patienter som fik pembrolizumab i kombination med kemoterapi og 5,1 måneder for patienter som fik kemoterapi, svarende til en forskel på 1 måned til fordel for kombinationsterapi.

Andelen af patienter uden progression efter 12 måneder var 34,1 % i pembrolizumab + kemoterapi-armen og 17,3 % i kemoterapi-armen, dermed er ARR på 16,8 % til fordel for pembrolizumab + kemoterapi. Dette er dog opgjort for ITT populationen, dvs. for alle patienter uanset PD-L1 ekspression.

Fagudvalget vurderer, at der ikke er forskelle mellem pembrolizumab kombinationsterapi og kemoterapi på både de relative og absolutte værdier. Samlet vurderer fagudvalget, at der ikke er klinisk betydende forskel mellem kombinationsbehandlingen og kemoterapi for effektmålet *PFS*.

Fagudvalgets vurdering af effektmålet alvorlige uønskede hændelser (vigtigt)

For dette effektmål er resultaterne opgjort for ITT populationen, dvs. for alle patienter uanset PD-L1 ekspression. Fagudvalget vurderer ikke, at dette vil have indflydelse på, om en patient oplever uønskede hændelser, hvorfor disse data er acceptable.

Risikorationen for alvorlige uønskede hændelser er 1,02 [0,91; 1,16].

67,2 % af patienterne behandlet med pembrolizumab i kombination med kemoterapi, og 65,8 % af patienterne behandlet med kemoterapi, oplevede en alvorlig uønsket hændelse. Dette giver en absolut forskel på 1,4 % til fordel for kombinationsbehandlingen. Dette er lavere end MKRF.

Fagudvalget vurderer, at der ikke er klinisk betydende forskelle på pembrolizumab i kombination med kemoterapi og kemoterapi, for effektmålet *alvorlige uønskede hændelser*.

Fagudvalgets vurdering af effektmålet livskvalitet (vigtigt)

For dette effektmål er data rapporteret for ITT populationerne, dvs. for patienter uafhængigt af PD-L1 ekspression. Fagudvalget vurderer, at dette ikke har indflydelse på *livskvalitet*, hvorfor disse data er acceptable.

Data er opgjort som ændring fra baseline til uge 12 (KEYNOTE-189). Der er ikke indleveret data på relative forskelle på dette effektmål.

I KEYNOTE-189 var den absolutte forskel mellem grupperne 3,58 [-0,05; 7,22] til fordel for pembrolizumab kombinationsterapi, hvilket er mindre end den angivne MKRF. På baggrund af data vurderer fagudvalget, at der ikke er klinisk betydende forskelle mellem interventionerne, på dette effektmål.

6.7.3 Evidensens kvalitet

Der er foretaget evidensvurdering i overensstemmelse med GRADE-retningslinjer af det identificerede studie (se Tabel 74 i bilag 8 samt Tabel 86 i bilag 9). Evidensens kvalitet for klinisk spørgsmål 7 er samlet lav. Begge kritiske effektmål er vurderet som havende lav evidens kvalitet. Der er nedgraderet for inkonsistens ('inconsistency'), da komparative analyser er udført på baggrund af ét studie, for impræcision ('imprecision') ved effektmålene *OS*, *PFS* og for indirekthed ('indirectness') ved effektmålet *behandlingsophør grundet uønskede hændelser, alvorlige uønskede hændelser og livskvalitet*.

6.7.4 Andre overvejelser for anbefalingen vedrørende valg af lægemidler

Fagudvalget har ikke andre overvejelser for dette kliniske spørgsmål.

6.7.5 Øvrige forhold vedrørende behandlingen

Evidens og fagudvalgets kliniske erfaring angående ældre patienter og patienter med PS > 1 er beskrevet samlet for alle lægemidlerne i denne behandlingsvejlednings afsnit 7.

6.7.6 Fra evidens til anbefaling

Fagudvalget vurderer, at der er klinisk betydende forskelle på de vurderede lægemidler til behandling af patienter med ikke-planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression < 1 %, hvor kombinationsbehandling af pembrolizumab og kemoterapi er bedre end kemoterapi alene. Fagudvalget vurderer at kombinationsbehandlingen er forbundet med bedre effekt på de kritiske effektmål *OS* og *behandlingsophør grundet uønskede hændelser* end kemoterapi.

Fagudvalget har tidligere vurderet, at pembrolizumab kombinationsterapi havde en lille klinisk merværdi sammenlignet med kemoterapi til denne patientgruppe [48]. Medicinrådet vurderede, at denne lille kliniske merværdi ikke stod mål med den merudgift der var forbundet med behandlingen, og anbefalede ikke pembrolizumab i kombination med kemoterapi, på rådsmødet d. 10. april 2019.

Tabel 40: Oversigt over resultater per effektmål anvendt til besvarelse af klinisk spørgsmål 7

Effektmål Kritisk/Vigtig	Relativ risiko	Absolut risiko reduktion	Mindst klinisk relevante forskel	Konklusion vedr. klinisk betydende forskelle
<i>OS</i> Kritisk	HR 0,59 [0,38; 0,92]	Median ikke nået	Forskel i median OS: 3 måneder	Pembrolizumab kombination er bedre
		ARR 9,5 % og NA	Forskel i andel af patienter i live efter 12 og 18 måneder: 5 % ARR	
<i>Behandlingsophør grundet uønskede hændelser</i> Kritisk ¹	RR 1,86 [1,30; 2,70]	ARR 12,8 % [5,92; 19,13]	5 % ARR	Kemoterapi er bedre
<i>PFS</i> Vigtig	HR 0,75 [0,53; 1,05]	Median 1 måned	Forskel i median PFS på 3 måneder	Ingen klinisk betydende forskel
		ARR 16,8 % ¹ og NA	Forskel i andel af patienter som har PFS efter 12 og 18 måneder: 5 % ARR	
<i>Alvorlige uønskede hændelser</i> Vigtig ¹	RR 1,02 [0,91; 1,16]	ARR 1,4 % [-6,4; 9,43]	5 % ARR	Ingen klinisk betydende forskel
			Kvalitativ sammenligning af hændelsestyper	
<i>Livskvalitet</i> Vigtig ¹	-	-	Klinisk betydende ændring på valideret skema	Kan ikke vurderes
Samlet vurdering				Pembrolizumab kombination er bedre ²

¹Opgjort for ITT populationen, dvs. for alle patienter uanset PD-L1 ekspression. ²Medicinrådet anbefalede ikke pembrolizumab i kombination med kemoterapi, på rådsmødet d. 10. april 2019. NA: Data var ikke tilgængeligt ("Not available").

6.8 Klinisk spørgsmål 8

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

6.8.1 Studie- og populationskarakteristika

Sekretariatet har ikke identificeret systematiske litteraturgennemgange, som på tilstrækkelig vis kan anvendes til at besvare klinisk spørgsmål 8. I stedet er data fra primærartikler anvendt.

Der foreligger et enkelt fase-3 studie, KEYNOTE-407 [46], hvor de to interventioner er direkte sammenlignet. Ca. 34 % af de inkluderede patienter havde PD-L1-ekspression < 1 %. For effektmålene, *behandlingsophør grundet uønskede hændelser*, *alvorlige uønskede hændelser* og *livskvalitet* er resultaterne opgjort for ITT populationen, dvs. for alle patienter uanset PD-L1 ekspression.

6.8.2 Resultater per effektmål

Resultaterne for klinisk spørgsmål 8 er samlet i Tabel 41.

Fagudvalgets vurdering af effektmålet OS (kritisk)

Den relative forskel er opgjort som HR på 0,61 [0,38;0,98].

For den absolutte forskel, var median OS 15,9 måneder for patienter som fik pembrolizumab i kombination med kemoterapi og 10,2 måneder for patienter som fik kemoterapi, svarende til en forskel på 5,7 måneder til fordel for kombinationsterapi.

Andelen af patienter i live efter 12 måneder var 43,3 % i kemoterapi-armen og 64,2 % i pembrolizumab + kemoterapi-armen, dermed er ARR på 20,9 % til fordel for pembrolizumab + kemoterapi.

Fagudvalget konstaterer, at den relative forskel er signifikant og de absolutte forskelle er større end de prædefinerede MKRF. Fagudvalget bemærker, at den mediane OS i begge grupper er højere end den mediane opfølgningstid. Der er mange censureringer før den mediane OS og 12-måneders overlevelsesraten nås, hvorfor estimaterne af disse er behæftet med stor usikkerhed.

Samlet vurderer fagudvalget, at der er en klinisk betydende forskel til fordel for pembrolizumab kombinationsterapi sammenlignet med kemoterapi for effektmålet OS.

Fagudvalgets vurdering af effektmålet behandlingsophør grundet uønskede hændelser (kritisk)

For dette effektmål er resultaterne opgjort for ITT populationen, dvs. for alle patienter uanset PD-L1 ekspression. Fagudvalget vurderer ikke, at dette vil have indflydelse på, om en patient oplever behandlingsophør, hvorfor disse data er acceptable.

Den relative risiko for behandlingsophør grundet uønskede hændelser er 2,07 [1,21; 3,55]. Fagudvalget gør opmærksom på, at dette delvist kan tilskrives, at behandlingstiden er længere på kombinationsbehandlingen, hvilket kan medføre flere ophør.

For de absolutte forskelle gælder det, at 13,3 % af patienterne som fik pembrolizumab + kemoterapi og 6,4 % af patienterne som fik kemoterapi, ophørte med behandling som følge af en uønsket hændelse. Den absolutte effektforskel er dermed på 6,9 %, hvilket er større end MKRF.

Fagudvalget konstaterer, at den relative forskel er signifikant og den absolutte forskel er større end den angivne MKRF. Samlet vurderer fagudvalget, at der er klinisk betydende forskelle i favør af kemoterapi for effektmålet *behandlingsophør grundet uønskede hændelser*.

Fagudvalgets vurdering af effektmålet PFS (vigtigt)

Den relative forskel for PFS HR er på 0,68 [0,47; 0,98].

For den absolutte forskel, var median *PFS* 6,3 måneder for patienter som fik pembrolizumab i kombination med kemoterapi og 5,3 måneder for patienter som fik kemoterapi, svarende til en forskel på 1 måned til fordel for kombinationsterapi. Andelen af patienter uden progression efter 12 måneder var ikke opgjort i studiet.

Fagudvalget lægger i sin samlede vurdering vægt på, at den absolutte forskel på de to populationer ikke overstiger den prædefinerede MKRF. Samlet vurderer fagudvalget, at der ikke er klinisk betydende forskelle imellem pembrolizumab kombinationsterapi og kemoterapi for effektmålet *PFS*.

Fagudvalgets vurdering af effektmålet alvorlige uønskede hændelser (vigtigt)

For dette effektmål er resultaterne opgjort for ITT populationen, dvs. for alle patienter uanset PD-L1 ekspression. Fagudvalget vurderer ikke, at dette vil have indflydelse på, om en patient oplever alvorlige uønskede hændelser, hvorfor disse data er acceptable.

Risikorationen for alvorlige uønskede hændelser er 1,02 [0,91; 1,16].

69,8 % af patienterne behandlet med pembrolizumab i kombination med kemoterapi, og 68,2 % af patienterne behandlet med kemoterapi, oplevede en alvorlig uønsket hændelse. Dette giver en absolut forskel på 1,6 % til fordel for kemoterapi. Dette er lavere end MKRF.

Fagudvalget vurderer, at der ikke er klinisk betydende forskelle på pembrolizumab i kombination med kemoterapi og kemoterapi, for effektmålet *alvorlige uønskede hændelser*.

Fagudvalgets vurdering af effektmålet livskvalitet (vigtigt)

Data for dette effektmål er angivet for ITT populationen, dvs. for alle patienter uanset PD-L1 ekspression. Fagudvalget vurderer, at dette ikke vil have indflydelse på patienternes livskvalitet, hvorfor disse data er acceptable.

Ansøger angiver effektmålet som ændring fra baseline til uge 18 på den globale skala på EORTC QLQ-C30.

Der er ikke angivet en relativ forskel.

For den absolutte forskel ses en forskel på 4,85 [1,4; 8,3], hvilket er mindre end den angivne MKRF.

Fagudvalget vurderer, at der ikke er klinisk betydende forskelle på pembrolizumab i kombination med kemoterapi og kemoterapi, for effektmålet *livskvalitet*.

6.8.3 Evidensens kvalitet

Der er foretaget evidensvurdering i overensstemmelse med GRADE-retningslinjer af det identificerede studie (se Tabel 73 i bilag 8 og Tabel 85 i bilag 9). Evidensens kvalitet for klinisk spørgsmål 8 er samlet lav. Begge kritiske effektmål er vurderet som havende lav evidens kvalitet. Der er nedgraderet for inkonsistens ('inconcistency'), da komparative analyser er udført på baggrund af ét studie, for imprecision ('imprecision') ved effektmålene OS, PFS og for indirekthed ('indirectness') ved effektmålet *behandlingsophør grundet uønskede hændelser, alvorlige uønskede hændelser og livskvalitet*.

6.8.4 Andre overvejelser for anbefalingen vedrørende valg af lægemidler

Fagudvalget har ikke andre overvejelser for dette kliniske spørgsmål.

6.8.5 Øvrige forhold vedrørende behandlingen

Evidens og fagudvalgets kliniske erfaring angående ældre patienter og patienter med PS > 1 er beskrevet samlet for alle lægemidlerne i denne behandlingsvejledning i afsnit 7.

6.8.6 Fra evidens til anbefaling

Fagudvalget vurderer, at der ikke er klinisk betydende forskelle på de vurderede lægemidler til behandling af patienter med planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression < 1 %.

Pembrolizumab kombinationsterapi var forbundet med en bedre effekt på det kritiske effektmål OS end kemoterapi. Da studiet har en meget kort median opfølgningstid (7,8 måneder), er der dog stor usikkerhed forbundet med vurderingen af OS.

Der var en klinisk betydende forskel på pembrolizumab kombination og kemoterapi, på det kritiske effektmål *behandlingsophør grundet uønskede hændelser* hvor kemoterapi var bedre, og ingen forskelle på de vigtige effektmål *alvorlige uønskede hændelser og livskvalitet*. Samlet vurderer fagudvalget derfor, at der ikke er forskelle mellem pembrolizumab kombinationsterapi og kemoterapi for denne patientgruppe.

Tabel 41: Oversigt over resultater per effektmål anvendt til besvarelse af klinisk spørgsmål 8

Effektmål Kritisk/Vigtig	Relativ risiko	Absolut risiko reduktion	Mindst klinisk relevante forskel	Konklusion vedr. klinisk betydende forskelle
OS Kritisk	HR 0,61 [0,38; 0,98]	Median 5,7 måneder	Forskel i median OS: 3 måneder	Pembrolizumab kombination er bedre
		ARR 20,9 % og NA	Forskel i andel af patienter i live efter 12 og 18 måneder: 5 % ARR	
<i>Behandlingsophør grundet uønskede hændelser</i> Kritisk ¹	RR 2,07 [1,21; 3,55]	ARR 6,9 %	5 % ARR	Kemoterapi er bedre
PFS Vigtig	HR 0,68 [0,47; 0,98]	Median 1 måneder	Forskel i median PFS på 3 måneder	Ingen klinisk betydende forskel
		-	Forskel i andel af patienter som har PFS efter 12 og 18 måneder: 5 % ARR	
<i>Alvorlige uønskede hændelser</i> Vigtig ¹	RR 1,02 [0,91; 1,16]	ARR -1,6 %	5 % ARR	Ingen klinisk betydende forskel
			Kvalitativ sammenligning af hændelsestyper	
<i>Livskvalitet</i> Vigtig ¹	-	-	Klinisk betydende ændring på valideret skema	Ingen klinisk betydende forskel
Samlet vurdering				Ingen klinisk betydende forskel

¹Opgjort for ITT populationen, dvs. for alle patienter uanset PD-L1 ekspression. NA: Data var ikke tilgængeligt ("Not available").

6.9 Klinisk spørgsmål 9

Er der klinisk betydende forskelle på fast versus vægtbaseret dosering af pembrolizumab til behandling af patienter uanset patologisk type af tumor og PD-L1-ekspression, men uden aktiverende EGFR-mutation eller en ALK-translokation?

6.9.1 Studie og populationskarakteristika

Der blev ikke foretaget en specifik, systematisk litteratursøgning til dette kliniske spørgsmål, men fagudvalget har inddraget den fundne litteratur for klinisk spørgsmål 3-8, jævnfør protokollen. Gennem de fundne artikler og fagudvalgets øvrige kendskab til relevant litteratur, blev følgende artikler, som sammenligner forskellige doseringer af pembrolizumab, identificeret (Tabel 42).

Tabel 42: Karakteristika for studier anvendt til besvarelse af klinisk spørgsmål 9

Studie	Population/linje	Linje	Intervention	Komparator	Effektmål
KEYNOTE-010 Fase-2-3 [49]	1034 patienter med NSCLC	Anden og senere behandlingslinjer	Pembrolizumab 2 mg/kg eller 10 mg/kg hver tredje uge	Docetaxel	<i>PFS, OS</i>
KEYNOTE-001* Fase-1b [50]	NSCLC og malignt melanom (512 patienter med NSCLC)	Første og anden linje	Pembrolizumab 2 mg/kg eller 10 mg/kg hver tredje uge eller 2 mg/kg hver 2 uge		<i>ORR</i>
KEYNOTE-024 Fase-3 [51]	305 patienter med NSCLC	Første linje	Pembrolizumab 200 mg	Platinbaseret kemoterapi	<i>PFS, OS</i>
KEYNOTE-001, KEYNOTE-002 og KEYNOTE-006 [52] Poolet analyse med fokus på farmakokinetik	Flere kræftformer		Pembrolizumab		<i>Drug exposure</i>

*KEYNOTE-001 studiet havde et kompliceret design og inkluderede patienter med både malignt melanom og NSCLC [53]. Dette kliniske spørgsmål er besvaret på baggrund af en publikation med fokus på en farmakokinetisk model [50].

Der blev ikke identificeret studier, som direkte sammenlignede fast og vægtbaseret dosering af pembrolizumab til førstelinjebehandling af patienter med NSCLC. Pembrolizumab er undersøgt i fast dosering til førstelinjebehandling og vægtbaseret dosering til andenlinjebehandling. Patientpopulationerne er ikke umiddelbart sammenlignelige, da patienterne som er i anden eller senere behandlingslinjer har modtaget flere behandlinger, hvorfor de muligvis kan have en mere fremskreden sygdom, dårligere prognose og/eller bivirkninger fra tidligere behandlinger. Det er derfor ikke muligt at foretage indirekte sammenligninger på effektmål angående overlevelse og sikkerhed

I protokollen blev det fastlagt, at såfremt data ikke kunne findes på de ønskede effektmål, kan fagudvalget benytte relevante surrogatmål for dette kliniske spørgsmål. Fagudvalget betragter det farmakokinetiske mål *drug exposure* som et relevant effektmål til besvarelse af klinisk spørgsmål 9. Dette er i den relevante publikation angivet som arealet under koncentration-tids kurven ved *steady state* over 6 uger ($AUC_{ss-6weeks}$, se

afsnit 6.9.2) [50]. For dette effektmål vurderer fagudvalget, at der ikke er forskelle mellem patienter i forskellige behandlingslinjer, eller mellem patienter med NSCLC og andre sygdomme, eksempelvis malignt melanom. Farmakokinetikken af pembrolizumab bliver ikke ændret væsentligt af, om patienterne evt. har modtaget flere tidligere behandlinger eller har varierende prognoser, i modsætning til effektmål angående overlevelse og sikkerhed.

