

Medicinrådets vurdering
af klinisk merværdi for
pembrolizumab i
kombination med
kemoterapi til
behandling af ikke-
planocellulær 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 vurderingen af klinisk merværdi

Vurderingen af klinisk merværdi er Medicinrådets vurdering af, hvor effektiv og sikkert lægemidlet er i forhold til andre lægemidler til den samme gruppe patienter.

Vurderingen af klinisk merværdi indgår, når Medicinrådet skal beslutte, om lægemidlet anbefales som mulig standardbehandling.

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

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	30.01.2019
Ikrafttrædelsesdato	30.01.2019
Dokumentnummer	39530
Versionsnummer	1.0

© Medicinrådet, 2019. 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, 30.01.2019

Indhold

1	Lægemiddelinformationer	3
2	Medicinrådets konklusion vedrørende klinisk merværdi	4
3	Forkortelser.....	5
4	Formål.....	6
5	Baggrund	6
6	Metode.....	8
7	Litteratursøgning	9
8	Databehandling.....	9
9	Klinisk merværdi	10
9.1	Konklusion for patienter med PD-L1 \geq 50 %.....	10
9.1.1	Gennemgang af studier	10
9.1.2	Resultater og vurdering	12
9.1.3	Evidensens kvalitet	15
9.1.4	Konklusion for patienter med PD-L1 ekspresion \geq 50 %	15
9.2	Konklusion for patienter med PD-L1 \geq 1 % og $<$ 50 %	15
9.2.1	Gennemgang af studier	15
9.2.2	Resultater og vurdering	16
9.2.3	Evidensens kvalitet	20
9.2.4	Konklusion for patienter med PD-L1 ekspresion \geq 1 % og $<$ 50 %.....	20
9.3	Konklusion for patienter med PD-L1 $<$ 1 %.....	21
9.3.1	Gennemgang af studier	21
9.3.2	Resultater og vurdering	21
9.3.3	Evidensens kvalitet	25
9.3.4	Konklusion for patienter med PD-L1 $<$ 1 %.....	25
10	Andre overvejelser.....	26
11	Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau	26
12	Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau	26
13	Relation til eksisterende behandlingsvejledning	27
14	Referencer.....	28
15	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	29
16	Versionslog.....	30
17	Bilag 1: GRADE-evidensprofiler	31
17.1	Cochrane Risk of Bias	31
17.2	GRADE-evaluering af evidenskvaliteten til vurdering af den kliniske merværdi af pembrolizumab i kombination med kemoterapi	32

1 Lægemiddelinformationer

Lægemidlets oplysninger	
Handelsnavn	Keytruda
Generisk navn	Pembrolizumab i kombination med platinbaseret kemoterapi
Firma	MSD Danmark ApS
ATC-kode	L01XE35
Virkningsmekanisme	Pembrolizumab L01XC18 Pemetrexed L01BA04 Cisplatin/carboplatin L01XA01/L01XA02
Administration/dosis	Intravenøs infusion, 200 mg
EMA-indikation	KEYTRUDA i kombination med pemetrexed og platinbaseret kemoterapi er indiceret til førstelinjebehandling af voksne med metastatisk ikke-planocellulær ikke-småcellet lungekræft uden EGFR eller ALK mutationer i tumor.

2 Medicinrådets konklusion vedrørende klinisk merværdi

Medicinrådet vurderer, at pembrolizumab i kombination med platinbaseret kemoterapi til ikke-planocellulær ikke-småcellet lungekræft giver:

- **ikkedokumenterbar klinisk merværdi** hos patienter med PD-L1 ekspresion ≥ 50 % sammenlignet med pembrolizumab monoterapi. Evidensens kvalitet kan ikke defineres.
- **vigtig klinisk merværdi** hos patienter med PD-L1 ekspresion ≥ 1 % og < 50 % sammenlignet med platinbaseret kemoterapi. Evidensens kvalitet er lav.
- **lille klinisk merværdi** hos patienter med PD-L1 ekspresion < 1 % sammenlignet med platinbaseret kemoterapi. Evidensens kvalitet er lav.

Medicinrådet kategoriserer lægemidlers kliniske merværdi i en af følgende kategorier:

Kategori 1. Stor merværdi: Vedvarende og stor forbedring i effektforhold der ikke tidligere er opnået med et relevant behandlingsalternativ. Eksempler herpå er sygdomsremission, markant stigning i overlevelsestid, langvarigt fravær af alvorlige sygdomssymptomer eller udtalt fravær af alvorlige bivirkninger.

Kategori 2. Vigtig merværdi: Markant forbedring, eksempelvis lindring af sygdomstilstand, moderat stigning i overlevelsestid, lindring af alvorlige symptomer, fravær af alvorlige bivirkninger og væsentligt fravær af andre bivirkninger.

Kategori 3. Lille merværdi: Moderat forbedring, f.eks. reduktion i ikkealvorlige sygdomssymptomer eller fravær af bivirkninger.

Kategori 4. Ingen merværdi: Ingen merværdi sammenlignet med standardbehandling/andre behandlinger.

Kategori 5. Negativ merværdi: Negativ merværdi sammenlignet med standardbehandling/andre behandlinger.

Kategori 6. Ikkedokumenterbar merværdi: Ikkedokumenterbar merværdi sammenlignet med standardbehandling/andre behandlinger. Effektforskellen kan ikke kvantificeres ud fra det videnskabelige datagrundlag.

3 Forkortelser

ALK:	Anaplastisk lymfom kinase
ARR:	Absolut risikoreduktion
AUC:	<i>Area under curve</i>
CI:	Konfidensinterval
DOLG:	Dansk Onkologisk Lungecancer Gruppe
EGFR:	Epidermal vækstfaktorreceptor (<i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>)
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<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:	European public assessment report
GRADE:	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation System</i>
HR:	<i>Hazard Ratio</i>
ITT:	<i>Intention to treat</i>
LL:	Nedre konfidensgrænse (<i>Lower confidence limit</i>)
NSCLC:	Ikke-småcellet lungekræft (<i>Non small-cell lung cancer</i>)
OR:	Odds ratio
ORR:	Objektiv responsrate / <i>overall response rate</i>
OS:	Overlevelse (<i>Overall survival</i>)
PD-1:	<i>Programmed Death-1</i>
PD-L1:	<i>Programmed Death-Ligand 1</i>
PFS:	<i>Progression-Free Survival</i>
TKI:	Tyrosinkinasehæmmer (<i>tyrosine kinase inhibitor</i>)
UL:	Øvre konfidensgrænse (<i>Upper confidence limit</i>)

4 Formål

Formålet med Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi af pembrolizumab i kombination med platinbaseret kemoterapi til ikke-planocellulær ikke-småcellet lungekræft (NSCLC) er at vurdere den kliniske merværdi i forhold til et eller flere lægemidler til samme patientgruppe.

Med udgangspunkt i den kliniske merværdi og en omkostningsanalyse udarbejdet af Amgros vurderer Medicinrådet, om pembrolizumab i kombination med kemoterapi anbefales som mulig standardbehandling.

5 Baggrund

Ikke-planocellulær NSCLC

Omtrent 4.600 danskere diagnosticeres årligt med lungekræft, og dermed er lungekræft en af de hyppigst forekommende kræftsygdomme i Danmark [1,2]. Af de diagnosticerede har ca. 85-90 % NSCLC [3]. I slutningen af 2015 levede knap 10.450 personer med lungekræft, mens cirka 3.700 personer årligt dør af lungekræft [2].

Lungekræft inddeles i fire stadier (I-IV) afhængigt af udbredelsesgrad [4]. Stadiet IIIB betyder, at tumoren enten har en vis størrelse, indvækst i nærliggende struktur eller spredning til regionale lymfeknuder. Metastatisk lungekræft betegnes som stadiet IV, der som udgangspunkt betragtes som uhelbredelig. Nogle patienter med NSCLC i stadiet IIIB betragtes også som havende uhelbredelig lungekræft og behandles som patienter i stadiet IV.

I år 2016 var der registreret over 2000 danske patienter med uhelbredelig lungekræft [5]. I år 2015 var 1 års overlevelsesraten for patienter med lungekræft stadiet IIIB 48,3 % og for stadiet IV 25,6 %. I år 2011 var den observerede 5-årsoverlevelse 7,5 % ved stadiet IIIB og 2,1 % ved stadiet IV [5]. Det estimeres, at ca. 25 % af patienter med stadiet IV-sygdom har tumor af planocellulær histologi og ca. 75 % af ikke-planocellulær histologi. Langt de fleste tumorer af ikke-planocellulær histologi er adenokarcinomer.

Der kendes mange tumormarkører, hvoraf enkelte har betydning for behandlingen: aktiverende Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)-mutationer og anaplastisk lymfom kinase (ALK)-translokationer. Over de seneste år er targeteret (målrettet) behandling med tyrosinkinasehæmmere (TKI) indført som standardbehandling for patienter med påvist EGFR-mutation og siden til patienter med påvist ALK-translokation [6].

Den store mængde af mutationer, der ses i lungecancer celler, gør dem til mål for angreb fra immunsystemets T-lymfocytter. Imidlertid har kræftcellerne mange måder at afværge disse angreb på, blandt andet ved hjælp af et overfladeprotein, der er benævnt Programmed Death-Ligand 1 (PD-L1). Det interagerer med Programmed Death-1 (PD-1), som findes på overfladen af T-lymfocytterne. Interaktionen gør, at T-lymfocytten inaktiveres. PD-L1 findes i en mængde, der varierer fra tumor til tumor (fra patient til patient). Der er udviklet stoffer, der kan hæmme interaktionen mellem PD-L1 og PD-1. Denne behandling kaldes i daglig tale immunterapi. Forekomsten af PD-L1 på overfladen af cancer cellerne (PD-L1-ekspressionen) hos patienter med lungekræft er korreleret til effekten af disse stoffer. PD-L1 bruges som prædiktiv markør for denne behandling, der benævnes immunterapi. PD-L1-ekspressionen angives som andelen af tumorceller med PD-L1-ekspression på overfladen [6].

Nuværende behandling

Målet med behandling af patienter med uhelbredelig NSCLC er at forlænge overlevelsen med så høj livskvalitet som muligt. Behandlingen er systemisk behandling i form af kemoterapi, immunterapi eller targeteret (målrettet) behandling [5,6].

Den nuværende behandlingsalgoritme for patienter med ikke-planocellulære karcinomer uden aktiverende EGFR-mutationer og ALK-translokationer er baseret på behandling med lægemidler med forskellige virkningsmekanismer i første og anden linje. For patienter med PD-L1-ekspression $\geq 50\%$ benyttes pembrolizumab som monoterapi i første linje og platinbaseret kemoterapi i anden linje. For patienter med PD-L1-ekspression $< 50\%$ benyttes platinbaseret kemoterapi i første linje. I anden linje benyttes immunterapi, hvis PD-L1-ekspressionen er over 1 %, mens der ved lavere PD-L1-ekspression gives kemoterapi [6].

Tabel 1. Dansk standardbehandling

	PD-L1 ekspression $\geq 50\%$	PD-L1 ekspression $\geq 1\%$ og $< 50\%$	PD-L1 ekspression $< 1\%$
Første linje	Pembrolizumab	Platinbaseret kemoterapi	Platinbaseret kemoterapi
Anden linje	Platinbaseret kemoterapi	Immunterapi (pembrolizumab, nivolumab eller atezolizumab)	Kemoterapi (f.eks docetaxel)

Anvendelse af det nye lægemiddel

Pembrolizumab er et monoklonalt, humaniseret antistof rettet mod PD-1-receptoren. Ved at blokere interaktionen mellem liganden PD-L1 og PD-1 forhindrer lægemidlet tumorcellers hæmning af immunresponset.

Kemoterapi (også kaldet cytostatika) er en samlet betegnelse for en bred vifte af lægemidler, som på forskellig vis hæmmer cellecyklus. Platinbaseret kemoterapi beskrives i Dansk Onkologisk Lungecancer Gruppens (DOLGs) referenceprogram som cisplatin eller carboplatin sammen med vinorelbine eller pemetrexed [6].