Tilgangen til at besvare klinisk spørgsmål 9 er hierarkisk:

- Først ser fagudvalget på de to vægtbaserede doseringer (2 mg/kg og 10 mg/kg), som er sammenlignet direkte i de kliniske studier. Formålet med at sammenligne disse to doseringer er at undersøge, om der er et stabilt forhold mellem dosering og effekt. Sammenligningen vil så vidt muligt blive vurderet på de effektmål, som er defineret i protokollen.
- Dernæst inddrager fagudvalget farmakokinetiske data for både vægtbaseret dosering og fast dosering. Formålet med dette er at undersøge, om den faste dosering befinder sig indenfor det stabile forhold mellem dosering og effekt. Fagudvalget kan kun udføre denne sammenligning, hvis fagudvalget vurderer, at der er et stabilt forhold mellem dosis og effekt, når vægtbaseret dosis er større end 2 mg/kg.

Fagudvalget har valgt at gennemgå resultaterne samlet for henholdsvis overlevelse, samlet sikkerhed og farmakokinetik beskrevet med surrogatmålet *drug exposure*.

6.9.2 Resultater

Effekt på OS (kritisk)

I KEYNOTE-010 [49] var median OS 10,4 måneder [9,4;11,9] for patienter behandlet med 2 mg/kg, 12,7 måneder [10,0;17,3] for patienter behandlet med 10 mg/kg. HR for OS var 1,17 [0,94;1,45] ved sammenligning mellem de to pembrolizumab doseringer.

Fagudvalget konkluderer på baggrund af disse resultater, at der tilsyneladende ikke er klinisk betydende forskelle mellem pembrolizumab 2 mg/kg og pembrolizumab 10 mg/kg hvad angår den kliniske effekt på OS, da konfidensintervallet for HR for OS overlapper 1. Fagudvalget gør opmærksom på, at overlevelsesdata fra dette studie ikke umiddelbart kan sammenlignes med de resultater, der refereres i klinisk spørgsmål 3-8, da patienterne i studiet blev behandlet i anden eller senere behandlingslinjer.

Effekt på sikkerhed

I KEYNOTE-010 [49] optrådte der behandlingsrelaterede uønskede hændelser grad 3-5 hos 43 ud af 339 patienter (13 %, i alt 3 dødsfald) behandlet med pembrolizumab 2 mg/kg og hos 55 ud af 343 patienter (16 %, i alt 3 dødsfald) behandlet med pembrolizumab 10 mg/kg. Hos patienter behandlet med docetaxel var det tilfældet hos 109 ud af 343 patienter (35 %, i alt 5 dødsfald). Henholdsvis 4 %, 5 % og 10 % af patienterne ophørte med behandlingen grundet uønskede hændelser.

I KEYNOTE-001 [50] optrådte der behandlingsrelaterede uønskede hændelser grad 3-5 hos 5 af 61 patienter (8 %, i alt 1 dødsfald) behandlet med pembrolizumab 2 mg/kg, hos 34 ud af 287 patienter (12 %, i alt 1 dødsfald) behandlet med pembrolizumab 10 mg/kg hver tredje uge og hos 19 af 202 patienter (9 %, ingen dødsfald) behandlet med pembrolizumab 10 mg/kg hver anden uge. Henholdsvis 7 %, 4 % og 4 % af patienterne ophørte med behandlingen grundet uønskede hændelser.

Fagudvalget konkluderer på baggrund af disse resultater, at der tilsyneladende ikke er klinisk betydende forskelle mellem pembrolizumab 2 mg/kg og pembrolizumab 10 mg/kg, hvad angår sikkerhed.

Farmakokinetik beskrevet med "drug exposure"

I en farmakokinetisk model baseret på KEYNOTE-001 blev *drug exposure* for pembrolizumab vurderet ved arealet under koncentration-tids kurven ved *steady state* over 6 uger ($AUC_{ss-6weeks}$) [50]. Med *steady state* menes et tidspunkt, hvor der er dynamisk ligevægt mellem indgivelse og elimination af lægemidlet. Studiets forfattere valgte at se på resultater efter *steady state* var opnået, da pembrolizumab udviser lineær farmakokinetik. Studiets forfattere argumenterer for, at 6 uger er valgt, da dette tidsrum imødekommer at pembrolizumab blev givet hver anden eller tredje uge [50].

Det primære effektmål i KEYNOTE-001, objektiv responsrate (ORR), viste ingen variation som funktion af $AUC_{ss-6weeks}$. Dette tyder på, at der er et plateau for plasmakoncentrationen og effekten fra 2 mg/kg hver 3. uge (laveste dosis) til 10 mg/kg hver 2. uge (højeste dosis). Tilsvarende var der ingen forskel i immunmedierede uønskede hændelser som funktion af $AUC_{ss-6weeks}$. Dette tyder på, at der er et stabilt forhold mellem dosis og effekt og dosis og bivirkninger, fra 2 mg/kg til 10 mg/kg.

I et farmakokinetisk studie med poollet data fra patienter med forskellige indikationer for pembrolizumab behandling (deriblandt NSCLC) var den gennemsnitlige $AUC_{ss-6weeks}$ (variationskoefficient, n) for 200 mg, 2 mg/kg og 10 mg/kg (alle hver 3. uge) henholdsvis 1,87 (37 %, 830), 1,38 (38 %, 760) og 7,63 (35 %, 1405) mg*dag/mL [52]. Gennemsnitsværdierne tyder altså på at *drug exposure*, hos patienter som får fast dosering på 200 mg hver 3. uge, gennemsnitligt ligger mellem *drug exposure* hos patienter som får henholdsvis 2 mg/kg og 10 mg/kg.

Konklusion

Fagudvalget vurderer, at resultaterne af de farmakokinetiske studier kan overføres til målpopulationen for denne behandlingsvejledning.

Fagudvalget vurderer, at data viser, at den gennemsnitlige *drug exposure* for pembrolizumab i fast dosering på 200 mg/kg ligger mellem værdien for den laveste og den højeste vægtbaserede dosering, der er undersøgt i de kliniske studier. Der var ikke forskel i den kliniske effekt på *OS eller alvorlige uønskede hændelser* mellem de to vægtbaserede doseringer i KEYNOTE-010, og den kliniske effekt varierede ikke som funktion af *drug exposure* for de to vægtbaserede doseringer i KEYNOTE-001. På denne baggrund vurderer fagudvalget, at der ikke er klinisk betydende forskelle mellem fast dosering og vægtbaseret dosering af pembrolizumab.

6.9.3 Evidensens kvalitet

Data for GRADE-kriterierne er ikke vurderet systematisk. Det skyldes, at der er tale om en narrativ beskrivelse af data fra forskellige studier. Derfor er evidensen iht. GRADE som udgangspunkt af lav kvalitet. Der er som minimum basis for at nedgradere til meget lav kvalitet på grund af 'indirectness'.

Da fagudvalget derudover ikke har mulighed for at vurdere om der er klinisk betydende forskelle ved de enkelte effektmål som var defineret i protokollen, kan den samlede evidenskvalitet ikke defineres.

6.9.4 Fra evidens til anbefaling

Fagudvalget vurderer, at der på det foreliggende datagrundlag ikke er klinisk betydende forskelle mellem fast dosering og vægtbaseret dosering af pembrolizumab. Fagudvalget gør opmærksom på, at det eksisterende datagrundlag ikke omfatter direkte sammenligninger af de to interventioner. I stedet har fagudvalget foretaget en narrativ beskrivelse af forskellige studier.

Datagrundlaget omfatter heller ikke farmakokinetiske studier foretaget i den ønskede population (patienter i førstelinjebehandling for ikke-småcellet lungekræft). Imidlertid betragter fagudvalget det som rimeligt at antage, at resultaterne kan overføres til de relevante patienter i denne behandlingsvejledning, da der ikke foretages en sammenligning af median overlevelse eller lignende effektmål. På disse effektmål forventer fagudvalget, at der kan være forskelle, da patienter som er i anden eller senere behandlingslinjer allerede har modtaget flere behandlinger, hvorfor de muligvis kan have en mere fremskreden sygdom, dårligere prognose og bivirkninger fra tidligere behandlinger. Grundet virkningsmekanismen for pembrolizumab og lignende lægemidler finder fagudvalget det realistisk at antage, at der ikke er forskel på forholdet mellem dosis og effekt samt dosis og bivirkninger for patienter med forskellige kræfttyper eller forskellige behandlingslinjer. Derfor kan farmakokinetiske data for anden-linjebehandling af NSCLC eller behandling af andre typer kræft, for eksempel malignt melanom, godt overføres til målpopulationen i denne behandlingsvejledning.

Fagudvalget gør opmærksom på, at pembrolizumab til NSCLC først blev undersøgt i vægtbaseret dosis i KEYNOTE-001 og at det dernæst blev sandsynliggjort, at fast dosis ikke er inferior ift. vægtbaseret dosering [50]. Senere kliniske studier af pembrolizumab er foretaget med fast dosis. I de øvrige kliniske spørgsmål i denne behandlingsvejledning, hvor pembrolizumab indgår som intervention (klinisk spørgsmål 3-8), blev der således anvendt fast dosis på 200 mg i alle de kliniske studier.

Fagudvalget gør opmærksom på, at andre typer dosering af pembrolizumab også er foreslået. Heriblandt såkaldt dose banding som bl.a. er baseret på patientens vægt, men indenfor intervaller der passer med de tilgængelige hætteglas med lægemidlet [54]. Jævnfør protokollen har fagudvalget dog kun taget stilling til spørgsmålet om vægtbaseret dosering i forhold til fast dosering og ikke forskellige nuanceringer heraf.

6.9.5 Medicinrådets vurdering af konklusion

Medicinrådet vurderer, at den ovenstående konklusion kan overføres til de øvrige kliniske spørgsmål i denne behandlingsvejledning, der omhandler pembrolizumab alene, eller i kombination med andre lægemidler. Dette gælder uanset hvilken type dosering indikationen angiver.

6.10 Klinisk spørgsmål 10

*Er der klinisk betydende forskelle på **pembrolizumab givet hver 3. uge og pembrolizumab givet hver 6. uge som fast eller vægtbaseret dosis til behandling af patienter med NSCLC?***

6.10.1 Studie og populationskarakteristika

Der blev ikke foretaget en specifik, systematisk litteratursøgning til dette kliniske spørgsmål, men fagudvalget har inddraget den fundne litteratur for klinisk spørgsmål 3-9, jævnfør protokollen. Desuden er EMAs dokument "Procedural steps taken and scientific information after the authorization" vedr. pembrolizumab benyttet.

6.10.2 Resultater

Sekretariatet og fagudvalget har ikke kendskab til publiceret litteratur, der belyser spørgsmålet om klinisk betydende forskelle ved fast eller vægtbaseret doseringen, samt administration henholdsvis hver 3. uge og hver 6. uge. af pembrolizumab til patienter med lungekræft.

EMAs dokument "Procedural steps taken and scientific information after the authorization" beskriver at "Based on the modelling and simulation of dose/exposure relationships for efficacy and safety for pembrolizumab, there are no clinically significant differences in efficacy or safety among the doses of 200 mg every 3 weeks, 2 mg/kg every 3 weeks and 400 mg/kg every 6 weeks as monotherapy".

Fagudvalget vurderer, at givet der ikke er klinisk betydende forskelle på disse tre doseringer eller frekvensen af dem, er der ikke noget som tyder på, at effekten af 4 mg/kg hver 6. uge vil adskille sig fra de øvrige. Hvad angår sikkerhed, vurderer fagudvalget at der ikke er dokumenteret klinisk betydende forskelle på de fire doseringer, hvis patienterne opfølges og monitoreres hver 3. uge ift. bivirkninger. Fagudvalget vurderer at nogle af disse opfølgninger kan foregå telefonisk eller elektronisk, hvorfor det stadig kan være en fordel med administration hver 6. uge. Fagudvalget lægger vægt på, jvf. klinisk spørgsmål 9, at der er et bredt terapeutisk interval for pembrolizumab.

Fagudvalget gør opmærksom på, at ovenstående betragtninger gælder monoterapi med pembrolizumab.

For kombinationsbehandling med kemoterapi finder fagudvalget, at et interval på 6 uger mellem doseringerne er uhensigtsmæssigt. Fagudvalget begrundes dette med praktiske og logistiske forhold, samt monitorering af bivirkninger til behandlingen. Da patienterne alligevel skal have kemoterapi hver 3. uge kan behandlingen med pembrolizumab, med fordel gives samtidig. Det ligger også til grund for fagudvalgets vurdering, at EMAs indikationsudvidelse alene gælder monoterapi.

For kombinationsbehandling med kemoterapi vurderes fagudvalget derfor, at pembrolizumab bør gives sammen med kemoterapi hver 3. uge.

Fagudvalget understreger, at ovenstående vurdering er teoretisk og ikke er baseret på klinisk eller farmakokinetisk dokumentation.

6.10.3 Evidensens kvalitet

Data for GRADE-kriterierne er ikke vurderet systematisk. Det skyldes, at der er tale om en narrativ beskrivelse af data fra forskellige studier. Derfor er evidensen iht. GRADE som udgangspunkt af lav kvalitet. Der er som minimum basis for at nedgradere til meget lav kvalitet på grund af 'indirectness'.

Da fagudvalget derudover ikke har mulighed for at vurdere om der er klinisk betydende forskelle ved de enkelte effektmål som var defineret i protokollen, kan den samlede evidenskvalitet ikke defineres.

6.10.4 Fra evidens til anbefaling

Fagudvalget vurderer, at der ikke er dokumenteret klinisk betydende forskelle på pembrolizumab administreret hver 3. og hver 6. uge i fast eller vægtbaseret dosering.

Fagudvalget understreger, denne vurdering ikke er baseret på klinisk eller farmakokinetisk dokumentation.

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

For kombinationsbehandling med kemoterapi vurderer fagudvalget, at pembrolizumab bør gives sammen med kemoterapi hver 3. uge.

Medicinerådets konklusion

Medicinerådet vurderer at der ikke er dokumenteret klinisk betydende forskelle på de fire doseringer. Konklusionen kan overføres til alle kliniske spørgsmål i denne behandlingsvejledning, der omhandler behandling med pembrolizumab som monoterapi.

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

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

7 Øvrige forhold

7.1 Ældre og patienter med dårlig performance status

Et af formålene med denne behandlingsvejledning er at gennemgå evidensen for anvendelse af førstelinjebehandling af uhelbredelig NSCLC hos patienter med dårlig helbredsstatus og hos ældre patienter. Da forskellige kemoterapiregimer ikke er sammenlignet indbyrdes i denne behandlingsvejledning, og der derfor ikke systematisk er søgt efter litteratur herom, vil dette afsnit fokusere på ældre patienter og patienter med dårlig performancestatus (PS) (her forstået som 2 eller højere) og deres mulighed for behandling med immunterapi eller targeterede behandlinger (EGFR-TKI og ALK-TKI).

7.1.1 Patienter med PS > 1

Kliniske fase-3 studier inkluderer oftest kun patienter i god PS (PS 0-1). Fagudvalget vil i dette afsnit, for immunterapi, ALK-TKI behandling og EGFR-TKI behandling, vurdere den fundne litteratur angående behandling af patienter med PS > 1. Den fundne litteratur vil blive suppleret med fagudvalgets kliniske erfaringer.

Effekt af EGFR-TKI behandling hos patienter med PS > 1

For EGFR-TKI blev der fundet 3 randomiserede studier, INSTEP [55], TOPICAL [56] og udgivelsen af Morère *et al.*, [57] hvor effekten af erlotinib eller gefitinib er undersøgt hos patienter i PS 2-3.

Desuden foreligger et studie, hvor effekten af gefitinib, gemcitabin og docetaxel er undersøgt hos patienter med dårlig PS [58]. Hovedanalysen i dette studie var en subgruppeanalyse fokuseret på alder, og sammenligningen mellem gefitinib- og kemoterapi-armene er sparsomt beskrevet. På den baggrund er studiet ekskluderet.

Tabel 43: Karakteristika for studier om dårlig performance status

Studie ID	Intervention, n patienter	Komparator, n patienter	PS	Afrapporterede effektmål	Kilder
INSTEP	Gefitinib og understøttende	Placebo og understøttende behandling	PS 2-3	<i>PFS, OS, Livskvalitet, alvorlige uønskede hændelser,</i>	[55]

	behandling = 100	n = 100		<i>Ophør af behandling grundet uønskede hændelser</i>	
TOPICAL	Erlotinib n = 350	Placebo n = 320	PS \geq 2	<i>PFS, OS, Alvorlige uønskede hændelser</i>	[56]
Morère et al	Gefitinib n = 43	Gemcitabine n = 43 Docetaxel n = 42	PS 2-3	<i>PFS, OS, Alvorlige uønskede hændelser</i>	[57]

I ingen af de inkluderede studier var det påkrævet, at patienterne havde aktiverende EGFR-mutationer. Da effekten af EGFR-TKI er afhængig af mutationsstatus, vurderer fagudvalget, at disse studiers resultater angående effekt på OS eller PFS ikke kan overføres til dansk klinisk praksis, hvor EGFR-TKI kun tilbydes til patienter med aktiverende EGFR-mutation. Fagudvalget har derfor udelukkende vurderet studierne angående lægemidlernes sikkerhed.

INSTEP: Dette fase-3 studie undersøgte effekten af gefitinib for patienter i PS 2-3, som ikke kunne komme i betragtning til kemoterapi. Andelen af patienter, som oplevede *alvorlige uønskede hændelser grad 3-4*, var 9 % i gefitinib-armen og 4 % i placebo-armen. Andelen af patienter, som ophørte med behandling grundet uønskede hændelser, var 6 % i gefitinib-armen og 3 % i placebo-armen [55].

TOPICAL: I dette fase-3 studie, blev effekten af erlotinib undersøgt hos patienter med PS 2-3, som ikke kunne komme i betragtning til kemoterapi. Forekomsten af *grad 3-4 uønskede hændelser* var 72 % og 69 % i henholdsvis erlotinib- og placebo-armen. Hermed er forskellen mellem erlotinib behandling og placebo mindre end MKRF for effektmålet *alvorlige uønskede hændelser grad 3-4*.