Den ansøgte indikationsudvidelse (pembrolizumab i kombination med kemoterapi) beskriver en anden behandlingsalgoritme end den nuværende. I stedet for først at behandle med én modalitet (immunterapi eller kemoterapi) og skifte til en anden ved progression behandles patienterne på én gang med både kemoterapi og immunterapi. Kombinationsbehandlingen giver mulighed for en eventuel synergistisk effekt mellem de to modaliteter, men kan også potentielt medføre flere og alvorligere bivirkninger. Desuden er behandlingsmulighederne ved progression reducerede, hvis man ikke ønsker at anvende flere lægemidler med samme virkningsmekanisme efter hinanden. På den anden side står argumentet om, at en del af patienterne ikke når at modtage andenlinjebehandling, fordi deres almene tilstand er for dårlig til yderligere behandling efter førstelinjebehandling. Sådanne principielle vurderinger er svære at indpasse i den konkrete vurdering af et nyt lægemiddel, men er uomgængelige i dette tilfælde.

Den konkrete intervention beskrevet i ansøgers endelige ansøgning er fire serier med pembrolizumab 200 mg i kombination med pemetrexed 500 mg/m² og enten carboplatin area under curve (AUC) 5 eller cisplatin 75 mg/m². Serien blev givet med tre ugers mellemrum. Den endelige ansøgning beskriver en kontrolgruppe, hvor der gives placebo i stedet for pembrolizumab.

For begge arme var det muligt at fortsætte i vedligeholdelsesbehandling (op til 31 yderligere serier, givet hver tredje uge) med enten pembrolizumab 200 mg eller placebo, i kombination med pemetrexed 500 mg/m². Vedligeholdelsesbehandling kunne gives indtil progression af sygdommen eller uacceptable bivirkninger.

Ved progression på placebo var det muligt at skifte til pembrolizumab monoterapi 200 mg hver tredje uge i op til 35 serier, givet hver tredje uge.

6 Metode

De præspecificerede metoder i protokollen er udarbejdet af Medicinrådet. Ansøgningen er valideret af Medicinrådet. Ansøger har anvendt og fulgt den præspecificerede metode, jf. protokol som blev godkendt i Medicinrådet den 2. oktober 2018.

Ansøgers endelige ansøgning blev modtaget den 3. december 2018 efter mindre ændringer.

Jf. protokollen opstillede fagudvalget følgende kliniske spørgsmål, som vil blive besvaret i denne rapport:

1. *Hvad er den kliniske merværdi af pembrolizumab i kombination med kemoterapi til patienter med uhelbredelig NSCLC med ikke-planocellulær histologi og PD-L1 ≥ 50 % sammenlignet med pembrolizumab som monoterapi?*
2. *Hvad er den kliniske merværdi af pembrolizumab i kombination med kemoterapi til patienter med uhelbredelig NSCLC med ikke-planocellulær histologi og PD-L1 ≥ 1 % og < 50 % sammenlignet med platinbaseret kemoterapi?*
3. *Hvad er den kliniske merværdi af pembrolizumab i kombination med kemoterapi til patienter med uhelbredelig NSCLC med ikke-planocellulær histologi og PD-L1 < 1 % sammenlignet med platinbaseret kemoterapi?*

Desuden bad fagudvalget om separate opgørelser i protokollens afsnit ”Andre overvejelser”. Specifikt blev ansøger bedt om at redegøre for, hvordan det gik de patienter i kemoterapigruppen, som undervejs overgik til immunterapi. Ansøger har ikke indsendt data herfor, men har udarbejdet en redegørelse, som efter fagudvalgets ønske er blevet suppleret af ansøger med endnu en redegørelse. Fagudvalget har taget stilling til redegørelsen i afsnit 10.

Fra evidens til kategori. Medicinrådet vurderer den kliniske merværdi af et lægemiddel ud fra den indsendte endelige ansøgning, evt. suppleret med andet materiale. I protokollen blev effektmålene angivet som ”kritiske”, ”vigtige” og ”mindre vigtige”. I vurderingen af klinisk merværdi vægter de kritiske højest, de vigtige næsthøjest og de mindre vigtige indgår ikke.

Den kliniske merværdi kategoriseres først enkeltvis pr. effektmål, hvorefter der foretages en vurdering af den samlede kategori for lægemidlet på tværs af effektmålene. Kategoriseringen pr. effektmål foretages på baggrund af absolutte og relative værdier for det enkelte effektmål. Den relative effekt beskrives med et estimat og et konfidensinterval, der sammenholdes med generiske væsentlighedskriterier. Den absolutte effekt sammenholdes med den i protokollen beskrevne ”mindste klinisk relevante forskel”. Den endelige kategorisering af lægemidlets kliniske merværdi er en delvis kvalitativ proces, hvor der foretages en vurdering af det samlede datagrundlag på tværs af effektmålene.

Vurdering af evidensens kvalitet foretages med udgangspunkt i GRADE og udtrykker tiltroen til evidensgrundlaget for de enkelte effektstørrelser og den endelige kategori for klinisk merværdi. Evidensens kvalitet inddeles i fire niveauer: høj, moderat, lav og meget lav. GRADE-metoden er et internationalt anerkendt redskab til systematisk vurdering af evidens og udarbejdelse af anbefalinger. I denne vurdering er metoden anvendt til at vurdere evidensens kvalitet.

7 Litteratursøgning

Medicinrådets sekretariat vurderer, at ansøgers litteratursøgning er gennemført i overensstemmelse med protokollen.

Litteratursøgningen identificerede tre kliniske studier, som fremgår af nedenstående tabel.

Tabel 2. Publikationer inkluderet i analysen af den kliniske merværdi

Reference	Klinisk forsøg	Direkte sammenligning mellem
Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer. Gandhi L et al. 2018. N Engl J Med. [7]	KEYNOTE-189	Pembrolizumab i kombination med platinbaseret kemoterapi og platinbaseret kemoterapi
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. Langer CJ et al. 2016. Lancet Oncol. [8]	KEYNOTE-021G	Pembrolizumab i kombination med platinbaseret kemoterapi og platinbaseret kemoterapi
Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1 positive Non-Small-Cell Lung Cancer. Reck M et al. 2016. N Engl J Med. [9]	KEYNOTE-024	Pembrolizumab monoterapi og platinbaseret kemoterapi

Da pembrolizumab i klinisk spørgsmål 1 både var intervention (i kombination med kemoterapi) og komparator (som monoterapi), blev ansøger bedt om at håndsortere de fremkomne artikler på kriteriet pembrolizumab som enten kombinationsterapi eller monoterapi.

Livskvalitetsdata fra KEYNOTE-189 stammer fra et abstract præsenteret på ASCO 2018, og opdaterede overlevelsesdata fra et abstract præsenteret på WCLC 2017. Disse abstracts er endnu ikke præsenteret som fuldtekst og fagfællebedømt, og indgår derfor ikke i denne vurdering.

8 Databehandling

Indirekte og direkte sammenligninger

Det fremgår af den endelige ansøgning, at ansøger har udført en indirekte sammenligning mellem pembrolizumab i kombination med platinbaseret kemoterapi og pembrolizumab monoterapi til patienter med PD-L1 ekspression ≥ 50 % (klinisk spørgsmål 1).

Ansøger har udført en direkte sammenligning mellem pembrolizumab i kombination med platinbaseret kemoterapi og platinbaseret kemoterapi til patienter med PD-L1 ekspression < 50 % og ≥ 1 % (klinisk spørgsmål 2).

Ansøger har udført en direkte sammenligning mellem pembrolizumab i kombination med platinbaseret kemoterapi og platinbaseret kemoterapi til patienter med PD-L1 ekspression < 1 % (klinisk spørgsmål 3).

Tidshorisont

Ansøger har indleveret data med længst mulig tidshorisont, og hvor andet ikke er anført, er det til afslutningen af KEYNOTE-189 studiet med en median opfølgningstid på 10,5 måneder. Median overlevelse

er ikke nået for alle subpopulationer i studiet. Tidshorisonten er kort, især i forhold til det spørgsmål fagudvalget stillede under ”andre overvejelser”.

Vurdering af datagrundlag

Medicinrådets sekretariat og fagudvalget finder, at vurderingen af klinisk merværdi kan foretages på baggrund af de indsendte analyser med følgende bemærkninger:

- For klinisk spørgsmål 1 er anvendt naive sammenstillinger af data uden de statistiske analyser, protokollen bad om.
- For klinisk spørgsmål 2 og 3 er der for effektmålene *livskvalitet, behandlingsophør grundet bivirkninger og alvorlige bivirkninger* anvendt data fra den samlede population (alle patienter uanset PD-L1 ekspression) og ikke de subpopulationer, de kliniske spørgsmål omhandler. Fagudvalget accepterer dette, da PD-L1 ekspression ikke forventes at påvirke risiko for bivirkninger eller livskvalitet.
- Data angående absolutte effektforskelle for effektmålet *objektiv responsrate* (ORR) er justerede, men der er ikke redegjort herfor. Derfor blev ansøger bedt om at sende en forklaring, som er modtaget.
- Der er ikke leveret data for relative effektforskelle for ORR.

9 Klinisk merværdi

9.1 Konklusion for patienter med PD-L1 $\geq 50\%$

1. Hvad er den kliniske merværdi af pembrolizumab i kombination med kemoterapi til patienter med uhelbredelig NSCLC med ikke-planocellulær histologi og PD-L1 $\geq 50\%$ sammenlignet med pembrolizumab som monoterapi?

Fagudvalget vurderer, at pembrolizumab i kombination med platinbaseret kemoterapi til ikke-planocellulær NSCLC med PD-L1 ekspression $\geq 50\%$ giver en **ikkedokumenterbar merværdi** sammenlignet med pembrolizumab monoterapi. Evidensens kvalitet kan ikke defineres.

9.1.1 Gennemgang af studier

Karakteristika

KEYNOTE-189 er et randomiseret, dobbeltblindet fase 3-studie af effekt og sikkerhed af pembrolizumab i kombination med platinbaseret kemoterapi sammenlignet med platinbaseret kemoterapi til behandling af metastatisk ikke-planocellulær NSCLC uden ALK-translokation eller aktiverende EGFR mutation. Patienterne i studiet havde ikke tidligere modtaget systemisk behandling for uhelbredelig NSCLC. Patienter blev randomiseret 2:1 til 200 mg pembrolizumab (n = 410) eller placebo (n = 206), sammen med pemetrexed og platinbaseret kemoterapi. Randomiseringen var stratificeret på PD-L1 ekspression ($\geq 1\%$ vs. $< 1\%$).

Effektanalyser er baseret på alle randomiserede patienter (n = 616), og sikkerhedsanalyser er baseret på alle patienter, der modtog mindst én dosis af studiebehandlingen (n = 607). Studiets relevante effektmål er overlevelse (OS), behandlingsophør grundet bivirkninger, progressionsfri overlevelse (PFS), bivirkninger grad 3-5 og objektiv responsrate (ORR).

KEYNOTE-021G (NCT02039674) er et randomiseret, ublindt fase 2 studie af effekt og sikkerhed af pembrolizumab i kombination med platinbaseret kemoterapi sammenlignet med platinbaseret kemoterapi til behandling af lokalt fremskreden eller metastatisk ikke-planocellulær NSCL uden ALK-translokation eller aktiverende EGFR mutation. Patienterne i studiet havde ikke tidligere modtaget systemisk behandling for uhelbredelig NSCLC. Patienter blev randomiseret 1:1 til 200 mg pembrolizumab (n = 60) eller placebo (n = 63), sammen med pemetrexed og platinbaseret kemoterapi. Randomiseringen var stratificeret på PD-L1 ekspression ($\geq 1\%$ vs. $< 1\%$).

Effektanalyser er baseret på alle randomiserede patienter (n = 123), og sikkerhedsanalyser er baseret på alle patienter, der modtog mindst én dosis af studiebehandlingen (n = 121).

Data blev analyseret via intention-to-treat princippet efter en median opfølgningstid på 10,6 måneder i det primære studie og 23,9 måneder i en opdateret analyse (publiceret i 2018).

Data angående sikkerhed fra dette ublindede KEYNOTE-021G studie bliver benyttet til at supplere data fra det blinde KEYNOTE-189 studie, hvor det er relevant, da disse data har længst opfølgningstid. Effektdata anvendes ikke for KEYNOTE-021G, da PFS og OS ikke var opdelt på subpopulationer efter PD-L1 ekspression, men kun rapporteret for den samlede population.