Morère *et al.*: I dette fase-2 studie blev effekten af gefitinib, gemcitabin og docetaxel undersøgt hos patienter med PS 2-3. Der blev registreret *alvorlige uønskede hændelser grad 3-4* hos 23 % i gefitinib-armen, 29 % i gemcitabin-armen og 56 % i docetaxel-armen [57].

Samlet vurderer fagudvalget, at de kliniske studier peger på, at EGFR-TKier er veltolererede hos patienter med PS > 1. Der er ikke datagrundlag for at vurdere, om EGFR-TKier har lige så stor effekt hos patienter med PS > 1 som hos patienter i PS 0-1.

Fagudvalgets kliniske erfaring er, at effekten af EGFR-TKier i høj grad er sammenlignelig hos patienter med god og dårlig helbredstilstand. Derfor vurderer fagudvalget, at patienter med PS > 1 kan behandles med EGFR-TKier. Opstart af behandling hos disse patienter kræver en individuel klinisk vurdering fra den behandelende læge af, om patienten kan tåle behandlingen og forventes at få gavn af den.

Effekt af ALK-TKI behandling hos patienter med PS > 1

Ligeledes er der ikke fundet randomiserede studier, hvor effekten af ALK-TKI behandling er undersøgt, hos patienter med uheldelig NSCLC og lav PS. Fagudvalget har dermed intet datagrundlag at benytte sig af til at vurdere effekten af ALK-TKI behandling hos patienter med PS > 1.

Fagudvalgets kliniske erfaring er, at effekten af ALK-TKier i høj grad er sammenlignelig hos patienter med høj og lav PS. Derfor vurderer fagudvalget, at patienter med PS > 1 kan behandles med EGFR-TKier. Beslutning om tilbud af behandling hviler på lægens vurdering af, om patienten kan tåle behandlingen og har en rimelig mulighed for at respondere. Opstart af behandling hos disse patienter kræver en individuel klinisk vurdering fra den behandelende læge af, om patienten kan tåle behandlingen og forventes at få gavn af den.

Effekt af immunterapi hos patienter med PS > 1

Der er ikke fundet randomiserede studier, som undersøgte effekten af immunterapi til uhelbredelig NSCLC hos patienter med dårlig performancestatus. Fagudvalget har dermed intet datagrundlag at benytte sig af til at vurdere effekten af immunterapi hos patienter med PS > 1.

Fagudvalgets kliniske erfaring med immunterapi til patienter med PS >1, er mere sparsom end dets erfaring med targeteret behandling. Der er flere studier på vej [59] og fagudvalget afventer resultaterne af disse. Indtil da vurderer fagudvalget ikke, at patienter med PS > 1 bør tilbydes behandling med immunterapi før der foreligger evidens for effekten.

7.1.2 Ældre patienter

Nogle kliniske fase-3 studier indeholder præspecificerede subgruppeanalyser, som generelt viser, at lægemidlerne er mindst lige så effektive hos patienter > 65 år. Dog bliver forekomst af uønskede hændelser sjældent opgjort for subpopulation af ældre patienter. Fagudvalget vil i dette afsnit, for immunterapi, ALK-TKI behandling og EGFR-TKI behandling, vurdere den fundne litteratur om behandling af patienter > 75 år. Den fundne litteratur vil blive suppleret med fagudvalgets kliniske erfaringer.

I dansk klinisk praksis bliver patienter generelt vurderet på baggrund af deres biologiske alder og ikke alene på baggrund af kronologisk alder. Der er stor variation blandt danske ældre, mange NSCLC patienter over 75 år har PS > 1 og/eller adskillige andre sygdomme. En ikke ubetydelig gruppe fremstår dog i god PS og har et højt aktivitetsniveau som kan sammenlignes med yngre patienter. Disse patienter tilbydes samme behandling som yngre i dansk klinisk praksis. Derfor skal fagudvalgets erfaringer og vurderinger i nedenstående afsnit ses i lyset af denne praksis. Når der er nævnt alder i studierne og de kliniske spørgsmål, er der tale om kronologisk alder.

Effekt af EGFR-TKI behandling hos patienter > 75 år

For EGFR-TKI er der fundet to randomiserede studier, som belyser effekten af erlotinib behandling for patienter > 70 år [60,61].

I ingen af de inkluderede studier var det påkrævet, at patienterne havde aktiverende EGFR-mutationer. Da effekten af EGFR-TKI er afhængig af mutationsstatus, vurderer fagudvalget ikke, at disse studiers resultater angående effekt på OS eller PFS kan overføres til dansk klinisk praksis, hvor EGFR-TKI kun tilbydes til patienter med aktiverende EGFR-mutation. Fagudvalget har derfor udelukkende vurderet studierne angående lægemidlernes sikkerhed.

Tabel 44: Karakteristika for studier med patienter med høj alder

Studie ID	Intervention, n patienter	Komparator, n patienter	PS status Alder	Afrapporterede effektmål	Kilder
Stinchcombe et al.	Erlotinib n = 51 Erlotinib & Gemcitabin kombo n = 51	Gemcitabin n = 44	PS 0-2	PFS; OS; Livskvalitet, Uønskede hændelser, Ophør af behandling grundet uønskede hændelser	[60]
Heigener et al.	Erlotinib n = 144	Carboplatin & vinorelbine n = 140	PS < 2	PFS; OS; Livskvalitet, Ophør af behandling grundet uønskede hændelser	[61]

Stinchcombe *et al.*: I dette fase-2 studie blev effekten af erlotinib sammenlignet med gemcitabin hos patienter ≥ 70 år, i PS 0-2, med metastatisk NSCLC. Flere patienter ophørte med erlotinib end med gemcitabin pga. bivirkninger (15,7 % vs. 0) [57].

Heigener *et al.*: I dette fase-2 studie blev effekten af erlotinib undersøgt hos patienter > 70 år i god PS (0-1) med ubehandlet metastatisk NSCLC (første linje). Der var samlet set færre alvorlige uønskede hændelser for erlotinib end for kemoterapi (56,6 % versus 77,3 %) samt færre behandlingsophør pga. uønskede hændelser (2,8 % versus 15 %). Der var i studiet ingen direkte sammenligning af erlotinibs effekt hos ældre og yngre patienter [61].

Fagudvalget vurderer, at der er forskelle på behandlingsophør grundet uønskede hændelser mellem de to studier, men at studierne samlet indikerer, at erlotinib er veltolereret hos patienter over 70 år. Der er ikke datagrundlag for at vurdere, om EGFR-TKI'er har lige så stor effekt på ældre patienter som på yngre.

Fagudvalgets kliniske erfaring er, at effekten af EGFR-TKI'er er sammenlignelig hos ældre og yngre patienter. Derfor vurderer fagudvalget, at patienter > 75 år kan behandles med EGFR-TKI'er. Opstart af behandling hos disse patienter kræver en individuel klinisk vurdering fra den behandlende læge af, om patienten kan tåle behandlingen og forventes at få gavn af den.

Effekt af ALK-TKI behandling hos patienter > 75 år

For ALK-TKI er der fundet en subgruppeanalyse, som opgør effekten af alectinib sammenlignet med crizotinib hos 10 patienter > 75 år. Den relative effekt på *PFS* var af samme størrelsesorden som hos yngre patienter, men ikke signifikant forskellig fra crizotinib sandsynligvis pga. det meget lille patientantal. Resultater for *OS* og sikkerhed er ikke opgjort for subgruppen af ældre patienter [38].

Fagudvalget kan ikke, ud fra de fundne studier, vurdere effekt og sikkerhed af ALK-TKI behandling hos patienter > 75 år.

Fagudvalgets kliniske erfaring er, at effekten af ALK-TKI'er er sammenlignelig hos patienter ældre og yngre end 75 år. Derfor vurderer fagudvalget, at patienter > 75 år kan behandles med ALK-TKI'er. Opstart af behandling hos disse patienter kræver en individuel klinisk vurdering fra den behandlende læge af, om patienten kan tåle behandlingen og forventes at få gavn af den.

Effekt af immunterapi hos ældre patienter

Der er ikke fundet studier af førstelinjebehandling med immunterapi hos ældre patienter > 75 år. I KEYNOTE-024 [41] var effekten på *PFS* sammenlignet med kemoterapi signifikant og klinisk relevant hos ældre > 65 år, men data for øvrige effektmål er ikke opgjort for denne subpopulation.

En analyse af fire RCT'er af anden og tredje linjebehandling med immunterapi sammenlignet med docetaxel hos ældre i god PS (0-1), viste samme effekt på *OS* hos patienter > 75 år som hos yngre < 65 år. Dog oplevede de ældre > 75 år færre behandlingsrelaterede grad 3-4 bivirkninger ift. docetaxel, hvilket kan være et udtryk for, at de ældre > 75 år tåler kemoterapi dårligere end yngre [62].

Fagudvalget vurderer ud fra dette datagrundlag, at pembrolizumab behandling kan være effektiv hos ældre > 75 år i god PS. Fagudvalget bemærker dog, at datagrundlaget hviler på meget små subpopulationer af patienter i anden og senere behandlingslinjer. Derfor er der stor usikkerhed forbundet med dette datagrundlag.

Fagudvalgets kliniske erfaring er, at effekten af immunterapi er sammenlignelig hos patienter ældre og yngre end 75 år. Derfor vurderer fagudvalget, at patienter > 75 år kan få immunterapi, alene eller i kombination med kemoterapi. Opstart af behandling hos disse patienter kræver en individuel klinisk vurdering fra den behandlende læge af, om patienten kan tåle behandlingen og forventes at få gavn af den.

7.2 Start, skift, monitorering samt seponering af behandling

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

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

For pembrolizumab monoterapi kan patienterne behandles indtil progression eller intolerable bivirkninger, men maksimalt i to år. Denne behandlingstid svarer til det kliniske studie (KEYNOTE-024) hvor patienterne blev behandlet i 35 cykler med 3 ugers mellemrum [41].

For pembrolizumab i kombination med kemoterapi kan patienterne behandles indtil progression eller intolerable bivirkninger, men maksimalt i to år. Dette er nærmere beskrevet i Medicinrådets anbefaling (afsnit 2), og svarer til det kliniske studie (KEYNOTE-189) [45].

For platinbaseret kemoterapi gives som standard 4-6 serier.

Regimer og doseringer af kemoterapi er ikke vurderet i denne behandlingsvejledning, men er beskrevet i RADS Baggrundsnotat fra 2015 [4] og seneste retningslinjer fra Dansk Onkologisk Lungecancer Gruppe (DOLG).

8 Medicinrådets anbefaling

Tabel 45: Patienter med aktiverende EGFR-mutation

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

Tabel 46: Patienter med ALK-translokation

Anbefaling	Lægemiddel inklusive administration og dosis	Behandlingslængde
Anvend til 95 % af populationen*	Alectinib, oral, 600 mg × 2 dgl.	Til progression eller intolerable bivirkninger
Overvej	Crizotinib, oral, 250 mg × 2 dgl.	Til progression eller intolerable bivirkninger
Anvend ikke rutinemæssigt	Ceritinib, oral, 450 mg × 1 dgl.	Til progression eller intolerable bivirkninger
Anvend ikke		

Tabel 47: Patienter med ikke-planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression ≥ 50 %

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

Tabel 48: Patienter med planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression ≥ 50 %

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

Tabel 49: Patienter med ikke-planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression ≥ 1 % og < 50 %

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

Tabel 50: Patienter med planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression ≥ 1 % og < 50 %

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

Tabel 51: Patienter med ikke-planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression < 1 %

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

**Fagudvalget vurderer, at der er klinisk betydende forskelle til fordel for pembrolizumab i kombination med kemoterapi. Medicinrådet har ikke anbefalet kombinationsbehandlingen (Rådsmødet den 10. april 2019). Derfor anbefaler Medicinrådet platinbaseret kemoterapi til denne population.

Tabel 52: Patienter med planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression < 1 %

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

Symbolforklaringer

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

§ Ikke anbefalet af Medicinrådet

Se Medicinrådets anbefaling angående dosering af pembrolizumab

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

Vægtbaseret versus fast dosering af pembrolizumab

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

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

Administrationsfrekvens af pembrolizumab

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

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

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

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

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

9 Klinisk sammenligningsgrundlag

I det kliniske sammenligningsgrundlag beskriver fagudvalget sammenligningsdosis for de ligestillede lægemidler over den relevante tidsperiode, identificering af relevante behandlingsforløbsparametre, patientpopulationen og om en lægemiddelrekommandation gælder nye og/eller eksisterende patienter.

Der er ikke i nogen kliniske spørgsmål ligestillinger af lægemidler anbefalet som førstevalg, og som kan indgå i en lægemiddelrekommandation. Derfor er der ikke udarbejdet et klinisk sammenligningsgrundlag for samtlige kliniske spørgsmål.

Der er *ikke* fundet klinisk betydende forskelle i balancen mellem effekt og bivirkninger mellem lægemidlerne afatinib, dacomitinib, erlotinib og gefitinib til behandling af patienter med uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft og aktiverende EGFR-mutation (klinisk spørgsmål 1). Lægemidlerne er derfor ligestillede som behandling til de få patienter, som ikke behandles med osimertinib (Tabel 53).

Tabel 53: Klinisk sammenligningsgrundlag ved 12 måneders behandling for en gennemsnitlig patient med ikke-småcellet lungekræft og aktiverende EGFR-mutation

Lægemiddel	Sammenligningsdosis	Sammenligningsperiode	Sammenligningsgrundlag
Afatinib	40 mg × 1 dgl.	12 måneder	40 mg × 364 dage
Dacomitinib	45 mg × 1 dgl.	12 måneder	45 mg × 364 dage
Erlotinib	150 mg × 1 dgl.	12 måneder	150 mg × 364 dage
Gefitinib	250 mg × 1 dgl.	12 måneder	250 mg × 364 dage

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

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

Antallet af patienter, der opstartes i behandling med EGFR-TKI pr. år i Danmark er ca. 150.

Fagudvalg forventer, at kun et meget lille antal patienter vil blive behandlet med andre EGFR-TKIer end osimertinib, og derfor udarbejdes der ikke et udvidet sammenligningsgrundlag.

10 Referencer

1. Dansk Lunge Cancer Gruppe. Dansk Lunge Cancer Register årsrapport. 2017. s. 1–150.
2. Engholm G, Ferlay J, Christensen N, Hansen HL, Hertzum-Larsen R, Johannesen TB, Kejs AMT, Khan S, Ólafsdóttir E, Petersen T, Schmidt LKH, Virtanen A SH. NORDCAN: Cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Survival in the Nordic Countries, Version 8.0. Association of the Nordic Cancer Registries. Danish Cancer Society.
3. NORDCAN - Association of the Nordic Cancer Registries. Kræftstatistik: Nøgetal og figurer. 2016.
4. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS). RADS Baggrundsnotat for medicinsk behandling af ikke-småcellet lungecancer (NSCLC) i stadium IV [internet]. Version 1. København: Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS); 2015. Dok nr. 144032. Tilgængelig fra: <http://www.regioner.dk/media/1872/lungekraeft-beh-og-rek-v10-april-2015.pdf>
5. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS). RADS Baggrundsnotat for medicinsk behandling af ikke-småcellet lungecancer (NSCLC) i stadium IV. Version 1. København; 2015. Dok nr. 144032.
6. Dansk Lunge Cancer Gruppe & Dansk Lunge Cancer Register. Årsrapport 2015. 2015.
7. Dansk Lunge Cancer Gruppe & Dansk Lunge Cancer Register. Årsrapport. Copenhagen; 2016.
8. EMA. Pembrolizumab EPAR. 2018.
9. Skov BG, Rørvig SB, Jensen THL, Skov T. The prevalence of programmed death ligand-1 (PD-L1) expression in non-small cell lung cancer in an unselected, consecutive population. *Mod Pathol* [internet]. 2019;1. Tilgængelig fra: <http://www.nature.com/articles/s41379-019-0339-0>
10. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* [internet]. 1982;5(6):649–55. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7165009>
11. Sundhedsstyrelsen. Pakkeforløb for lungekræft [internet]. Copenhagen: Sundhedsstyrelsen; 2016. Tilgængelig fra: <https://www.sst.dk/da/sygdom-og-behandling/kraeft/pakkeforloeb/~media/89192ECB2709401CAD8E4BBB0304691E.ashx>
12. Dansk Onkologisk Lungecancer Gruppe (DOLG). Referenceprogram 2017. Kapitel 4 - NSCLC stadie IV [internet]. 2018. Tilgængelig fra: <http://www.dolg.dk/dokumenter/referenceprogram/referenceprogram-kap4.pdf>
13. Cocks K, King MT, Velikova G, Fayers PM, Brown JM. Quality, interpretation and presentation of European Organisation for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire core 30 data in randomised controlled trials. *Eur J Cancer* [internet]. 2008;44(13):1793–8. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18599286>
14. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol*. 1998;16(1):139–44.
15. Medicinrådet. Metodehåndbog for Medicinrådets vurdering af flere lægemidler inden for samme terapiområde. 2016;
16. Salanti G, Higgins JP, Ades A, Ioannidis JP. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* [internet]. 2008 [citeret 24. august 2018];17(3):279–301. Tilgængelig fra: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0962280207080643>
17. Salanti G, Ades AE, Ioannidis JPA. Graphical methods and numerical summaries for presenting

results from multiple-treatment meta-analysis: An overview and tutorial. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(2):163–71.

18. Rouse B, Chaimani A, Li T. Network meta-analysis: an introduction for clinicians. *Intern Emerg Med*. 2017;12(1):103–11.
19. Yang JJ, Zhou Q, Yan HH, Zhang XC, Chen HJ, Tu HY, et al. A phase III randomised controlled trial of erlotinib vs gefitinib in advanced non-small cell lung cancer with EGFR mutations. *Br J Cancer* [internet]. 2017;116(5):568–74. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28103612>
20. Paz-Ares L, Tan E-H, O’Byrne K, Zhang L, Hirsh V, Boyer M, et al. Afatinib versus gefitinib in patients with EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer: overall survival data from the phase IIb LUX-Lung 7 trial. *Ann Oncol* [internet]. 2017;28(2):270–7. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24439929>
21. Park K, Tan EH, O’Byrne K, Zhang L, Boyer M, Mok T, et al. Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7): A phase 2B, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(5):577–89.
22. Mok TS, Cheng Y, Zhou X, Lee KH, Nakagawa K, Niho S, et al. Improvement in Overall Survival in a Randomized Study That Compared Dacomitinib With Gefitinib in Patients With Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer and EGFR -Activating Mutations. *J Clin Oncol* [internet]. 2018;36(22):2244–50. Tilgængelig fra: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2018.78.7994>
23. Wu YL, Cheng Y, Zhou X, Lee KH, Nakagawa K, Niho S, et al. Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer (ARCHER 1050): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* [internet]. 2017;18(11):1454–66. Tilgængelig fra: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30608-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30608-3)
24. Soria J-C, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Lee KH, et al. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* [internet]. 2018;378(2):113–25. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29151359>
25. Reungwetwattana T, Nakagawa K, Cho BC, Cobo M, Cho EK, Bertolini A, et al. CNS Response to Osimertinib Versus Standard Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors in Patients With Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* [internet]. 2018;36(33):JCO2018783118. Tilgængelig fra: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2018.78.3118>
26. Burotto M, Manasanch EE, Wilkerson J, Fojo T. Gefitinib and Erlotinib in Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis of Toxicity and Efficacy of Randomized Clinical Trials. *Oncologist*. 2015;20(4):400–10.
27. Lin J-Z, Ma S-K, Wu S-X, Yu S-H, Li X-Y. A network meta-analysis of nonsmall-cell lung cancer patients with an activating EGFR mutation. *Medicine (Baltimore)* [internet]. 2018;97(30):e11569. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30045282>
28. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS). Baggrundsnotat for medicinsk behandling af ikke-småcellet lungecancer (NSCLC) i stadium IV. Version 1. København: Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS); 2015. Dok nr. 144032.
29. Soria J-C, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Lee KH, et al. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018;378(2):113–25.
30. Park K, Tan EH, O’Byrne K, Zhang L, Boyer M, Mok T, et al. Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7): A

phase 2B, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(5):577–89.

31. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report: Tagrisso [internet]. Bd. 44. 2015. Tilgængelig fra: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004124/WC500202024.pdf
32. EMA. Assessment Report - Dacomitinib (Glybera). 2019;31(January). Tilgængelig fra: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002145/WC500135476.pdf
33. Solomon BJ, Mok T, Kim D-W, Wu Y-L, Nakagawa K, Mekhail T, et al. First-Line Crizotinib versus Chemotherapy in ALK -Positive Lung Cancer. *N Engl J Med* [internet]. 2014;371(23):2167–77. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25470694>
34. Solomon BJ, Cappuzzo F, Felip E, Blackhall FH, Costa DB, Kim D-W, et al. Intracranial Efficacy of Crizotinib Versus Chemotherapy in Patients With Advanced ALK -Positive Non–Small-Cell Lung Cancer: Results From PROFILE 1014. *J Clin Oncol* [internet]. 2016;34(24):2858–65. Tilgængelig fra: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2015.63.5888>
35. Solomon BJ, Kim D-W, Wu Y-L, Nakagawa K, Mekhail T, Felip E, et al. Final Overall Survival Analysis From a Study Comparing First-Line Crizotinib Versus Chemotherapy in ALK-Mutation-Positive Non–Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* [internet]. 2018;36(22):2251–8. Tilgængelig fra: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2017.77.4794>
36. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, Gadgeel S, Ahn JS, Kim D-W, et al. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* [internet]. 2017 [citeret 20. februar 2018];377(9):829–38. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28586279>
37. Gadgeel S, Peters S, Mok T, Shaw AT, Kim DW, Ou SI, et al. Alectinib versus crizotinib in treatment-naïve anaplastic lymphoma kinase-positive (ALK+) non-small-cell lung cancer: CNS efficacy results from the ALEX study. *Ann Oncol* [internet]. 2018;29(11):2214–22. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30215676>
38. Hida T, Nokihara H, Kondo M, Kim YH, Azuma K, Seto T, et al. Alectinib versus crizotinib in patients with ALK -positive non-small-cell lung cancer (J-ALEX): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet* [internet]. 2017;390(10089):29–39. Tilgængelig fra: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30565-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30565-2)
39. Soria J-C, Tan DSW, Chiari R, Wu Y-L, Paz-Ares L, Wolf J, et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK -rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* [internet]. 2017;389(10072):917–29. Tilgængelig fra: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30123-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30123-X)
40. Wu Y-L, Lu S, Lu Y, Zhou J, Shi Y, Sriuranpong V, et al. Results of PROFILE 1029, a Phase III Comparison of First-Line Crizotinib versus Chemotherapy in East Asian Patients with ALK-Positive Advanced Non–Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol* [internet]. 2018;13(10):1539–48. Tilgængelig fra: <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2018.06.012>
41. 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.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27718847>
42. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or Greater. *J Clin Oncol* [internet]. 2019;37(7):537–46. Tilgængelig fra: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.18.00149>

43. 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 [citeret 27. februar 2018];18(12):1600–9. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29129441>
44. EMA. EPAR keytruda keynote189 Public Assessment Report Variation. 2011;44(January):1–6.
45. 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>
46. 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>
47. EMA. EPAR keytruda keynote407 Public Assessment Report Variation. 2011;31(January):1–6.
48. Medicinrådet. Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi af pembrolizumab til behandling af urotelialt karcinom [internet]. Tilgængelig fra: <http://medicinraadet.dk/media/5982/vurderingsrapport-10-pembrolizumab-blaerekraeft.pdf>
49. Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han JY, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): A randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387(10027):1540–50.
50. Chatterjee M, Turner DC, Felip E, Lena H, Cappuzzo F, Horn L, et al. Systematic evaluation of pembrolizumab dosing in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol*. 2016;27(7):1291–8.
51. 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.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27718847>
52. Freshwater T, Kondic A, Ahamadi M, Li CH, de Greef R, de Alwis D, et al. Evaluation of dosing strategy for pembrolizumab for oncology indications. *J Immunother Cancer*. 2017;5(1):1–9.
53. Keynote- P. Pembrolizumab KEYNOTE-001: An adaptive study leading to accelerated approval for two indications and a companion diagnostic. *Ann Oncol*. 2017;28(6):1388–98.
54. Ogungbenro K, Patel A, Duncombe R, Nuttall R, Clark J, Lorigan P. Dose Rationalization of Pembrolizumab and Nivolumab Using Pharmacokinetic Modeling and Simulation and Cost Analysis. *Clin Pharmacol Ther*. 2018;103(4):582–90.
55. Goss G, Ferry D, Wierzbicki R, Laurie SA, Thompson J, Biesma B, et al. Randomized Phase II Study of Gefitinib Compared With Placebo in Chemotherapy-Naïve Patients With Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer and Poor Performance Status. *J Clin Oncol* [internet]. 2009;27(13):2253–60. Tilgængelig fra: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2008.18.4408>
56. Lee SM, Khan I, Upadhyay S, Lewanski C, Falk S, Skailes G, et al. First-line erlotinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer unsuitable for chemotherapy (TOPICAL): a double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* [internet]. 2012;13(11):1161–70. Tilgængelig fra: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70412-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70412-6)
57. Morère J-F, Bréchet J-M, Westeel V, Gounant V, Lebeau B, Vaylet F, et al. Randomized phase II trial of gefitinib or gemcitabine or docetaxel chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer and a performance status of 2 or 3 (IFCT-0301 study). *Lung Cancer* [internet]. 2010;70(3):301–7. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0169500210001169>

58. Des Guetz G, Landre T, Westeel V, Milleron B, Vaylet F, Urban T, et al. Similar survival rates with first-line gefitinib, gemcitabine, or docetaxel in a randomized phase II trial in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer and a poor performance status (IFCT-0301). *J Geriatr Oncol* [internet]. 2015;6(3):233–40. Tilgængelig fra: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jgo.2015.02.002>
59. Passaro A, Spitaleri G, Gyawali B, de Marinis F. Immunotherapy in Non–Small-Cell Lung Cancer Patients With Performance Status 2: Clinical Decision Making With Scant Evidence. *J Clin Oncol* [internet]. 2019;37(22):JCO.18.02118. Tilgængelig fra: <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.18.02118>
60. Stinchcombe TE, Peterman AH, Lee CB, Moore DT, Beaumont JL, Bradford DS, et al. A Randomized Phase II Trial of First-Line Treatment with Gemcitabine, Erlotinib, or Gemcitabine and Erlotinib in Elderly Patients (Age ≥70 Years) with Stage IIIB/IV Non-small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol* [internet]. 2011;6(9):1569–77. Tilgængelig fra: <http://dx.doi.org/10.1097/JTO.0b013e3182210430>
61. Heigener DF, Deppermann KM, Pawel J v., Fischer JR, Kortsik C, Bohnet S, et al. Open, randomized, multi-center phase II study comparing efficacy and tolerability of Erlotinib vs. Carboplatin/Vinorelbine in elderly patients (>70 years of age) with untreated non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* [internet]. 2014;84(1):62–6. Tilgængelig fra: <http://dx.doi.org/10.1016/j.lungcan.2014.01.024>
62. Marur S, Singh H, Mishra-Kalyani P, Larkins E, Keegan P, Sridhara R, et al. FDA analyses of survival in older adults with metastatic non–small cell lung cancer in controlled trials of PD-1/PD-L1 blocking antibodies. *Semin Oncol* [internet]. 2018;45(4):220–5. Tilgængelig fra: <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2018.08.007>
63. Soria J-C, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Lee KH, et al. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* [internet]. 2018;378(2):113–25. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29151359>
64. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, Gadgeel S, Ahn JS, Kim D-W, et al. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* [internet]. 2017;377(9):829–38. Tilgængelig fra: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1704795>
65. Wu YL, Lu S, Lu Y, Zhou J, Shi Y kai, Sriuranpong V, et al. Results of PROFILE 1029, a Phase III Comparison of First-Line Crizotinib versus Chemotherapy in East Asian Patients with ALK-Positive Advanced Non–Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol* [internet]. 2018;13(10):1539–48. Tilgængelig fra: <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2018.06.012>
66. Langer CJ, Gadgeel SM, Borghaei H, Papadimitrakopoulou VA, Patnaik A, Powell SF, et al. Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study. *Lancet Oncol*. 2016;17(11):1497–508.

11 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende lungekræft

Formand	Indstillet af
Christa Haugaard Nyhus Overlæge	Lægevidenskabelige Selskaber
Medlemmer	Udpeget af
<i>Kan ikke udpege</i>	Region Nordjylland
Halla Skuladottir Overlæge, dr.med.	Region Midtjylland
Stefan Starup Jeppesen Overlæge, ph.d.	Region Syddanmark
Jeanette Haar Ehlers Overlæge	Region Sjælland
Lotte Engell-Nørregård Afdelingslæge, ph.d.	Region Hovedstaden
Henrik Hager Overlæge	Inviteret af formanden
Nille Behrendt Overlæge	Dansk Patologiselskab
Peder Fabricius Overlæge	Dansk Selskab for Lungemedicin
Nina Hannover Bjarnason Overlæge, dr.med.	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Annie Lorenzen Farmaceut	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Finn Klausen Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter
Lisbeth Søbæk Hansen Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter
Tidligere medlemmer, der har bidraget til arbejdet	Udpeget af
Oluf Dimitri Røe Overlæge	Region Nordjylland

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet
Dampfærgevej 27-29, 3. th.
2100 København Ø
+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

Sekretariatets arbejdsgruppe:
Jane Skov (projekt- og metodeansvarlig)
Hjalte Holm Andersen (projektdeltager)
Vibe Charlotte Nylander (projektgruppe)
Nicoline Kerzel Duel (projektgruppe)
Dorte Glintborg (projektgruppe)
Charlotte Wulff Johansen (fagudvalgskordinator)
Tenna Bekker (teamleder)
Jan Odgaard Jensen (biostatistiker)
Diana Odrobináková (biostatistiker)
Bettina Fabricius Christensen (litteraturspecialist)

Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	28. august 2019	Godkendt af Medicinrådet.
1.1	4. november 2019	Dacomitinib er markeret som ”ikke anbefalet af Medicinrådet”, da lægemidlet ikke blev anbefalet på Rådsmødet 23. oktober. Doserings for crizotinib er rettet til ”oral, 250 mg × 2 dgl.” For patienter med ikke-planocellulære tumorer er det præciseret, at platinbaseret kemoterapi omfatter evt. vedligeholdelsesbehandling.
1.2	10. februar 2020	Medicinrådet har i protokollen tilføjet et klinisk spørgsmål 10 angående administrationsfrekvens af pembrolizumab. Medicinrådets baggrund for behandlingsvejledning og lægemiddelrekommandationen er blevet tilrettet herefter.

12 Bilag 1: Kliniske spørgsmål

Problemstillingerne er formuleret i fokuserede kliniske spørgsmål, detaljeret i forhold til relevante populationer, interventioner, komparatorer og effektmål. For yderligere detaljering omkring udvælgelse af effektmål henvises til protokollen.

12.1 Klinisk spørgsmål 1

Er det klinisk betydende forskelle på lægemidler til behandling af patienter med en aktiverende EGFR-mutation?

Population

Patienter med en aktiverende EGFR-mutation.

Intervention

- Afatinib (oral formulering 40 mg én gang dagligt).
- Dacomitinib (oral formulering 45 mg én gang dagligt).
- Erlotinib (oral formulering 150 mg én gang dagligt).
- Gefitinib (oral formulering 250 mg én gang dagligt).
- Osimertinib (oral formulering 80 mg én gang dagligt).

Komparator

Interventionerne sammenlignes indbyrdes.

Effektmål

Se Tabel 54.

12.2 Klinisk spørgsmål 2

Er det klinisk betydende forskelle på lægemidler til behandling af patienter med en ALK-translokation?

Population

Patienter med ALK-translokation.

Intervention

- Alectinib (oral formulering, 600 mg to gange dagligt).
- Ceritinib (oral formulering, 750 mg én gang dagligt).
- Crizotinib (oral formulering 250 mg to gange dagligt).

Komparator

Interventionerne sammenlignes indbyrdes.

Effektmål

Se Tabel 54.

12.3 Klinisk spørgsmål 3

Er det klinisk betydende forskelle på lægemidler til behandling af patienter med adenokarcinom m.fl. og PD-L1-ekspression $\geq 50\%$?

Population

Patienter med adenokarcinom m.fl. og PD-L1-ekspression $\geq 50\%$.

Intervention

- Pembrolizumab (intravenøs infusion 200 mg hver 3. uge).
- Pembrolizumab (intravenøs infusion 200 mg hver 3. uge) i kombination med platinbaseret cytostatika.

Komparator

Interventionerne sammenlignes indbyrdes.

Effektmål

Se Tabel 54.

12.4 Klinisk spørgsmål 4

Er det klinisk betydende forskelle på lægemidler til behandling af patienter med planocellulært karcinom og PD-L1-ekspression $\geq 50\%$?

Population

Patienter med planocellulært karcinom og PD-L1-ekspression $\geq 50\%$

Intervention

- Pembrolizumab (intravenøs infusion 200 mg hver 3. uge).
- Pembrolizumab (intravenøs infusion 200 mg hver 3. uge) i kombination med platinbaseret cytostatika.

Komparator

Interventionerne sammenlignes indbyrdes.

Effektmål

Se Tabel 54.

12.5 Klinisk spørgsmål 5

Er det klinisk betydende forskelle på lægemidler til behandling af patienter med planocellulært karcinom og PD-L1-ekspression ≥ 50 %?

Population

Patienter med adenokarcinom m.fl. og PD-L1-ekspression ≥ 1 % og < 50 %.

Intervention

- Pembrolizumab (intravenøs infusion 200 mg hver 3. uge) i kombination med platinbaseret cytostatika.
- Platinbaseret cytostatika.

Komparator

Interventionerne sammenlignes indbyrdes.

Effektmål

Se Tabel 54.

12.6 Klinisk spørgsmål 6

Er det klinisk betydende forskelle på lægemidler til behandling af patienter med adenokarcinom m.fl. og PD-L1-ekspression ≥ 1 % og < 50 %?

Population

Patienter med adenokarcinom m.fl. og PD-L1-ekspression ≥ 1 % og < 50 %.

Intervention

- Pembrolizumab (intravenøs infusion 200 mg hver 3. uge) i kombination med platinbaseret cytostatika.
- Platinbaseret cytostatika.

Komparator

Interventionerne sammenlignes indbyrdes.

Effektmål

Se Tabel 54.

12.7 Klinisk spørgsmål 7

Er det klinisk betydende forskelle på lægemidler til behandling af patienter med adenokarcinom m.fl. og PD-L1-ekspression < 1 %?

Population

Patienter med adenokarcinom m.fl. og PD-L1-ekspression < 1 %.

Intervention

- Pembrolizumab (intravenøs infusion 200 mg hver 3. uge) i kombination med platinbaseret cytostatika.
- Platinbaseret cytostatika.

Komparator

Interventionerne sammenlignes indbyrdes.

Effektmål

Se Tabel 54.

12.8 Klinisk spørgsmål 8

Er det klinisk betydende forskelle på lægemidler til behandling af patienter med adenokarcinom m.fl. og PD-L1-ekspression < 1 %?

Population

Patienter planocellulært karcinom og PD-L1-ekspression < 1 %.

Intervention

- Pembrolizumab (intravenøs infusion 200 mg hver 3. uge) i kombination med platinbaseret cytostatika.
- Platinbaseret cytostatika.

Komparator

Interventionerne sammenlignes indbyrdes.

Effektmål

Se Tabel 54.

12.9 Klinisk spørgsmål 9

Er det klinisk betydende forskelle på fast versus vægtbaseret dosering af pembrolizumab til behandling af patienter uanset patologisk type af tumor og PD-L1-ekspression, men uden aktiverende EGFR-mutation eller en ALK-translokation?

Population

Patienter som ikke har aktiverende EGFR-mutation eller ALK-translokation. Patienter indgår uanset patologisk type af tumor og PD-L1-ekspression.

Intervention

- Pembrolizumab fast dosis (intravenøs infusion 200 mg hver 3. uge).
- Pembrolizumab vægtbaseret dosis (intravenøs infusion 2 mg/kg hver 3. uge)

Komparator

Interventionerne sammenlignes indbyrdes.

Effektmål

Se Tabel 54. Såfremt sekretariatet ikke finder data på disse effektmål, vil Medicinrådet anvende relevante surrogatmål til besvarelse af dette klinisk spørgsmål.

12.10 Klinisk spørgsmål 10

*Er der klinisk betydende forskelle på **pembrolizumab givet hver 3. uge og pembrolizumab givet hver 6. uge** som fast eller vægtbaseret dosis til behandling af patienter uanset patologisk type af tumor og PD-L1-ekspression, men uden aktiverende EGFR-mutation eller en ALK-translokation?*

På rådsmødet den 23. oktober 2019 godkendte Rådet en lægemiddelrekommandation for førstelinjebehandling af ikke-småcellet lungekræft. Her gjorde Rådet opmærksom på, at EMA har godkendt pembrolizumab med administrationsfrekvens hver 3. og 6. uge.

I behandlingsvejledningen for førstelinjebehandling af ikke-småcellet lungekræft indgik pembrolizumab givet hver 3. uge som intervention. Det var derfor nødvendigt at udarbejde dette kliniske spørgsmål, som tillæg til protokollen.

Population

Patienter med NSCLC.

Intervention

Fast dosis

Pembrolizumab intravenøs infusion 200 mg hver 3. uge.