KEYNOTE-024 er et randomiseret, dobbeltblindt fase 3 studie af effekt og sikkerhed af pembrolizumab monoterapi sammenlignet med platinbaseret kemoterapi til behandling af metastatisk NSCL uden ALK-translokation eller aktiverende EGFR mutation. Patienterne i studiet havde ikke tidligere modtaget systemisk behandling for uhelbredelig NSCLC. Studiet inkluderede både patienter med planocellulær og ikke-planocellulær NSCLC. Alle patienter havde PD-L1 ekspression $\geq 50\%$. Patienter blev randomiseret 1:1 til 200 mg pembrolizumab (n = 154) eller platinbaseret kemoterapi (n = 151).

Effektanalyser er baseret på alle randomiserede patienter (n = 305), og sikkerhedsanalyser er baseret på alle patienter, der modtog mindst én dosis af studiebehandlingen (n = 304). Studiets relevante effektmål er OS, PFS, ophør på grund af bivirkninger, bivirkninger grad 3-5 og ORR.

Populationer

Af tabel 3 fremgår baselinekarakteristika for patientpopulationerne i de inkluderede studier:

Tabel 3: Baselinekarakteristika for studiepopulationen i KEYNOTE-189, KEYNOTE-021G og KEYNOTE-024

	KEYNOTE-189		KEYNOTE-021G		KEYNOTE-024	
	Pembrolizumab + kemoterapi (n=410)	Kemoterapi (n=206)	Pembrolizumab + kemoterapi (n=60)	Kemoterapi (n=63)	Pembrolizumab (n=154)	Kemoterapi (n=151)
Alder (median)	65,0	63,5	62,5	63,2	64,5	66,0
Mænd (%)	62	52,9	63	59	59,7	62,9
ECOG Performance Status 0/1 (%)	45,4/53,9	38,8/60,7	40/58	46/54	35,1/64,3	35,1/64,9
PD-L1 (%)						
<1	31,0	30,6	35	37	0/0/100	0/0/100
1-49%	31,2	28,2	32	37		
$\geq 50\%$	32,2	34,0	33	27		

Fagudvalget finder, at der ikke er relevante forskelle i baselinekarakteristika mellem de to studiearme i hvert studie og mellem de tre studier.

Fagudvalget vurderer, at patientkarakteristika i studierne ikke afviger væsentligt fra den danske patientpopulation.

9.1.2 Resultater og vurdering

Resultater og vurdering af de effektmål, som fagudvalget har præspecificeret som hhv. kritiske og vigtige, følger nedenfor.

Overlevelse (kritisk)

Forbedret samlet overlevelse (OS) med mindst mulig toksicitet er det optimale mål for behandling af uhelbredelig NSCLC. Fagudvalget har vurderet, at median OS er det mest relevante effektmål. Fagudvalget har vurderet, at 3 måneder er den mindste klinisk relevante forskel i førstelinjebehandling. I fald der ikke er studier med tilstrækkelig opfølgning til at give et sikkert estimat, anser fagudvalget en absolut risikoreduktion (ARR) på 5 % i for 12 måneders overlevelse som klinisk relevant.

Ansøger har ikke indleveret en statistisk analyse og begrundet dette med, at KEYNOTE-024 indeholder en blandet population af patienter med både planocellulær og ikke-planocellulær NSCLC: ”KEYNOTE-024 rapporterer udelukkende outcome for ITT populationen (både planocellulær og ikke-planocellulær histologi med PD-L1 ≥ 50 %). På denne baggrund er der ikke foretaget en statistisk sammenligning af KEYNOTE-189 vs. KEYNOTE-024 til den komparative analyse i klinisk spørgsmål 1. I stedet er der kun foretaget en narrativ beskrivelse af data”.

For den absolutte effektforskel i overlevelse blev median OS ikke nået for subgruppen med PD-L1 ekspression ≥ 50 % i begge studier. I stedet beskriver ansøger overlevelseshraten efter 12 måneder. I KEYNOTE-189 var overlevelseshraten 73 % for subgruppen af patienter med PD-L1 ekspression ≥ 50 % i pembrolizumab + kemoterapiarmen. I KEYNOTE-024 var overlevelseshraten 70,3 % efter 12 måneder hos patienter med PD-L1 ekspression ≥ 50 % (både planocellulære og ikke-planocellulære karcinomer).

Der foreligger kun en naiv sammenstilling af to overlevelseshrater (for forskellige patientpopulationer). Derfor vurderer fagudvalget, at der er en ikkedokumenterbar merværdi for den absolutte forskel på OS.

For de relative forskelle er der i KEYNOTE-024 foretaget en subgruppeanalyse for patienter med ikke-planocellulær histologi og PD-L1 ekspression ≥ 50 %. Hazard ratio (HR) var 0,56 [0,36;0,87] for pembrolizumab monoterapi sammenlignet med kemoterapi. I KEYNOTE-189 var der en HR på 0,42 [0,26;0,68] for pembrolizumab i kombination med kemoterapi sammenlignet med kemoterapi.

Der foreligger kun en naiv sammenstilling af de to HR. Den naive sammenstilling viser, at konfidensintervallerne er overlappende, og fagudvalget vurderer på baggrund heraf, at både pembrolizumab som monoterapi og pembrolizumab i kombination med kemoterapi giver en forbedring af overlevelsen for denne patientgruppe sammenlignet med kemoterapi alene. Fagudvalget kan dog ikke på det indleverede grundlag skelne mellem størrelsen af effekten for de to behandlinger og vurderer derfor, at der er en ikkedokumenterbar merværdi for den relative forskel på OS.

Samlet vurderer fagudvalget, at pembrolizumab i kombination med kemoterapi har en **ikkedokumenterbar klinisk merværdi** sammenlignet med pembrolizumab som monoterapi vurderet på effektmålet *overlevelse*. Evidensens kvalitet kan ikke defineres.

Behandlingsophør grundet bivirkninger (kritisk)

Fagudvalget finder, at ophør med en effektiv behandling er kritisk for patienterne. Fagudvalget har vurderet, at den mindste klinisk relevante forskel er en ARR på 5 % på en 12 måneders tidshorisont.

Ansøger har indleveret data på ophør med behandling grundet *uønskede hændelser*, hvilket fagudvalget vurderer er tæt nok på det efterspurgte effektmål.

På dette effektmål er data rapporteret for de samlede populationer fra KEYNOTE-189 og KEYNOTE-024, og dermed ikke opgjort for subpopulationerne af patienter med PD-L1 ekspresion ≥ 50 % og ikke-planocellulær histologi. Fagudvalget vurderer ikke, at disse forhold vil have indflydelse på, om en patient oplever bivirkninger, hvorfor disse data er acceptable.

For de absolutte forskelle udføres en naiv sammenstilling. I KEYNOTE-189 stoppede 27,7 % af patienterne med pembrolizumab + kemoterapi som følge af en bivirkning. I KEYNOTE-024 stoppede 7,1 % af patienterne i pembrolizumab-gruppen behandlingen som følge af en bivirkning.

Ansøger angiver, at andelen af patienter som stoppede med pembrolizumab var 20,2 %, mens de 27,7 % dækker alle patienter, som stoppede med en eller flere behandlinger. Fagudvalget bemærker, at 20,2 % stadig er substantielt mere end 7,1 %.

Der er ikke indleveret relative forskelle på dette effektmål

Fagudvalget vurderer, at selvom der er tale om en naiv sammenstilling, forekommer det sandsynligt (også på grundlag af biologisk plausibilitet), at der er større risiko for ophør grundet bivirkninger ved kombinationsbehandling end ved pembrolizumab monoterapi. Men på baggrund af data vurderer fagudvalget, at der er en ikkedokumenterbar klinisk merværdi på den absolutte forskel.

Samlet vurderer fagudvalget, at pembrolizumab i kombination med kemoterapi har en **ikkedokumenterbar klinisk merværdi** sammenlignet med pembrolizumab som monoterapi vurderet på effektmålet *behandlingsophør grundet bivirkninger*. Evidensens kvalitet kan ikke defineres.

Progressionsfri overlevelse (vigtig)

PFS anvendes til vurdering af sygdomsprogression og er et relevant og ofte benyttet effektmål i onkologiske studier. Fagudvalget har vurderet, at 3 måneder er den mindste klinisk relevante forskel. I fald der ikke er data med tilstrækkelig opfølgningstid til at give et sikkert estimat, anser fagudvalget en ARR på 5 % på en 12 måneders tidshorisont som klinisk relevant.

På dette effektmål har ansøger ikke indleveret data for en absolut forskel mellem intervention og komparator.

For de relative forskelle er der i KEYNOTE-024 foretaget en subgruppeanalyse for patienter med ikke-planocellulær histologi og PD-L1 ekspresion ≥ 50 %. HR var 0,36 [0,25;0,52] for pembrolizumab monoterapi sammenlignet med kemoterapi. I KEYNOTE-189 var der en HR på 0,55 [0,39;0,76] for pembrolizumab i kombination med kemoterapi sammenlignet med kemoterapi.

Der foreligger en naiv sammenstilling af HR. Konfidensintervallerne er overlappende, og fagudvalget vurderer, at både pembrolizumab monoterapi og pembrolizumab i kombination med kemoterapi giver en forbedring af PFS for denne patientgruppe. Fagudvalget kan ikke på det indleverede grundlag skelne mellem størrelsen af effekten for de to interventioner.

Samlet vurderer fagudvalget, at pembrolizumab i kombination med kemoterapi har en **ikkedokumenterbar klinisk merværdi** sammenlignet med pembrolizumab som monoterapi vurderet på effektmålet *progressionsfri overlevelse*. Evidensens kvalitet kan ikke defineres.

Bivirkninger grad 3-5 (vigtig)

Forekomst af alvorlige bivirkninger grad 3-5 er et udtryk for alvorlig og fatal toksicitet af lægemidlet [10]. Fagudvalget anser grad 3-5-bivirkninger som et vigtigt effektmål og har vurderet, at den mindste klinisk relevante forskel er en ARR på 5 %.

På dette effektmål er data rapporteret for ITT populationerne fra KEYNOTE-189 og KEYNOTE-024, og er dermed ikke opgjort for subpopulationerne af patienter med PD-L1 ekspresion ≥ 50 % og ikke-planocellulær histologi. Fagudvalget vurderer, at disse forhold ikke vil have indflydelse på, om en patient oplever bivirkninger, hvorfor disse data er acceptable.

For de absolutte forskelle udføres en naiv sammenstilling. I KEYNOTE-189 fik 67,2 % af patienterne behandlet med pembrolizumab + kemoterapi en grad 3-5 bivirkning. I KEYNOTE-024 fik 26,6 % af patienterne i pembrolizumab gruppen en grad 3-5 bivirkning.

Der er ikke indleveret relative forskelle på dette effektmål.

Fagudvalget vurderer, at selvom der er tale om en naiv sammenstilling, forekommer det sandsynligt (også på grundlag af biologisk plausibilitet), at der er større risiko for alvorlige bivirkninger ved pembrolizumab + kemoterapi end ved pembrolizumab monoterapi. På baggrund af data vurderer fagudvalget dog, at der er en ikkedokumenterbar klinisk merværdi på den absolutte forskel.

Samlet vurderer fagudvalget, at pembrolizumab i kombination med kemoterapi har en **ikkedokumenterbar klinisk merværdi** sammenlignet med pembrolizumab som monoterapi vurderet på effektmålet *bivirkninger grad 3-5*. Evidensens kvalitet kan ikke defineres.

Livskvalitet (vigtig)

Der er ikke indleveret publicerede data for livskvalitet, og den kliniske merværdi kan derfor ikke vurderes.

Samlet vurderer fagudvalget, at pembrolizumab i kombination med kemoterapi har en **ikkedokumenterbar klinisk merværdi** sammenlignet med pembrolizumab som monoterapi vurderet på effektmålet *livskvalitet*. Evidensens kvalitet kan ikke defineres.

Objektiv responsrate (vigtig)

Objektiv responsrate (ORR) (defineret som partielt eller komplet respons) anvendes til belysning af behandlingsrespons. Fagudvalget har vurderet, at den mindste klinisk relevante forskel er en ARR på 5 % på en etårig tidshorisont.