Pembrolizumab intravenøs infusion 400 mg hver 6 uge.

Vægtbaseret dosis

Pembrolizumab intravenøs infusion 2 mg/kg hver 3. uge.

Pembrolizumab intravenøs infusion 4 mg/kg hver 6. uge.

Komparator

Interventionerne bliver sammenlignet indbyrdes.

Effektmål

Se tabel 54 for effektmål. Såfremt sekretariatet ikke finder data på disse effektmål, vil Medicinrådet anvende relevante surrogatmål til besvarelse af dette kliniske spørgsmål.

Valg af effektmål

Tabel 54: Oversigt over valgte effektmål, deres vigtighed, mindste kliniske relevante forskel og kategori

Effektmål	Vigtighed	Mindste klinisk relevante forskelle (absolutte værdier)	Grundlag for mindste klinisk relevante forskel
Overall survival (OS)	Kritisk	Forskel i median OS på 3 måneder og Forskel i andel af patienter i live efter 12 og 18 måneder på 5 % ARR	Fagudvalgets vurdering
Behandlingsophør grundet uønskede hændelser	Kritisk	5 % ARR	Fagudvalgets vurdering
Progressionsfri overlevelse (PFS)	Vigtig	Forskel i median PFS på 3 måneder og Forskel i andel af patienter som har PFS efter 12 og 18 måneder på 5 % ARR	Fagudvalgets vurdering
Alvorlige uønskede hændelser grad 3-4 (SAE's)	Vigtig	5 % ARR og Kvalitativ sammenligning af bivirkningsprofiler	Fagudvalgets vurdering
Livskvalitet	Vigtig	Klinisk betydende ændring på valideret skema	Lille ændring på det valgte skema defineret i litteraturen
CNS-progression (gælder klinisk spørgsmål 1 og 2)	Vigtig	Forskel i median på 3 måneder	Fagudvalgets vurdering

* For alle effektmål ønskes data med tidshorisont på 2 år, samt data med længst mulig opfølgningstid.

13 Bilag 2: Søgeprotokol – kliniske spørgsmål

Der blev foretaget litteratursøgning af to omgang idet dacomitinib blev tilføjet som intervention for klinisk spørgsmål 1, efter den oprindelige protokol (version 2.0) var godkendt.

Søgningerne er foretaget 07.02.2019 (uden dacomitinib) og herefter er en supplerende søgning foretaget 18.02.2019, som inkluderer dacomitinib, jf. protokol version 2.1.

Lægemidler uden dacomitinib

Databaser: Embase <1974 to 2019 February 06> & MEDLINE(R) ALL <1946 to February 05, 2019>, Ovid platform (multifile).

Set	Search terms	Results
1	((Carcinoma, Non-Small-Cell Lung/ or Adenocarcinoma of Lung/) and "Drug Therapy".fs.) use medall	19469
2	(exp *non small cell lung cancer/ and "drug therapy".fs.) use omezd	11613
3	nsclc.ti,ab.	103451
4	((non-small cell or non small cell or nonsmall cell) adj5 lung? adj5 (cancer? or carcinoma? or adenocarcinoma? or neoplasm? or tumour? or tumor?)).ti,ab.	143718
5	(squamous cell adj5 lung adj5 carcinoma?).ti,ab.	10078
6	(large cell adj5 lung? adj5 carcinoma?).ti,ab.	2115
7	(lung adj5 adenocarcinoma?).ti,ab.	44879
8	or/1-7	202883
9	(Erlotinib Hydrochloride/ or (afatinib or gefitinib or osimertinib or CH5424802 or ceritinib or crizotinib or pembrolizumab).nm.) use medall	9084
10	(*afatinib/ or *erlotinib/ or *gefitinib/ or *osimertinib/ or *alectinib/ or *ceritinib/ or *crizotinib/ or *pembrolizumab/) use omezd	14886
11	(afatinib* or Gilotrif* or Giotrif* or BIBW 2992* or BIBW2992*).ti,ab.	3249
12	(erlotinib* or Tarceva* or CP-358* or CP358* or OSI-774* or OSI774*).ti,ab.	16537
13	(gefitinib* or Iressa* or ZD-1839* or ZD1839*).ti,ab.	15756
14	(osimertinib* or Tagrisso* or AZD-9291* or AZD9291*).ti,ab.	1860
15	(alectinib* or Alecensa* or RO-5424802* or RO5424802* or CH5424802).ti,ab.	1016
16	(ceritinib* or Zykadia* or LDK-378* or LDK378*).ti,ab.	1014
17	(crizotinib* or Xalkori* or PF-02341066* or PF-2341066* or PF2341066* or PF02341066*).ti,ab.	5657
18	(pembrolizumab* or lambrolizumab* or Keytruda* or MK-3475* or MK3475*).ti,ab.	6141
19	or/9-18	43653
20	8 and 19	23572
21	(exp animals/ not humans/) use medall	4544871
22	(exp animal/ not human/) use omezd	4525146
23	(Comment or Editorial or News).pt. use medall	1269354
24	((Abstract Report or Conference Abstract or Note or Conference Paper or Patent or Conference Review or Reports or Books or Editorial or Book Review or Chapter or Short Survey).pt. or conference abstract.st.) use omezd	5754102
25	(case.ti. or Case Reports.pt.) use medall	2212597
26	(case.ti. or case report/ or case study/) use omezd	2564133
27	or/21-26	19971134
28	20 not 27	13170
29	limit 28 to yr="2009-Current"	10931
30	limit 29 to (english or danish or swedish or norwegian)	10199

31	((randomized controlled trial or controlled clinical trial).pt. or randomi?ed.ab. or placebo.ab. or clinical trials as topic.sh. or randomly.ab. or trial.ti.) use medall	1229378
32	crossover procedure/ or double blind procedure/ or randomized controlled trial/ or single blind procedure/ or (random\$ or factorial\$ or crossover\$ or cross-over\$ or placebo\$ or (doubl\$ adj blind\$) or (singl\$ adj blind\$) or assign\$ or allocat\$ or volunteer\$).ti,ab,kw.	3735248
33	31 or 32	3966036
34	30 and 33	1848
35	remove duplicates from 34	1160
36	review.pt.	4883503
37	35 not 36	894
38	(systematic review or systematic overview or (cochrane adj3 review) or systematic literature review or drug class review or meta-synthes* or metasyntes* or meta-analys* or metaanaly*).ti.	337582
39	(systematic adj (review\$1 or overview\$1)).ab. and review.pt.	119910
40	systematic review.pt. use medall	101670
41	(systematic review/ or meta-analysis/ or network meta-analysis/ or "meta analysis (topic)"/) use oomezd	311435
42	(Meta-Analysis as Topic/ or Network Meta-Analysis/ or Meta-Analysis.pt.) use medall	112803
43	(data adj2 extract*).ab.	117310
44	(hand-search* or ((manual* or systematic*) adj2 search*)).ab.	85517
45	("cochrane database of systematic reviews" or "jbi database of systematic reviews and implementation reports").jn.	29393
46	or/38-45	652563
47	30 and 46	463
48	35 or 47	1458
49	remove duplicates from 48	1283

Databaser: Cochrane Database of Systematic Reviews & CENTRAL, Wiley platform)

Set	Search terms	Results
1	[mh "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"]	3601
2	("*non small cell lung cancer" or "large cell lung carcinoma" or "lung adenocarcinoma" or "squamous cell lung carcinoma"):kw	2966
3	nsclc:ti,ab	5555
4	((("non small cell" or "nonsmall cell") near/4 lung near/4 (cancer or carconima* or neoplasm* or tumour or tumor)):ti,ab	6944
5	#1 or #2 or #3 or #4	9020
6	(afatinib* or Gilotrif* or Giotrif* or BIBW 2992* or BIBW2992*):ti,ab,kw	236
7	(erlotinib* or Tarceva* or CP-358* or CP358* or OSI-774* or OSI774*):ti,ab,kw	1053
8	(gefitinib* or Iressa* or ZD-1839* or ZD1839*):ti,ab,kw	633
9	(osimertinib* or Tagrisso* or AZD-9291* or AZD9291*):ti,ab,kw,	89
10	(alectinib* or Alecensa* or RO-5424802* or RO5424802* or CH5424802):ti,ab,kw	56
11	(ceritinib* or Zykadia* or LDK-378* or LDK378*):ti,ab,kw	43
12	(crizotinib* or Xalkori* or PF-02341066* or PF-2341066* or PF2341066* or PF02341066*):ti,ab	4347
13	(pembrolizumab* or lambrolizumab* or Keytruda* or MK-3475* or MK3475*):ti,ab,kw	632
14	{or #6-#13}	6767
15	#5 and #14 with Cochrane Library publication date Between Jan 2009 and Feb 2019, in Cochrane Reviews	16
16	#5 and #14 with Publication Year from 2009 to 2019, in Trials	1194
17	"conference abstract":pt	125351
18	review:pt	7773
19	NCT*:au	130737
20	"Clinicaltrials gov":so	133675
21	#17 or #18 or #19 or #20	266860
22	#16 not #21	573

Dacomitinib, supplerende søgning

Databaser Embase <1974 to 2019 February 15>, Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to February 15, 2019>, Ovid platform (multifile).

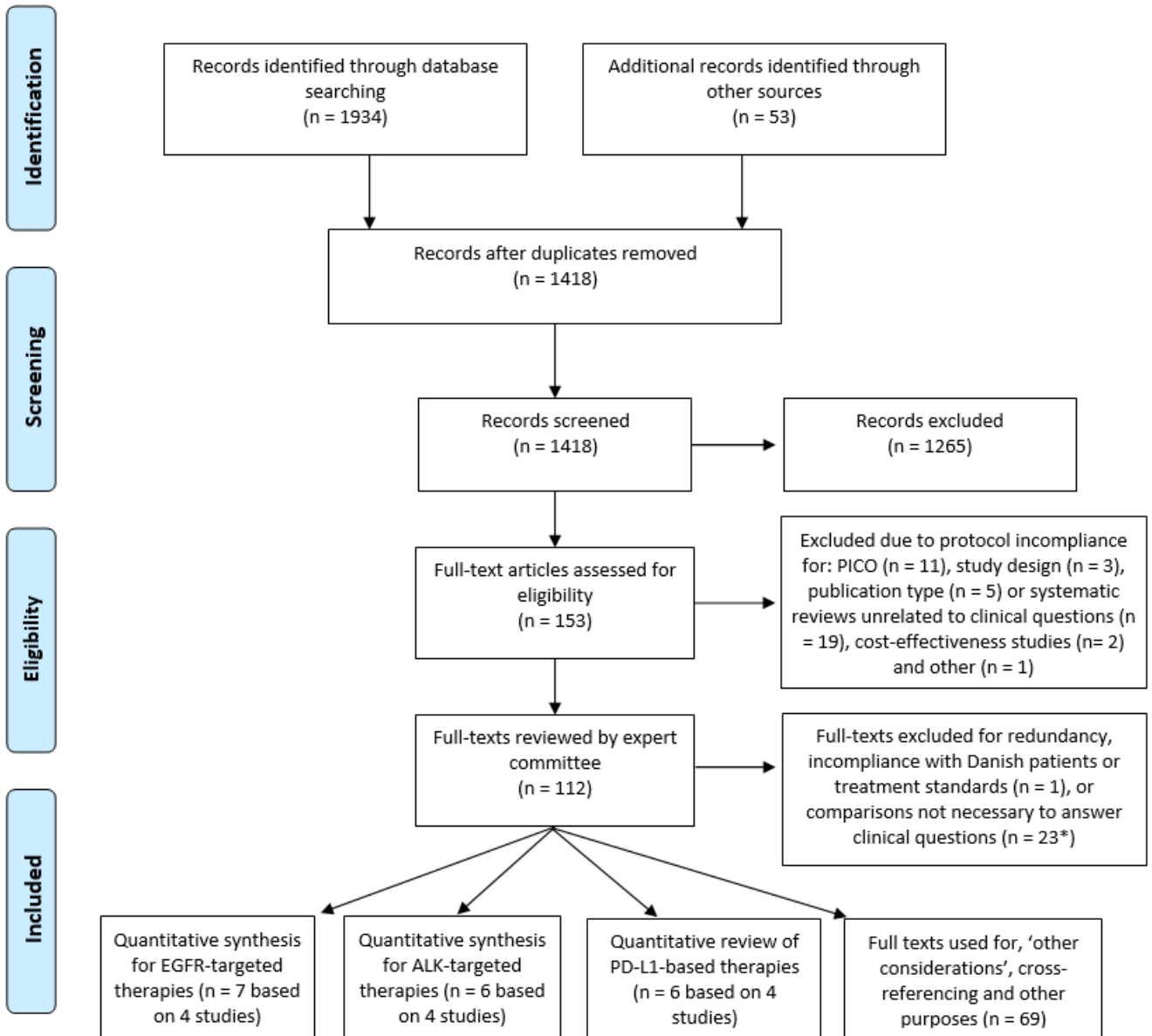
Set	Search terms	Results
1	((Carcinoma, Non-Small-Cell Lung/ or Adenocarcinoma of Lung/) and "Drug Therapy".fs.) use medall	19508
2	(exp *non small cell lung cancer/ and "drug therapy".fs.) use oomezd	11695
3	nsclc.ti,ab.	103607
4	((non-small cell or non small cell or nonsmall cell) adj5 lung? adj5 (cancer? or carcinoma? or adenocarcinoma? or neoplasm? or tumour? or tumor?)).ti,ab.	143939
5	(squamous cell adj5 lung adj5 carcinoma?).ti,ab.	10092
6	(large cell adj5 lung? adj5 carcinoma?).ti,ab.	2117
7	(lung adj5 adenocarcinoma?).ti,ab.	44970
8	or/1-7	203217
9	"PF 00299804".nm. use medall	90
10	dacomitinib/ use oomezd	861
11	(dacomitinib* or "PF 00299804" or PF00299804 or vizimpro*).ti,ab.	521
12	or/9-11	1062
13	8 and 12	601
14	(exp animals/ not humans/) use medall	4548295
15	(exp animal/ not human/) use oomezd	4530810
16	(Comment or Editorial or News).pt. use medall	1270288
17	((Abstract Report or Conference Abstract or Note or Conference Paper or Patent or Conference Review or Reports or Books or Editorial or Book Review or Chapter or Short Survey).pt. or conference abstract.st.) use oomezd	5761794
18	(case.ti. or Case Reports.pt.) use medall	2214436
19	(case.ti. or case report/ or case study/) use oomezd	2567314
20	or/14-19	19992544
21	13 not 20	423
22	limit 21 to yr="2009-Current"	420
23	limit 22 to (english or danish or swedish or norwegian)	414
24	((randomized controlled trial or controlled clinical trial).pt. or randomi?ed.ab. or placebo.ab. or clinical trials as topic.sh. or randomly.ab. or trial.ti.) use medall	1230378
25	crossover procedure/ or double blind procedure/ or randomized controlled trial/ or single blind procedure/ or (random\$ or factorial\$ or crossover\$ or cross-over\$ or placebo\$ or (doubl\$ adj blind\$) or (singl\$ adj blind\$) or assign\$ or allocat\$ or volunteer\$).ti,ab,kw.	3740575
26	24 or 25	3971451
27	23 and 26	71
28	remove duplicates from 27	54
29	review.pt.	4891218
30	28 not 29	31
31	(systematic review or systematic overview or (cochrane adj3 review) or systematic literature review or drug class review or meta-synthes* or metasynthes* or meta-analys* or metaanaly*).ti.	338855
32	(systematic adj (review\$1 or overview\$1)).ab. and review.pt.	120313
33	systematic review.pt. use medall	101912
34	(systematic review/ or meta-analysis/ or network meta-analysis/ or "meta analysis (topic)") use oomezd	312505

35	(Meta-Analysis as Topic/ or Network Meta-Analysis/ or Meta-Analysis.pt.) use medall	113151
36	(data adj2 extract*).ab.	117567
37	(hand-search* or ((manual* or systematic*) adj2 search*)).ab.	85798
38	("cochrane database of systematic reviews" or "jbi database of systematic reviews and implementation reports").jn.	29372
39	or/31-38	654449
40	23 and 39	26
41	30 or 40	52
42	remove duplicates from 41	47

Databaser: Cochrane Database of Systematic Reviews & CENTRAL, Wiley platform)

Set	Search terms	Results
#1	[mh "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"]	3601
#2	("*non small cell lung cancer" or "large cell lung carcinoma" or "lung adenocarcinoma" or "squamous cell lung carcinoma"):kw	2966
#3	nsclc:ti,ab	5555
#4	((("non small cell" or "nonsmall cell") near/4 lung near/4 (cancer or carconima* or neoplasm* or tumour or tumor)):ti,ab	6944
#5	#1 or #2 or #3 or #4	9020
#6	(dacomitinib* or "PF 00299804" or PF00299804 or vizimpro*):ti,ab,kw	58
#7	#5 and #6 with Cochrane Library publication date Between Jan 2009 and Feb 2019, in Cochrane Reviews	0
#8	#5 and #6 with Publication Year from 2009 to 2019, in Trials	35
#9	conference abstract:pt	125351
#10	review:pt	7773
#11	NCT*:au	130737
#12	Clinicaltrials gov:so	133675
#13	#9 or #10 or #11 or #12	266860
#14	#8 not #13	15

14 Bilag 3: Flowdiagram for litteraturudvælgelse



* These exclusions pertain to studies in which EGFR-TKIs were compared to chemotherapy. The expert committee found that clinical question 1 could be answered more concisely by excluding these studies.

15 Bilag 4: Baselinekarakteristika

Tabel 55: Populationskarakteristika ved baseline for anvendte studier (spørgsmål 1-8)

År	Studienavn	ID	Studiearme		Antal patienter		Kvinder, %	Alder, median	>65 år, %	PS 0-1, %	CNS/hjerne- metastaser, %	Rygning	Stadie IV, %	Adeno., %	PD-L1
			Intervention	Komparator	Intervention	Komparator									
Klinisk spørgsmål 1 (EGFR-TKI-præparater)															
2016	LUX-Lung 7	NCT01466660	Afatinib 40 mg/dag	Gefitinib 250 mg/dag	160	159	61,8	63	44,5	100	15,5	33,5 ¹	96,5 ¹	>99	
2017	CTONG0901	NCT01024413	Erlotinib 150 mg/dag	Gefitinib 250 mg/dag	81	84	53,5	58,5	44,1 ²	97,7	18,4	22,8 ¹	97,3	96,1	
2018	ARCHER1050	NCT01774721	Dacomitinib 45 mg/dag	Gefitinib 250 mg/dag	227	225	60,0 ¹	61/62	39,5 ¹	100	0	35,6 ¹	91,5 ¹	IR	
2018	FLAURA	NCT02296125	Osimertinib 80 mg/dag	Gefitinib 250 mg el. erlotinib 150 mg/dag	279	277	63	64/64	46,4 ¹	>99 ¹	21	36	95	98,5	
Klinisk spørgsmål 2 (ALK-TKI-præparater)															
2014	PROFILE 1014	NCT01154140	Crizotinib 250 mg/2 dag	Kemoterapi	172	171	61,5 ¹	52/54	16	94,5	26,5 ³	37	98	94	
2017	ALEX	NCT02075840	Alectinib 600 mg/2 dag	Crizotinib 250 mg/2 dag	152	151	56,5 ¹	58/54	23,1	93	40	37,5	96,5	92	
2017	ASCEND-4	NCT01828099	Ceritinib 750 mg/dag	Kemoterapi	189	187	57,5	55/54	22	93,5	32	39	96	96,5	
2018	PROFILE 1029	NCT01639001	Crizotinib 250 mg/2 dag	Kemoterapi	104	103	55,1	48/50	6,2	96,2	25,7	27,6	90,35	97,2	
Klinisk spørgsmål 3-8 (Pembrolizumab og kemoterapi)															
2016	KEYNOTE-024	NCT02142738	Pembrolizumab	Kemoterapi	154	151	38,7	64,5/66	54	>99	9,2	92,1	100	IR ⁴	0 / 0 / 100 %
2018	KEYNOTE-407	NCT02775435	Pembrolizumab og kemoterapi	Kemoterapi	278	281	18,7	65	55	100	7,9	92,7	100	2,35	194 / 207 / 146 ⁶
2018	KEYNOTE-189	NCT02578680	Pembrolizumab og kemoterapi	Kemoterapi	410	206	42,6	65/63,5	48,1	>99	17,4	88,1	100	96,1	190 / 186 / 202

Adeno: adenokarcinom, IR: ikke rapporteret, ¹ Udregnede procentsatser, ² Oplyst for ≥60 år, ³ Kun oplyst for hjernemetastaser, ⁴ Planocellulær: 18.4%; ikke-planocellulær: 81,6%, ⁶ I Keynote-407 kunne PD-L1 ekspression ikke vurderes 12 patienter, i KEYNOTE-189 var dette tilfældet for 28 patienter.

16 Bilag 5: Studiekarakteristika

Tabel 56: Studiekarakteristika for anvendte studier (spørgsmål 1-8)

År	Studienavn	ID	Studiearme		Opfølgningstid ¹		Førstelinjebehandling	Dobbeltblindet	Overkrydsning tilladt	Patient-subgruppe	Referencer	Effekt mål (per Medicinrådets protokol)
			Intervention	Komparator	Intervention	Komparator						
Klinisk spørgsmål 1 (EGFR-TKI-præparater)												
2016	LUX-Lung 7	NCT01466660	Afatinib 40 mg/dag	Gefitinib 250 mg/dag	42,6 mdr. (ITT)		Alle patienter	Nej	Nej	Aktiverende EGFR-mutation	[21]	OS, behandlingsophør grundet AE's, PFS, AE's 3-4 og livskvalitet
2017	CTONG0901	NCT01024413	Erlotinib 150 mg/dag	Gefitinib 250 mg/dag	22,1 mdr. (ITT)		64,5 %	Nej	Nej	Aktiverende EGFR-mutation	[19]	OS, behandlingsophør grundet AE's, PFS og AE's 3-4
2018	ARCHER1050	NCT01774721	Dacomitinib 45 mg/dag	Gefitinib 250 mg/dag	31,1 mdr.	31,4 mdr.	Alle patienter	Nej	Nej	Aktiverende EGFR-mutation	[22,23]	OS, behandlingsophør grundet AE's, PFS, AE's 3-4 og livskvalitet
2018	FLAURA	NCT02296125	Osimertinib 80 mg/dag	Gefitinib 250 mg el. erlotinib 150 mg/dag	15,0 mdr.	9,7 mdr.	Alle patienter	Ja	Ja	Aktiverende EGFR-mutation	[25,63]	OS, behandlingsophør grundet AE's, PFS, AE's grad 3-4, CNS-progression
Klinisk spørgsmål 2 (ALK-TKI-præparater)												
2014	PROFILE 1014	NCT01154140	Crizotinib 250 mg/2. dag	Kemoterapi	45,7 mdr.	45,5 mdr.	Alle patienter	Nej	Ja	ALK-translokation	[33-35]	OS, behandlingsophør grundet AE's, PFS, AE's 3-4, CNS PFS og livskvalitet
2017	ALEX	NCT02075840	Alectinib 600 mg/2. dag	Crizotinib 250 mg/2. dag	18,6 mdr.	17,6 mdr.	Alle patienter	Nej	Nej	ALK-translokation	[37,64]	OS, behandlingsophør grundet AE's, PFS, AE's 3-4 og CNS PFS
2017	ASCEND-4	NCT01828099	Ceritinib 750 mg/dag	Kemoterapi	19,7 mdr. (ITT)		Alle patienter	Nej	Ja	ALK-translokation	[39]	OS, behandlingsophør grundet AE's, PFS, AE's 3-4 og livskvalitet
2018	PROFILE 1029	NCT01639001	Crizotinib 250 mg/2. dag	Kemoterapi	22,5 mdr.	21,6 mdr.	Alle patienter	Nej	Ja	ALK-translokation	[40]	OS, behandlingsophør grundet AE's, PFS, AE's 3-4 og livskvalitet
Klinisk spørgsmål 3-8 (Pembrolizumab og kemoterapi)												
2016	KEYNOTE-024	NCT02142738	Pembrolizumab	Kemoterapi	11,2 mdr. (ITT)		Alle patienter	Nej	Ja	ALK/EGFR-negativ, PD-L1 >50 %	[41-43]	OS, behandlingsophør grundet AE's, PFS, AE's 3-4, og livskvalitet
2018	KEYNOTE-407	NCT02775435	Pembrolizumab og kemoterapi	Kemoterapi	7,8 mdr. (ITT)		Alle patienter	Ja	Ja	ALK/EGFR-negativ PD-L1 0-100%	[46,47]	OS, behandlingsophør grundet AE's, PFS, AE's 3-4 og livskvalitet
2018	KEYNOTE-189	NCT02578680	Pembrolizumab og kemoterapi	Kemoterapi	10,5 mdr. (ITT)		Alle patienter	Ja	Ja	ALK/EGFR-negativ PD-L1 0-100%	[45]	OS, behandlingsophør grundet AE's, PFS og AE's 3-4

¹ Median opfølgning ved seneste anvendte afrapportering.

AE's: 'Adverse events' (uønskede hændelser).

ITT: 'Intention-to-treat'

17 Bilag 6: Relative forskelle benyttet i NMAer (klinisk spørgsmål 1 og 2)

Tabel 57: OS, klinisk spørgsmål 1

Studienavn	Intervention	Komparator	OS HR
LUX-Lung 7	Afatinib	Gefitinib	0,86 [0,66; 1,12]
ARCHER1050	Dacomitinib	Gefitinib	0,76 [0,58; 0,99]
FLAURA	Osimertinib	Gefitinib/erlotinib	0,63 [0,45;0,88]

Tabel 58: Behandlingsophør grundet uønskede hændelser, klinisk spørgsmål 1

Studie ID	Intervention	Komparator	RR
LUX-Lung 7	Afatinib	Gefitinib	1,05
ARCHER1050	Dacomitinib	Gefitinib	1,44
FLAURA	Osimertinib	Gefitinib/erlotinib	0,75

Tabel 59: PFS, klinisk spørgsmål 1

Studie ID	Intervention	Komparator	PFS HR
LUX-Lung 7	Afatinib	Gefitinib	0,73 [0,57; 0,95]
ARCHER1050	Dacomitinib	Gefitinib	0,59 [0,47; 0,74]
FLAURA	Osimertinib	Gefitinib/erlotinib	0,46 [0,37; 0,57]

Tabel 60: Uønskede hændelser grad 3-4, klinisk spørgsmål 1

Studie ID	Intervention	Komparator	RR
LUX-Lung 7	Afatinib	Gefitinib	1,09
ARCHER1050	Dacomitinib	Gefitinib	1,53
FLAURA	Osimertinib	Gefitinib/erlotinib	0,75

Tabel 61. OS, klinisk spørgsmål 2

Studienavn	Intervention	Komparator	OS HR
PROFILE 1014	Crizotinib	Kemoterapi	0,76 [0,55; 1,05]
ALEX	Alectinib	Crizotinib	0,76 [0,48; 1,20]
ASCEND-4	Ceritinib	Kemoterapi	0,73 [0,50; 1,08]
PROFILE 1029	Crizotinib	Kemoterapi	0,90 [0,56; 1,46]

Tabel 62. PFS, klinisk spørgsmål 2

Studie ID	Intervention	Komparator	PFS HR
PROFILE 1014	Crizotinib	Kemoterapi	0,45 [0,35; 0,60]
ALEX	Alectinib	Crizotinib	0,50 [0,36; 0,70]
ASCEND-4	Ceritinib	Kemoterapi	0,55 [0,42; 0,73]
PROFILE 1029	Crizotinib	Kemoterapi	0,40 [0,29; 0,57]

18 Bilag 7: SUCRA-resultater (klinisk spørgsmål 1 og 2)

Tabel 63. SUCRA-værdier for effektmål der indgår i NMAen for klinisk spørgsmål 1.

Effektmål	SUCRA-værdi			
	Gefitinib/erlotinib	Afatinib	Dacomitinib	Osimertinib
<i>OS</i>	5,2 %	40,4 %	63,4 %	91,0 %
<i>Behandlingsophør grundet uønskede hændelser</i>	52,9 %	47,0 %	9,0 %	91,1%
<i>PFS</i>	0,3 %	36,7 %	65,2 %	97,9 %
<i>Uønskede hændelser grad 3-4</i>	59,8 %	40,3 %	0,25 %	99,7 %

Se beskrivelse af beregning og fortolkning af SUCRA-værdier i afsnit 5.5.1.

Tabel 64. SUCRA-værdier for effektmål der indgår i NMAen for klinisk spørgsmål 2.

Effektmål	SUCRA-værdi			
	Kemoterapi	Crizotinib	Alectinib	Ceritinib
<i>OS</i>	4,7 %	47,6 %	85,2 %	62,6 %
<i>PFS</i>	0 %	63,9 %	100 %	36,1 %

Se beskrivelse af beregning og fortolkning af SUCRA-værdier i afsnit 5.5.1.

19 Bilag 8: Evidens kvalitet jf. GRADE

Kvaliteten af evidensen er vurderet i overensstemmelse med GRADE-retningslinjer (<http://www.gradeworkinggroup.org/>). For klinisk spørgsmål 1 og 2 hvor der er foretaget NMA'er, er der lavet evidensvurderingen for alle de enkelte studier inddraget i analyserne, samt studier der ligger til grund for NMA'erne eller inddrages i narrative analyser. For klinisk spørgsmål 3-8 er der foretaget vurderinger af evidenskvaliteten for alle de studier der indgår i de direkte og indirekte sammenligninger. Der er ikke foretaget vurdering af evidenskvaliteten for studier der anvendes i besvarelse af klinisk spørgsmål 9 (se afsnit 6.9.3). Bemærk at der for effektestimater henvises til afsnit i teksten. Dette er fordi effektestimaterne for de direkte sammenligninger ikke er identiske med de estimater der er udregnet i netværksmetaanalyserne, som ligger til grund for de kliniske vurderinger, samt for at minimere redundans.

Tabel 65: LUX-Lung 7 [20,21] (Afatinib versus gefitinib)

Sikkerhedsvurdering							Effekt*	Sikkerhed	Vigtighed
Antal studier	Studie-design	Risk af bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser			
OS									
1	Randomiseret forsøg	Ikke alvorlig	Alvorlig ^a	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ingen	Se Tabel 57 (studiedata) og Tabel 14 (NMA)	⊕⊕⊕○ MODERAT	KRITISK
Behandlingsophør grundet uønskede hændelser									
1	Randomiseret forsøg	Ikke alvorlig	Alvorlig ^a	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ingen	Se Tabel 58 (studiedata) og Tabel 16 (NMA)	⊕⊕⊕○ MODERAT	KRITISK
PFS									
1	Randomiseret forsøg	Ikke alvorlig	Alvorlig ^a	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ingen	Se Tabel 59 (studiedata) og Tabel 18 (NMA)	⊕⊕⊕○ MODERAT	VIGTIG
Uønskede hændelser grad 3-5									
1	Randomiseret forsøg	Alvorlig ^b	Alvorlig ^a	Alvorlig ^c	Ikke alvorlig	Ingen	Se Tabel 60 (studiedata) og Tabel 20 (NMA)	⊕⊕○○ LAV	VIGTIG
Livskvalitet									
1	Randomiseret forsøg	Alvorlig ^c	Alvorlig ^a	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ingen	Se afsnit 6.1.2 'Livskvalitet'	⊕⊕○○ LAV	VIGTIG
CNS-progression									
1	Randomiseret forsøg	IR	IR	IR	IR	-	Se afsnit 6.1.2 'CNS-progression'	-	VIGTIG

* Effektestimater er præsenteret i teksten. Bemærk at effektestimater for direkte sammenligninger (fra det enkelte studie) ikke er identiske med tilsvarende estimater beregnet per netværksmetaanalyse (NMA).

a. Der foreligger kun et enkelt studie for den pågældende sammenligning.

b. Studiet er 'open label'.

c. For det pågældende effektmål har det været nødvendigt at afvige fra protokollen (grad 3-4 hændelser) for at sikre sammenlignelighed på tværs af studier.

Tabel 66: CTONG0901 [19] (Erlotinib versus gefitinib)

Sikkerhedsvurdering							Effekt*	Sikkerhed	Vigtighed
Antal studier	Studie-design	Risk of bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser			
OS									
1	Randomiseret forsøg	Ikke alvorlig	Alvorlig ^a	Ikke alvorlig	Alvorlig ^b	Ingen	Se afsnit 6.1.1	⊕⊕○○ LAV	KRITISK
Behandlingsophør grundet uønskede hændelser									
1	Randomiseret forsøg	Ikke alvorlig	Alvorlig ^a	Alvorlig ^c	Ikke alvorlig	Ingen	Se afsnit 6.1.1	⊕⊕○○ LAV	KRITISK
PFS									
1	Randomiseret forsøg	Ikke alvorlig	Alvorlig ^a	Ikke alvorlig	Alvorlig ^b	Ingen	Se afsnit 6.1.1	⊕⊕○○ LAV	VIGTIG
Uønskede hændelser grad 3-5									
1	Randomiseret forsøg	Alvorlig ^d	Alvorlig ^a	Alvorlig ^{c, d}	Ikke alvorlig	Ingen	Se afsnit 6.1.1	⊕○○○ MEGET LAV	VIGTIG
Livskvalitet									
1	Randomiseret forsøg	IR	IR	IR	IR	-	-	-	VIGTIG
CNS-progression									
1	Randomiseret forsøg	IR	IR	IR	IR	-	-	-	VIGTIG

* Effektestimater er præsenteret i teksten. Bemærk at effektestimater for direkte sammenligninger (fra det enkelte studie) ikke er identiske med tilsvarende estimater beregnet per netværksmetaanalyse (NMA).

a. Der foreligger kun et enkelt studie for den pågældende sammenligning.

b. Studiet inkluderer et betragteligt antal patienter som modtager andenlinjebehandling (der findes dermed kun OS og PFS-estimater for en subgruppe af patienter som får førstelinjebehandling)

c. Estimatet inkluderer patienter som får andenlinjebehandling (der foreligger ikke et subgruppeestimat kun for patienter i første linje). Bemærk at der ved dette effektmål ikke er nedgraderet yderligere for unøjagtighed.

d. Studiet er 'open label'.

d. For det pågældende effektmål har det været nødvendigt at afvige fra protokollen (grad 3-4 hændelser) for at sikre sammenlignelighed på tværs af studier.

Tabel 67: FLAURA [24,25] (Osimertinib versus gefitinib/erlotinib)

Sikkerhedsvurdering							Effekt*	Sikkerhed	Vigtighed
Antal studier	Studie-design	Risk of bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser			
OS									
1	Randomiseret forsøg	Ikke alvorlig	Alvorlig ^a	Ikke alvorlig	Alvorlig ^b	Ingen	Se Tabel 57 (studiedata) og Tabel 14 (NMA)	⊕⊕○○ LAV	KRITISK
Behandlingsophør grundet uønskede hændelser									
1	Randomiseret forsøg	Ikke alvorlig	Alvorlig ^a	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ingen	Se Tabel 58 (studiedata) og Tabel 16 (NMA)	⊕⊕⊕○ MODERAT	KRITISK
PFS									
1	Randomiseret forsøg	Ikke alvorlig	Alvorlig ^a	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ingen	Se Tabel 59 (studiedata) og Tabel 18 (NMA)	⊕⊕⊕○ MODERAT	VIGTIG
Uønskede hændelser grad 3-5									
1	Randomiseret forsøg	Alvorlig ^d	Alvorlig ^a	Alvorlig ^e	Ikke alvorlig	Ingen	Se Tabel 60 (studiedata) og Tabel 20 (NMA)	⊕○○○ MEGET LAV	VIGTIG
Livskvalitet									
1	Randomiseret forsøg	IR	IR	IR	IR	IR	Se afsnit 6.1.2 'Livskvalitet'	-	VIGTIG
CNS-progression									
1	Randomiseret forsøg	Ikke alvorlig	Alvorlig ^a	Ikke alvorlig	Alvorlig ^c	Ingen	Se afsnit 6.1.2 'CNS-progression'	⊕⊕○○ LAV	VIGTIG

* Effektestimater er præsenteret i teksten. Bemærk at effektestimater for direkte sammenligninger (fra det enkelte studie) ikke er identiske med tilsvarende estimater beregnet per netværksmetaanalyse (NMA).

a. Der foreligger kun et enkelt studie for den pågældende sammenligning.

b. Data for det pågældende effektmål er umodent.

c. Estimater stammer fra mindre subgruppe.

d. Studiet er 'open label'.

e. For det pågældende effektmål har det været nødvendigt at afvige fra protokollen (grad 3-4 hændelser) for at sikre sammenlignelighed på tværs af studier

Table 68: ARCHER1050 [22,23] (Dacomitinib versus gefitinib/erlotinib)

Sikkerhedsvurdering							Effekt*	Sikkerhed	Vigtighed
Antal studier	Studie-design	Risk of bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser			
OS									
1	Randomiseret forsøg	Ikke alvorlig	Alvorlig ^a	Alvorlig ^b	Ikke alvorlig	Ingen	Se Tabel 57 (studiedata) og Tabel 14 (NMA)	⊕⊕○○ LAV	KRITISK
Behandlingsophør grundet uønskede hændelser									
1	Randomiseret forsøg	Ikke alvorlig	Alvorlig ^a	Alvorlig ^b	Ikke alvorlig	Ingen	Se Tabel 58 (studiedata) og Tabel 16 (NMA)	⊕⊕○○ LAV	KRITISK
PFS									
1	Randomiseret forsøg	Ikke alvorlig	Alvorlig ^a	Alvorlig ^b	Ikke alvorlig	Ingen	Se Tabel 59 (studiedata) og Tabel 18 (NMA)	⊕⊕○○ LAV	VIGTIG
Uønskede hændelser grad 3-5									
1	Randomiseret forsøg	Alvorlig ^c	Alvorlig ^a	Alvorlig ^{b, d}	Ikke alvorlig	Ingen	Se Tabel 60 (studiedata) og Tabel 20 (NMA)	⊕○○○ MEGET LAV	VIGTIG
Livskvalitet									
1	Randomiseret forsøg	Alvorlig ^c	Alvorlig ^a	Alvorlig ^b	Ikke alvorlig	Ingen	Se afsnit 6.1.2 'Livskvalitet'	⊕○○○ MEGET LAV	VIGTIG
CNS-progression									
1	Randomiseret forsøg	IR	IR	IR	IR		Se afsnit 6.1.2 'CNS-progression'	-	VIGTIG

* Effektestimater er præsenteret i teksten. Bemærk at effektestimater for direkte sammenligninger (fra det enkelte studie) ikke er identiske med tilsvarende estimater beregnet per netværksmetaanalyse (NMA).

a. Der foreligger kun et enkelt studie for den pågældende sammenligning.

b. Studiet har ekskluderet en betragtelig gruppe af patienter med CNS-metastaser.

c. Studiet er 'open label'.

d. For det pågældende effektmål har det været nødvendigt at afvige fra protokollen (grad 3-4 hændelser) for at sikre sammenlignelighed på tværs af studier.