ORR for pembrolizumab monoterapi er opgjort for både patienter med planocellulær og ikke-planocellulær lungekræft med PD-L1 ekspresion ≥ 50 %. ORR er rapporteret til 44,8 % [36,8;53] for pembrolizumabarmen. I KEYNOTE-189 er ORR for patienter med PD-L1 ekspresion ≥ 50 % opgjort til 61,4 % [52,5;69,7]. En naiv sammenstilling af disse rater indikerer en absolut forskel på 16,6 % til fordel for pembrolizumab + kemoterapi.

Fagudvalget kan ikke på det indleverede grundlag, hvor to forskellige populationer sammenlignes uden at inddrage den fælles komparator, skelne mellem størrelsen af effekten for de to interventioner og vurderer derfor, at der er en ikkedokumenterbar merværdi for den absolutte forskel på ORR.

Samlet vurderer fagudvalget, at pembrolizumab i kombination med kemoterapi har en **ikkedokumenterbar klinisk merværdi** sammenlignet med pembrolizumab som monoterapi vurderet på effektmålet ORR. Evidensens kvalitet kan ikke defineres.

9.1.3 Evidensens kvalitet

Data for de øvrige GRADE-kriterier er ikke vurderet systematisk. Det skyldes, at der er tale om en naiv samstilling af data fra to 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 kategorisere merværdien ved de enkelte effektmål grundet manglende evidens, kan den samlede evidenskvalitet ikke defineres.

9.1.4 Konklusion for patienter med PD-L1 ekspression $\geq 50\%$

Fagudvalget vurderer, at pembrolizumab i kombination med platinbaseret kemoterapi til ikke-planocellulær NSCLC med PD-L1 ekspression $\geq 50\%$ giver en **ikkedokumenterbar merværdi** sammenlignet med pembrolizumab monoterapi. De tilgængelige data tyder ikke på bedre effekt, men til gengæld på flere betydelige bivirkninger. Evidensens kvalitet kan ikke defineres.

Den samlede kategorisering af det kliniske spørgsmål er baseret på gennemgangen af de enkelte effektmål, som er opsummeret i nedenstående tabel.

Tabel 4. Samlet vurdering af klinisk merværdi – klinisk spørgsmål 1

Effektmål	Vigtighed	Merværdi	Evidensens kvalitet
Overlevelse	Kritisk	Ikkedokumenterbar	Kan ikke defineres
Behandlingsophør grundet bivirkninger	Kritisk	Ikkedokumenterbar	Kan ikke defineres
Progressionsfri overlevelse	Vigtig	Ikkedokumenterbar	Kan ikke defineres
Bivirkninger grad 3-5	Vigtig	Ikkedokumenterbar	Kan ikke defineres
Livskvalitet	Vigtig	Ikkedokumenterbar	Kan ikke defineres
Objektiv responsrate	Vigtig	Ikkedokumenterbar	Kan ikke defineres
Samlet		Ikkedokumenterbar	Kan ikke defineres

Da der var en ikkedokumenterbar merværdi på alle effektmål, er den samlede merværdi ikkedokumenterbar.

9.2 Konklusion for patienter med PD-L1 $\geq 1\%$ og $< 50\%$

Hvad er den kliniske merværdi af pembrolizumab i kombination med kemoterapi til patienter med uhelbredelig NSCLC med ikke-planocellulær histologi og PD-L1 $\geq 1\%$ og $< 50\%$ sammenlignet med platinbaseret kemoterapi?

Fagudvalget vurderer, at pembrolizumab i kombination med platinbaseret kemoterapi til ikke-planocellulær NSCLC med PD-L1 ekspression $\geq 1\%$ og $< 50\%$ giver en **vigtig klinisk merværdi** sammenlignet med platinbaseret kemoterapi. Evidensens kvalitet er lav.

9.2.1 Gennemgang af studier

Til dette kliniske spørgsmål benyttes data fra KEYNOTE-189 og KEYNOTE-021G, som er beskrevet under klinisk spørgsmål 1 i afsnit 9.1.1. Patienterne i disse studier havde alle ikke-planocellulære karcinomer.

9.2.2 Resultater og vurdering

Resultater og vurdering af de effektmål, som fagudvalget har præspecificeret som hhv. kritiske og vigtige, følger nedenfor.

Overlevelse (kritisk)

Median overlevelse blev ikke nået i KEYNOTE-189. I stedet har ansøger angivet andelen af patienter i live efter 12 måneder.

Tablet 5. Vurdering af klinisk merværdi: Overlevelse

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
Absolutte forskelle	3 måneder <i>eller</i> 5 % ARR		ARR på 19,8 procentpoint
Relative forskelle	Stor merværdi	UL < 0,85	
	Vigtig merværdi	UL < 0,95	0,55 [0,34;0,90]
	Lille merværdi	UL < 1,00	
	Ingen merværdi	UL > 1,0	
	Negativ merværdi	LL > 1,0	
Evidensens kvalitet	Lav		

LL: nedre konfidensgrænse

UL: øvre konfidensgrænse

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultat afsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering

Andelen af patienter i live efter 12 måneder var 49,4 % i kemoterapiarmen og 69,2 % i pembrolizumab + kemoterapiarmen. Der er altså en ARR på 19,8 % til fordel for pembrolizumab + kemoterapi. Der er ikke noget konfidensinterval på den absolutte forskel, da et sådan ikke er defineret for rater, der er udregnet fra Kaplan Meier kurver. Den fundne forskel er større end den angivne mindste klinisk relevante forskel, hvorfor fagudvalget vurderer, at der på den absolutte forskel er en vigtig klinisk merværdi af pembrolizumab + kemoterapi.

For den relative forskel angiver ansøger en HR på 0,55 [0,34;0,90]. Dette svarer til en vigtig klinisk merværdi.

Samlet vurderer fagudvalget, at pembrolizumab i kombination med kemoterapi har en **vigtig klinisk merværdi** sammenlignet med kemoterapi vurderet på effektmålet OS. Evidensens kvalitet er lav.

Behandlingsophør grundet bivirkninger (kritisk)

På dette effektmål har ansøger indleveret data fra den samlede population (ikke opdelt på subgrupper efter PD-L1 ekspression) fra KEYNOTE-189. Fagudvalget accepterer dette, da PD-L1 ekspression ikke forventes at have indflydelse på risiko for at opleve bivirkninger.