Tabel 69: PROFILE 1014 [33–35] (Crizotinib versus kemoterapi)

Sikkerhedsvurdering							Effekt*	Sikkerhed	Vigtighed
Antal studier	Studie-design	Risk of bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser			
OS									
1	Randomiseret forsøg	Ikke alvorlig	Alvorlig ^a	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ingen	Se Tabel 61 (studiedata) og Tabel 25 (NMA)	⊕⊕⊕○ MODERAT	KRITISK
Behandlingsophør grundet uønskede hændelser									
1	Randomiseret forsøg	Alvorlig ^b	Alvorlig ^a	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ingen	Se Tabel 26 (studiedata)	⊕⊕○○ LAV	KRITISK
PFS									
1	Randomiseret forsøg	Ikke alvorlig	Alvorlig ^a	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ingen	Se Tabel 62 (studiedata) og Tabel 27 (NMA)	⊕⊕⊕○ MODERAT	VIGTIG
Uønskede hændelser grad 3-4									
1	Randomiseret forsøg	Alvorlig ^c	Alvorlig ^a	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ingen	Se Tabel 29 (studiedata)	⊕⊕○○ LAV	VIGTIG
Livskvalitet									
1	Randomiseret forsøg	Alvorlig ^c	Alvorlig ^a	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ingen	Se afsnit 6.2.2 'Livskvalitet'	⊕⊕○○ LAV	VIGTIG
CNS-progression									
1	Randomiseret forsøg	Ikke alvorlig	Alvorlig ^a	Ikke alvorlig	Alvorlig ^d	Ingen	Se afsnit 6.2.2, 'CNS-progression'	⊕⊕○○ LAV	VIGTIG

* Effektestimater er præsenteret i teksten. Bemærk at effektestimater for direkte sammenligninger (fra det enkelte studie) ikke er identiske med tilsvarende estimater beregnet per netværksmetaanalyse (NMA).

a. Der foreligger kun et enkelt studie for den pågældende sammenligning.

b. Der er betragtelig forskel i behandlingstid mellem de to arme (kortere for kemoterapi). Behandlingsophør grundet uønskede hændelser er kun målt i behandlingsperioden for den allokerede behandling. Der er således væsentligt kortere tid hvori hændelser registreres for kemoterapi-armen.

c. Studiet er 'open label'.

d. Der er udført subgruppeanalyser hos patienter med hjernemetastaser på randomiseringstidspunktet. Der er tale om en mindre del af den samlede ITT-population (23%, svarende til n = 79).

Tabel 70: ALEX [36,37] (Alectinib versus crizotinib)

Sikkerhedsvurdering							Effekt*	Sikkerhed	Vigtighed
Antal studier	Studie-design	Risk of bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser			
OS									
1	Randomiseret forsøg	Ikke alvorlig	Alvorlig ^a	Ikke alvorlig	Alvorlig ^d	Ingen	Se Tabel 61 (studiedata) og Tabel 25 (NMA)	⊕⊕○○ LAV	KRITISK
Behandlingsophør grundet uønskede hændelser									
1	Randomiseret forsøg	Ikke alvorlig	Alvorlig ^a	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ingen	Se Tabel 26 (studiedata)	⊕⊕⊕○ MODERAT	KRITISK
PFS									
1	Randomiseret forsøg	Ikke alvorlig	Alvorlig ^a	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ingen	Se Tabel 62 (studiedata) og Tabel 27 (NMA)	⊕⊕⊕○ MODERAT	VIGTIG
Uønskede hændelser grad 3-4									
1	Randomiseret forsøg	Alvorlig ^b	Alvorlig ^a	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ingen	Se Tabel 29 (studiedata)	⊕⊕○○ LAV	VIGTIG
Livskvalitet									
1	Randomiseret forsøg	IR	IR	IR	IR		Se afsnit 6.2.2 'Livskvalitet'	-	VIGTIG
CNS-progression									
1	Randomiseret forsøg	Ikke alvorlig	Alvorlig ^a	Ikke alvorlig	Alvorlig ^c	Ingen	Se afsnit 6.2.2, 'CNS-progression'	⊕⊕○○ LAV	VIGTIG

* Effektestimater er præsenteret i teksten. Bemærk at effektestimater for direkte sammenligninger (fra det enkelte studie) ikke er identiske med tilsvarende estimater beregnet per netværksmetaanalyse (NMA).

a. Der foreligger kun et enkelt studie for den pågældende sammenligning.

b. Studiet er 'open label'.

c. Der er udført subgruppeanalyser hos patienter med hjernemetastaser på randomiseringstidspunktet. Der er tale om en mindre del af den samlede ITT-population (ca. 40%, svarende til n = 122)

d. Data for det pågældende effektmål er umodne.

Tabel 71: ASCEND-4 [39] (Ceritinib versus kemoterapi)

Sikkerhedsvurdering							Effekt*	Sikkerhed	Vigtighed
Antal studier	Studie-design	Risk of bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser			
OS									
1	Randomiseret forsøg	Ikke alvorlig	Alvorlig ^a	Ikke alvorlig	Alvorlig ^f	Ingen	Se Tabel 61 (studiedata) og Tabel 25 (NMA)	⊕⊕○○ LAV	KRITISK
Behandlingsophør grundet uønskede hændelser									
1	Randomiseret forsøg	Ikke alvorlig	Alvorlig ^a	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ingen	Se Tabel 26 (studiedata)	⊕⊕⊕○ MODERAT	KRITISK
PFS									
1	Randomiseret forsøg	Ikke alvorlig	Alvorlig ^a	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ingen	Se Tabel 62 (studiedata) og Tabel 27 (NMA)	⊕⊕⊕○ MODERAT	VIGTIG
Uønskede hændelser grad 3-4									
1	Randomiseret forsøg	Alvorlig ^b	Alvorlig ^a	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ingen	Se Tabel 29 (studiedata)	⊕⊕○○ LAV	VIGTIG
Livskvalitet									
1	Randomiseret forsøg	Alvorlig ^b	Alvorlig ^a	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ingen numerisk afrapportering ^c	Se afsnit 6.2.2 'Livskvalitet'	⊕○○○ MEGET LAV	VIGTIG
CNS-progression									
1	Randomiseret forsøg	Ikke alvorlig	Alvorlig ^a	Ikke alvorlig	Alvorlig ^d	Afrapportering ^e	Se afsnit 6.2.2, 'CNS-progression'	⊕○○○ MEGET LAV	VIGTIG

* Effektestimater er præsenteret i teksten. Bemærk at effektestimater for direkte sammenligninger (fra det enkelte studie) ikke er identiske med tilsvarende estimater beregnet per netværksmetaanalyse (NMA).

a. Der foreligger kun et enkelt studie for den pågældende sammenligning.

b. Studiet er 'open label'.

c. Estimater for livskvalitet er afrapporteret grafisk. Det kan aflæses at ændring for den globale livskvalitet scorer ikke overstiger fem point.

d. Der er udført subgruppeanalyser hos patienter med hjernemetastaser ved baseline. Der er tale om en mindre del af den samlede ITT-population (ca. 32%, svarende til n = 121)

e. CNS-progression er ikke afrapporteret som effektmålet er specificeret i protokollen. Der opgives generel PFS separat for patienter med/uden hjernemetastaser ved baseline.

f. Data for det pågældende effektmål er umodne.

Tabel 72: PROFILE 1029 [65] (Crizotinib versus kemoterapi)

Sikkerhedsvurdering							Effekt*	Sikkerhed	Vigtighed
Antal studier	Studie-design	Risk of bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser			
OS									
1	Randomiseret forsøg	Ikke alvorlig	Alvorlig ^a	Ikke alvorlig	Alvorlig ^f	Ingen	Se Tabel 61 (studiedata) og Tabel 25 (NMA)	⊕⊕○○ LAV	KRITISK
Behandlingsophør grundet uønskede hændelser									
1	Randomiseret forsøg	Alvorlig ^b	Alvorlig ^a	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ingen	Se Tabel 26 (studiedata)	⊕⊕○○ LAV	KRITISK
PFS									
1	Randomiseret forsøg	Ikke alvorlig	Alvorlig ^a	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ingen	Se Tabel 62 (studiedata) og Tabel 27 (NMA)	⊕⊕⊕○ MODERAT	VIGTIG
Uønskede hændelser grad 3-4									
1	Randomiseret forsøg	Alvorlig ^c	Alvorlig ^a	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Afrapportering ^d	Se Tabel 29 (studiedata)	⊕○○○ MEGET LAV	VIGTIG
Livskvalitet									
1	Randomiseret forsøg	Alvorlig ^c	Alvorlig ^a	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Afrapportering ^d	Se afsnit 6.2.2 'Livskvalitet'	⊕○○○ MEGET LAV	VIGTIG
CNS-progression									
1	Randomiseret forsøg	IR	IR	IR	IR		Se afsnit 6.2.2, 'CNS-progression'	-	VIGTIG

* Effektestimater er præsenteret i teksten. Bemærk at effektestimater for direkte sammenligninger (fra det enkelte studie) ikke er identiske med tilsvarende estimater beregnet per netværksmetaanalyse (NMA).

a. Der foreligger kun et enkelt studie for den pågældende sammenligning.

b. Der er betragtelig forskel i behandlingstid mellem de to arme (kortere for kemoterapi). Behandlingsophør grundet uønskede hændelser er kun målt i behandlingsperioden for den allokerede behandling. Der er således væsentligt kortere tid hvori hændelser registreres for kemoterapi-armen.

c. Studiet er 'open label'.

d. Der er mangelfuld afrapportering af effektmålet i det publicerede data.

f. Data for det pågældende effektmål er umodne.

Tabel 73: KEYNOTE-407 [46]

Sikkerhedsvurdering							Effekt*	Sikkerhed	Vigtighed
Antal studier	Studie-design	Risk of bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser			
OS									
1	Randomiseret forsøg	Ikke alvorlig	Alvorlig ^a	Ikke alvorlig	Alvorlig ^b	Ingen	Se kliniske spørgsmål 4,6 og 8	⊕⊕○○ LAV	KRITISK
Behandlingsophør grundet uønskede hændelser									
1	Randomiseret forsøg	Ikke alvorlig	Alvorlig ^a	Alvorlig ^c	Ikke alvorlig	Ingen	Se kliniske spørgsmål 4,6 og 8	⊕⊕○○ LAV	KRITISK
PFS									
1	Randomiseret forsøg	Ikke alvorlig	Alvorlig ^a	Ikke alvorlig	Alvorlig ^b	Ingen	Se kliniske spørgsmål 4,6 og 8	⊕⊕○○ LAV	VIGTIG
Uønskede hændelser grad 3-5									
1	Randomiseret forsøg	Ikke alvorlig	Alvorlig ^a	Alvorlig ^c	Ikke alvorlig	Ingen	Se kliniske spørgsmål 4,6 og 8	⊕⊕○○ LAV	VIGTIG
Livskvalitet									
1	Randomiseret forsøg	Ikke alvorlig	Alvorlig ^a	Alvorlig ^c	Ikke alvorlig	Ingen	Se kliniske spørgsmål 4,6 og 8	⊕⊕○○ LAV	VIGTIG

* Effektestimater er præsenteret i teksten.

a. Der foreligger kun et enkelt studie for den pågældende sammenligning.

b. Meget bredt konfidensinterval. Benyttelse af subpopulationen af PD-L1 ekspression er uforeneligt med "optimal sample size".

c. Dataanalyse er udført på ITT population og ikke den ønskede subgruppe

Tabel 74: KEYNOTE-189 [45]

Sikkerhedsvurdering							Effekt*	Sikkerhed	Vigtighed
Antal studier	Studie-design	Risk of bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser			
OS									
1	Randomiseret forsøg	Ikke alvorlig	Alvorlig ^a	Ikke alvorlig	Alvorlig ^b	Ingen	Se kliniske spørgsmål 3,5 og 7	⊕⊕○○ LAV	KRITISK
Behandlingsophør grundet uønskede hændelser									
1	Randomiseret forsøg	Ikke alvorlig	Alvorlig ^a	Alvorlig ^c	Ikke alvorlig	Ingen	Se kliniske spørgsmål 3,5 og 7	⊕⊕○○ LAV	KRITISK
PFS									
1	Randomiseret forsøg	Ikke alvorlig	Alvorlig ^a	Ikke alvorlig	Alvorlig ^b	Ingen	Se kliniske spørgsmål 3,5 og 7	⊕⊕○○ LAV	VIGTIG
Uønskede hændelser grad 3-5									
1	Randomiseret forsøg	Ikke alvorlig	Alvorlig ^a	Alvorlig ^c	Ikke alvorlig	Ingen	Se kliniske spørgsmål 3,5 og 7	⊕⊕○○ LAV	VIGTIG
Livskvalitet									
1	Randomiseret forsøg	Meget alvorlig ^d	Alvorlig ^a	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ingen	Se kliniske spørgsmål 3,5 og 7	⊕○○○ MEGET LAV	VIGTIG

* Effektestimater er præsenteret i teksten.

a. Der foreligger kun et enkelt studie for den pågældende sammenligning.

b. Intet CI på absolut effekt

c. Dataanalyse er udført på ITT population og ikke den ønskede subgruppe

20 Bilag 9: Risk of bias

Der er foretaget vurderinger af Risk of bias med 'The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias' for alle studier der ligger til grund for besvarelse af klinisk spørgsmål 1-8. I mange tilfælde er studieprotokollen konsulteret, enten publiceret online som bilag til diverse artikler eller på Clinicaltrials.gov.

Tabel 75: LUX-Lung 7

Bias	Vurdering	Begrundelse
Random sequence generation (Selection bias)	Lav risiko for bias	"Eligible patients were randomly assigned (1:1) to receive afatinib or gefitinib, stratified by EGFR mutation type (exon 19 deletion vs Leu858Arg) and baseline brain metastases (presence vs absence). Permuted blocks of size four were created with a validated random number generating system at Boehringer Ingelheim, verified by a trial-independent statistician..."
Allocation concealment (Selection bias)	Lav risiko for bias	"Permuted blocks of size four were created with a validated random number generating system at Boehringer Ingelheim, verified by a trial-independent statistician, and implemented centrally via an interactive voice or web-based response system.", "Individuals directly involved in the conduct and analysis of the trial did not have access to the randomisation schedule."
Blinding of participants and personnel (Performance bias)	Høj risiko for bias	"Clinicians and patients were not masked to treatment allocation" Kommentar: studiet var 'open label'.
Blinding of outcome assessment (Detection bias)	Lav risiko for bias	"...independent review of tumour response was done in a blinded manner" Kommentar: analysen af det ene co-primære endepunkt (PFS) var blindet. Det andet primære endepunkt var overlevelse.
Incomplete outcome data (Attrition bias)	Lav risiko for bias	Kommentar: Studiets primære endepunktet analyseres for ITT-populationen, men det er uklart i hvilket omfang der er foretaget sensitivitetsanalyser som belyser 'attrition'.
Selective reporting (Reporting bias)	Lav risiko for bias	Kommentar: Protokol er tilgængelig, og alle studiets præspecificerede effektmål af interesse er blevet rapporteret som beskrevet i protokollen.
Other bias	Lav risiko for bias	Der synes ikke at være årsager til anden bias for dette studie.

Tabel 76: CTONG0901 [19]

Bias	Vurdering	Begrundelse
Random sequence generation (Selection bias)	Uklar risiko for bias	<p>“After screening, patients were randomly assigned at a 1: 1 ratio to receive oral erlotinib 150 mg or gefitinib 250mg once daily”</p> <p>Kommentar: det er uklart hvordan randomiseringslisten er genereret, og om der er stratificeret, samt i givet fald hvilke parametre stratificeringen er foretaget på baggrund af.</p>
Allocation concealment (Selection bias)	Uklar risiko for bias	<p>Kommentar: proceduren for randomisering, herunder hvordan randomiseringslister er adskilt fra studiepersonalet er ikke beskrevet.</p>
Blinding of participants and personnel (Performance bias)	Uklar risiko for bias	<p>Kommentar: det er uklart om studiet var blindet. Det indikeres at studiet var <i>'open label'</i>, F.eks.: “...and patients self-paid for study drugs and imaging investigations, so a few were not fully compliant”</p>
Blinding of outcome assessment (Detection bias)	Uklar risiko for bias	<p>Kommentar: det er uklart om det primære endepunkt (PFS) blev analyseret med blinding.</p>
Incomplete outcome data (Attrition bias)	Uklar risiko for bias	<p>Kommentar: Studiets primære endepunktet analyseres for ITT-populationen, men der er øjensynligt ikke foretaget sensitivitetanalyser som belyser <i>'attrition'</i>.</p>
Selective reporting (Reporting bias)	Høj risiko for bias	<p>Kommentar: Protokol er ikke tilgængelig (beskrives ikke fyldestgørende på clinicaltrials.gov), og det er uklart om alle studiets protokollerede effektmål af interesse er blevet rapporteret i overensstemmelse med hvordan de var præspecificerede i protokollen.</p>
Other bias	Høj risiko for bias	<p>Kommentar: i afrapporteringen angiver studiet et muligt yderligere relevant bias.: ”There are a few limitations to the present study. First, it took 5 years to complete recruitment at a single centre, and several competitive trials might have affected enrolment during this long period, possibly leading to an enrolment bias”</p>

Tabel 77: FLAURA [24,25]

Bias	Vurdering	Begrundelse
Random sequence generation (Selection bias)	Lav risiko for bias	“Patients were stratified according to tumor EGFR mutation status (Ex19del or L858R) and race (Asian or non- Asian) and were randomly assigned in a 1:1 ratio to receive either oral osimertinib (at a dose of 80 mg once daily) or a standard oral EGFR-TKI (gefitinib at a dose of 250 mg once daily or erlotinib at a dose of 150 mg once daily).”
Allocation concealment (Selection bias)	Uklar risiko for bias	Kommentar: Det beskrives ikke, om tilordningssekvensen er åbent tilgængelig.
Blinding of participants and personnel (Performance bias)	Lav risiko for bias	“Double-blind (...) trial”.
Blinding of outcome assessment (Detection bias)	Lav risiko for bias	”The primary end point was the duration of progression-free survival as determined by investigator assessments, according to RECIST, version 1.1. A sensitivity analysis of progression-free survival was performed on the basis of data from blinded independent central review of RECIST assessments for all the patients”. Kommentar: analysen af det primære endepunkt var blindet.
Incomplete outcome data (Attrition bias)	Lav risiko for bias	“The full analysis set included all randomly assigned patients and was used for efficacy assessments. Adverse events were assessed in the safety analysis set, consisting of all the patients who received at least one dose of randomly assigned treatment”. Kommentar: Der er ikke forskel på andelen af patienter i <i>full analysis set</i> og <i>safety analysis set</i> .
Selective reporting (Reporting bias)	Lav risiko for bias	Protokol er tilgængelig, og alle studiets præspecificerede effektmål af interesse er blevet rapporteret som beskrevet i protokollen.
Other bias	Lav risiko for bias	Der synes ikke at være årsager til anden bias for dette studie.

Tabel 78: ARCHER1050 [22,23]

Bias	Vurdering	Begrundelse
Random sequence generation (Selection bias)	Lav risiko for bias	“Eligible patients were randomly assigned 1:1 to receive dacomitinib or gefitinib. Randomisation was stratified by race (self-reported; Japanese vs Chinese vs other east Asian vs non-Asian) and EGFR mutation type (exon 19 deletion vs Leu858Arg mutation). A randomisation list was generated using a computer-generated random code that was assigned by a central interactive web response system (IWRS)”
Allocation concealment (Selection bias)	Lav risiko for bias	”The IWRS was managed by a vendor (Cenduit Services; Bangalore, India) who had no clinical involvement with the trial. The allocation sequence, based on a randomisation requirement specification form (prepared by the IWRS vendor in accordance with the requirements of the study sponsor), was generated by the IWRS. The investigators at the clinical sites enrolled the patients by using the IWRS, entered each patient’s race and EGFR mutation type (the stratification variables), and assigned each patient to a treatment group on the basis of the IWRS output. “
Blinding of participants and personnel (Performance bias)	Høj risiko for bias	“In this open label study, investigators and patients were not masked to treatment assignment”. Kommentar: studiet var ikke dobbeltblindet.
Blinding of outcome assessment (Detection bias)	Lav risiko for bias	”Tumour assessment by independent review was masked”. Kommentar: analysen af det primære endepunkt blev foretaget både af investigators (ublindet) og a en <i>independent review committee</i> blindet.
Incomplete outcome data (Attrition bias)	Lav risiko for bias	“All randomised patients (the intention-to-treat population) were included in the efficacy analysis” Kommentar: Effekt er undersøgt for hele ITT-populationen.
Selective reporting (Reporting bias)	Lav risiko for bias	Kommentar: Protokol er tilgængelig, og alle studiets præspecificerede effektmål (effekt og sikkerhedsmål) af interesse er blevet rapporteret som beskrevet i protokollen.
Other bias	Lav risiko for bias	Der synes ikke at være årsager til andre bias for dette studie.

Tabel 79: PROFILE 1014 [33,34]

Bias	Vurdering	Begrundelse
Random sequence generation (Selection bias)	Lav risiko for bias	<p>“Patients were randomly assigned, in a 1:1 ratio, to receive oral crizotinib, at a dose of 250 mg twice daily, or intravenous chemotherapy...”</p> <p>“Randomization was stratified according to ECOG performance status (0 or 1 versus 2), Asian or non-Asian race, and presence or absence of brain metastases.”</p>
Allocation concealment (Selection bias)	Lav risiko for bias	<p>“...patients will be randomized in a 1:1 ratio using a centralized Interactive Voice Response System (IVRS)/website to receive either crizotinib (Arm A); or chemotherapy (pemetrexed/cisplatin or pemetrexed/carboplatin) (Arm B)”</p>
Blinding of participants and personnel (Performance bias)	Høj risiko for bias	<p>“We conducted an open-label, phase 3 trial comparing crizotinib with chemotherapy in 343 patients with advanced ALK-positive nonsquamous NSCLC who had received no previous systemic treatment for advanced disease”</p> <p>Kommentar: studiet var ikke dobbeltblindet.</p>
Blinding of outcome assessment (Detection bias)	Lav risiko for bias	<p>“The independent review will be blinded with regard to treatment assignments. Two independent reviewers will read scans. Differences between the two independent reviewers should be resolved by a third reviewer (adjudicator) for final determination.”</p> <p>Kommentar: analysen af det primære endepunkt samt det sekundære endepunkt objektive response rate (ORR) blev foretaget af en <i>‘independent review committee’</i> (blindet).</p>
Incomplete outcome data (Attrition bias)	Lav risiko for bias	<p>“Efficacy end points were measured in the intention-to-treat population, which included all patients who underwent randomization.”</p> <p>Kommentar: Effekt er undersøgt for hele ITT-populationen.</p>
Selective reporting (Reporting bias)	Lav risiko for bias	<p>Kommentar: Protokol er tilgængelig, og alle studiets præspecificerede effektmål (effekt og sikkerhedsmål) af interesse er blevet rapporteret som beskrevet i protokollen.</p>
Other bias	Lav risiko for bias	<p>Kommentar: Der synes ikke at være årsager til andre bias for dette studie.</p>

Tabel 80: ALEX [36,37]

Bias	Vurdering	Begrundelse
Random sequence generation (Selection bias)	Lav risiko for bias	“Randomization was stratified according to performance status, race and CNS metastases.”
Allocation concealment (Selection bias)	Lav risiko for bias	“interactive or Web-based response system”
Blinding of participants and personnel (Performance bias)	Høj risiko for bias	“randomized open label study” Kommentar: Studiet er ikke blindet, aktive tiltag for at minimere bias er ikke beskrevet (lav risiko på effektmålet OS)
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Usikker risiko for bias	Det kritiske effektmål PFS blev både vurderet af investigator og en uafhængig komite. Kommentar: Der var forskelle i vurderingen, men fagudvalget vurderer ikke disse forskelle var kritiske
Incomplete outcome data (attrition bias)	Lav risiko for bias	All efficacy end points were analyzed in the intention-to-treat population” Kommentar: lav risiko for bias for effektmål
Selective reporting (Reporting bias)	Lav risiko for bias	Kommentar: De effektmål der beskrives i metode-afsnittet er rapporteret i studiet.
Other bias	Lav risiko for bias	Kommentar: Ingen anden risiko for bias identificeret.

Tabel 81: ASCEND-4 [39]

Bias	Vurdering	Begrundelse
Random sequence generation (Selection bias)	Lav risiko for bias	"...randomisation was stratified by World Health Organization performance status (0 vs 1–2), previous neoadjuvant or adjuvant chemotherapy, and presence of brain metastases as per investigator's assessment at screening"
Allocation concealment (Selection bias)	Lav risiko for bias	"Following completion of screening procedures and verifying patient eligibility, the patient will be randomized via the IRT [Interactive Response Technology]" "The randomization numbers will be generated using the following procedure to ensure that treatment assignment is unbiased and concealed from patients and Investigator staff. A patient randomization list will be produced by the IRT provider using a validated system that automates the random assignment of patient numbers to randomization numbers. "
Blinding of participants and personnel (Performance bias)	Høj risiko for bias	"This randomised, open-label, phase 3 study..." "In this open-label study, investigators and patients were not masked to treatment assignment; most study sponsor personnel remained masked to treatment assignment until database lock for the primary analysis" Kommentar: studiet var ublindet.
Blinding of outcome assessment (Detection bias)	Lav risiko for bias	"...secondary endpoints included progression-free survival assessed by the investigator; overall response rate, duration of response, disease control rate, and time to response assessed by the blinded independent review" "[a] Blinded Independent Review Committee (BIRC)..., ..will review all the study radiographic and photographic data to determine tumor response and progression" Kommentar: det primære effektmål var overlevelse (OS). Analysen af flere sekundære endepunkter, herunder PFS og objektive response rate (ORR), blev foretaget af en 'independent review committee' (blindet).
Incomplete outcome data (Attrition bias)	Lav risiko for bias	"The primary analysis of OS will use the intention-to-treat (ITT) approach, i.e. 'analyze as randomized' and ignore the treatment switch following progression. This approach represents a gold standard." Kommentar: Effekt af interesse er undersøgt for hele ITT-populationen.
Selective reporting (Reporting bias)	Lav risiko for bias	Kommentar: Protokol er tilgængelig, og alle studiets præspecificerede effektmål (effekt og sikkerhedsmål) af interesse er blevet rapporteret som beskrevet i protokollen.
Other bias	Lav risiko for bias	Kommentar: Der synes ikke at være årsager til andre bias for dette studie.

Tabel 82: PROFILE 1029 [65]

Bias	Vurdering	Begrundelse
Random sequence generation (Selection bias)	Lav risiko for bias	“Open-label, randomized, phase III study. Patients were randomized 1:1.” “Randomization was stratified according to ECOG PS (0–1 versus 2).”
Allocation concealment (Selection bias)	Uklar risiko for bias	“Patients were randomized 1:1” Kommentar: Det beskrives ikke, om tilordningssekvensen er åbent tilgængelig.
Blinding of participants and personnel (Performance bias)	Høj risiko for bias	“Open-label, randomized study.” “Patients were randomized 1:1 to receive orally administered crizotinib 250 mg twice daily or intravenously administered platinum-based chemotherapy” Kommentar: studiet var ublindet.
Blinding of outcome assessment (Detection bias)	Lav risiko for bias	“Progression was assessed according to RECIST defined criteria... All scans underwent Independent Radiology Review by radiologists blinded to treatment assignment.”
Incomplete outcome data (Attrition bias)	Lav risiko for bias	Primære effektmål var PFS, som blev analyseret for hele intention-to-treat populationen.
Selective reporting (Reporting bias)	Høj risiko for bias	Alle præspecificerede effektmål er reporteret (NCT), dog er flere effektmål tilføjet på analysetidspunktet end opgivet i oprindelige effektmål. Protokol er ikke publiceret. Data for sikkerhedsprofil er mangelfuldt gengivet.
Other bias	Lav risiko for bias	Kommentar: Der synes ikke at være årsager til andre bias for dette studie.

Tabel 83: KEYNOTE-021

Bias	Vurdering	Begrundelse
Random sequence generation (Selection bias)	Lav risiko for bias	“Randomised, open-label, phase 2 study”. “Patients were randomly assigned (1:1) in blocks of four stratified by PD-L1 tumour proportion score (<1% vs ≥1%) using an interactive voice-response system”
Allocation concealment (Selection bias)	Lav risiko for bias	“Patients were randomly assigned (1:1) in blocks of four using an interactive voice-response system”
Blinding of participants and personnel (Performance bias)	Høj risiko for bias	“Patients, treating physicians, and representatives of the study funder were not masked to study treatment assignment but were masked to PD-L1 expression level. The funder was masked to aggregate data by treatment group during the study.”
Blinding of outcome assessment (Detection bias)	Lav risiko for bias	“The primary outcome objective response was assessed by masked, independent central review. “Efficacy outcomes assessed by masked, independent central review, ITT” “Safety outcomes assessed in the in the as-treated population”
Incomplete outcome data (Attrition bias)	Lav risiko for bias	Kommentar: Baseline karakteristika var forskellig mellem grupper på følgende punkter: “there were more patients of non-white ethnic origin in the pembrolizumab group, more patients that never smoked 25% versus 14%, and patients with adenocarcinoma 97% vs 87%.”
Selective reporting (Reporting bias)	Uklar risiko for bias	Kommentar: Primære effektmål ændret Okt 27, 2017: PFS nedgraderet til sekundært effektmål, dose-begrænsende toksitet tilføjet. Desuden blev følgende effektmål klassificeret som sekundære effektmål: OS; duration of response. Alle opdaterede effektmål er reporteret.
Other bias	Lav risiko for bias	Kommentar: Der synes ikke at være årsager til andre bias for dette studie.

Tabel 84: KEYNOTE-024 [51]

Bias	Vurdering	Begrundelse
Random sequence generation (Selection bias)	Lav risiko for bias	"Randomized, open-label study". "Patients were randomly assigned, in a 1:1 ratio". "Randomization was stratified by ECOG performance-status score, tumor histologic type, and region of enrollment". "Randomization will occur centrally using an interactive voice response system / integrated web response system"
Allocation concealment (Selection bias)	Lav risiko for bias	"Randomization will occur centrally using an interactive voice response system / integrated web response system"
Blinding of participants and personnel (Performance bias)	Høj risiko for bias	"Randomized, open-label study" Kommentar: studiet er ublindet.
Blinding of outcome assessment (Detection bias)	Lav risiko for bias	"The primary endpoint, progression-free survival, was assessed by means of blinded, independent, central radiologic review"
Incomplete outcome data (Attrition bias)	Lav risiko for bias	"Efficacy was assessed in the intention-to-treat population Safety was assessed in the as-treated population." "An external data and safety monitoring committee oversaw the trial and assessed the safety and efficacy at prespecified interim analyses."
Selective reporting (Reporting bias)	Lav risiko for bias	Alle præspecificerede effektmål er rapporterede.
Other bias	Lav risiko for bias	Kommentar: Der synes ikke at være årsager til andre bias for dette studie.

Tabel 85: KEYNOTE-407 [46]

Bias	Vurdering	Begrundelse
<i>Random sequence generation (Selection bias)</i>	Lav risiko for bias	<p>“Randomization was stratified according to PD-L1 tumor proportion score ($\geq 1\%$ versus $< 1\%$; tumor proportion score is the percentage of tumor cells with membranous PD-L1 staining, with $< 1\%$ indicating PD-L1-negative), choice of taxane (paclitaxel versus nab-paclitaxel), and geographic region of enrollment (East Asia versus the rest of the world)”</p> <p>“Subjects will be assigned randomly in a 1:1 ratio to pembrolizumab and chemotherapy or saline placebo and chemotherapy, respectively”</p> <p>Kommentar: studiet anvendte randomisering opnået via et <i>Interactive Voice Response System (IVRS)/Interactive Web Response System (IWRS)</i>.</p>
<i>Allocation concealment (Selection bias)</i>	Lav risiko for bias	<p>“Treatment allocation/randomization will occur centrally using an interactive voice response system / integrated web response system (IVRS/IWRS).”</p> <p>Kommentar: studiet anvendte et centraliseret system til randomisering.</p>
<i>Blinding of participants and personnel (Performance bias)</i>	Lav risiko for bias	<p>“This is a double-blinded trial; therefore, the subject, the investigator and Sponsor personnel or delegate(s) who are involved in the treatment administration or clinical evaluation of the subjects are unaware of the group assignments”</p> <p>Kommentar: studiet er dobbeltblindet. En ublindet farmaceut klargjorde administrationerne.</p>
<i>Blinding of outcome assessment (Detection bias)</i>	Lav risiko for bias	<p>“Progression-free-survival (PFS) is defined as the time from randomization to the first documented disease progression per RECIST 1.1 based on blinded independent central imaging vendor review or death due to any cause, whichever occurs first.”</p> <p>“In the event that unblinding has occurred, the circumstances around the unblinding (e.g., date, reason and person performing the unblinding) must be documented promptly, and the Sponsor Clinical Director notified as soon as possible. Only the principal investigator or delegate and the respective subject’s code should be unblinded. Trial site personnel and Sponsor personnel directly associated with the conduct of the trial should not be unblinded.”</p> <p>Kommentar: de to primære endepunkter er PFS og OS. PFS evalueres i centralt uafhængigt review. Der er redegjort for retningslinjer omkring tilfælde af ‘unblinding’.</p>
<i>Incomplete outcome data (Attrition bias)</i>	Lav risiko for bias	<p>“The first sensitivity analysis is the same as the primary analysis except that it censors at the last disease assessment without PD when PD or death is documented after more than one missed disease assessment. The second sensitivity analysis is the same as the primary analysis except that it considers discontinuation of treatment or initiation of an anticancer treatment subsequent to discontinuation of study-specified treatments, whichever occurs later, to be a PD event for subjects without documented PD or death”</p> <p>Kommentar: der foretages følsomhedsanalyser for ‘attrition’ på PFS.</p>
<i>Selective reporting (Reporting bias)</i>	Lav risiko for bias	Kommentar: studiets protokol er publiceret, og alle studiets præspecificerede effektmål af interesse er blevet rapporteret som beskrevet i protokollen.
<i>Other bias</i>	Lav risiko for bias	Kommentar: Ingen anden risiko for bias identificeret.
Dele af risk of bias evalueringen er foretaget på baggrund af den publicerede studieprotokol.		

Tabel 86: KEYNOTE-189

Bias	Vurdering	Begrundelse
Random sequence generation (Selection bias)	Lav risiko for bias	“Randomization was stratified according to PD-L1 expression (tumor proportion score, $\geq 1\%$ versus $< 1\%$), choice of platinum-based drug (cisplatin versus carboplatin), and smoking history (never versus former or current).”
Allocation concealment (Selection bias)	Lav risiko for bias	“Randomization was performed by means of an integrated interactive voice-response and Web response system” Kommentar: studiet anvendte randomisering opnået via et <i>Interactive Voice Response System (IVRS)/Interactive Web Response System (IWRS)</i> .
Blinding of participants and personnel (Performance bias)	Lav risiko for bias	“Double-blind treatment” Kommentar: studiet er dobbeltblindet.
Blinding of outcome assessment (Detection bias)	Lav risiko for bias	De co-primære effektmål var OS og PFS. PFS blev analyseret blindet; “assessed by blinded, independent central radiologic review”
Incomplete outcome data (Attrition bias)	Lav risiko for bias for efficacy (OS, PFS, ORR), uklar risiko for safety, høj risiko for livskvalitet	“Efficacy was assessed in the intention-to-treat population, which included all the patients who had undergone randomization. Safety was assessed in the as-treated population, which included all patients who had undergone randomization and received at least one dose of the assigned combination therapy.”
Selective reporting (Reporting bias)	Lav risiko for bias	Kommentar: De effektmål der beskrives i metodeafsnittet, er rapporteret i studiet.
Other bias	Lav risiko for bias	Kommentar: Ingen anden risiko for bias identificeret.