Tabel 6. Vurdering af klinisk merværdi: Behandlingsophør grundet bivirkninger

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Medicinrådets vurdering
Absolutte forskelle	5 % ARR		12,8 procentpoint [5,92;19,13]
Relative forskelle	Stor merværdi	UL < 0,75	
	Vigtig merværdi	UL < 0,90	
	Lille merværdi	UL < 1,00	
	Ingen merværdi	UL > 1,0	
	Negativ merværdi	LL > 1,00	RR 1,86 [1,30;2,70]
Evidensens kvalitet	Lav		

LL: nedre konfidensgrænse

UL: øvre konfidensgrænse

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultat afsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering

For de absolutte forskelle gælder det, at i KEYNOTE-189 stoppede 27,7 % af patienterne med pembrolizumab + kemoterapi som følge af en bivirkning, og 14,9 % af patienterne stoppede med kemoterapi som følge af en bivirkning. Den absolutte effektfor-skel er dermed på 12,8 %, hvilket er større end den mindste klinisk relevante forskel. Den gennemsnitlige behandlingsvarighed var 7,4 måneder for pembrolizumab + kemoterapi og 5,4 måneder for kemoterapi.

Den relative risikoratio for behandlingsophør grundet bivirkninger er 1,86 % [1,30;2,70]. Fagudvalget vurderer, at dette svarer til en negativ merværdi.

Samlet vurderer fagudvalget, at pembrolizumab i kombination med kemoterapi har en **negativ klinisk merværdi** sammenlignet med kemoterapi vurderet på effektmålet *behandlingsophør grundet bivirkninger*. Evidensens kvalitet er lav.

Ansøger har også indleveret data fra KEYNOTE-021G, hvor 17 % af patienter stoppede med pembrolizumab + kemoterapi grundet en bivirkning, og 13 % af patienterne stoppede med kemoterapi. Fagudvalget vurderer, at disse data støtter konklusionen om en negativ klinisk merværdi.

Progressionsfri overlevelse (vigtig)

Til at belyse dette effektmål anvendes data fra KEYNOTE-189.

Tabel 7. Vurdering af klinisk merværdi: Progressionsfri overlevelse

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Medicinrådets vurdering
Absolutte forskelle	3 måneder eller 5 % ARR		4,1 måned
Relative forskelle	Stor merværdi	UL < 0,75	
	Vigtig merværdi	UL < 0,90	0,55 [0,37;0,81]
	Lille merværdi	UL < 1,00	
	Ingen merværdi	UL > 1,0	
	Negativ merværdi	LL > 1,00	
Evidensens kvalitet	Lav		

LL: nedre konfidensgrænse

UL: øvre konfidensgrænse

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultat afsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering

For den absolutte forskel var der i KEYNOTE-189 en median PFS på 9,0 måned for patienter som fik pembrolizumab + kemoterapi og 4,9 måned for patienter som fik kemoterapi. Det betyder, at der var en forskel i medianer på 4,1 måned til fordel for pembrolizumab + kemoterapi. Der er ikke noget konfidensinterval på den absolutte forskel, da et sådan ikke kan udregnes for forskelle mellem medianer. Fagudvalget finder, at den absolutte effektforskel er større end den definerede mindste klinisk relevante forskel.

For de relative forskelle angiver ansøger en HR på 0,55 [0,37;0,81]. Dette svarer til en vigtig klinisk merværdi.

Samlet vurderer fagudvalget, at pembrolizumab i kombination med kemoterapi har en **vigtig klinisk merværdi** sammenlignet med kemoterapi vurderet på effektmålet *PFS*. Evidensens kvalitet er lav.

Bivirkninger grad 3-5 (vigtig)

På dette effektmål har ansøger leveret data fra KEYNOTE-189 og KEYNOTE 021G. Ansøger har indleveret data på uønskede hændelser (AE), hvilket fagudvalget finder acceptabelt.

Tabel 8. Vurdering af klinisk merværdi: Bivirkninger grad 3-5

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Medicinrådets vurdering
Absolutte forskelle	5 % ARR		1,4 procentpoint [-6,4;9,43]
Relative forskelle	Stor merværdi	UL < 0,75	
	Vigtig merværdi	UL < 0,90	
	Lille merværdi	UL < 1,00	
	Ingen merværdi	UL > 1,0	1,02 [0,91;1,16]
	Negativ merværdi	LL > 1,00	
Evidensens kvalitet	Lav		

LL: nedre konfidensgrænse

UL: øvre konfidensgrænse

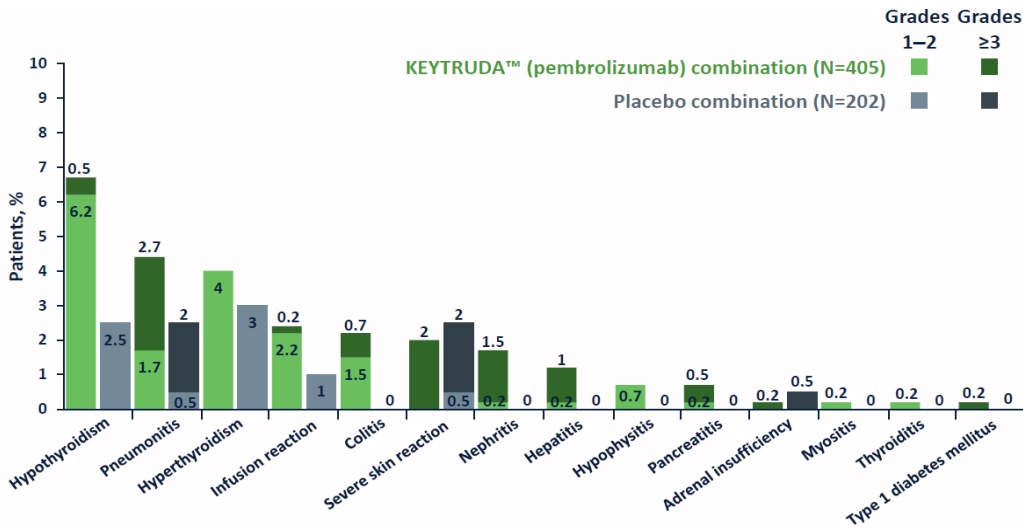
Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering

I KEYNOTE-189 oplevede 67,2 % af patienterne behandlet med pembrolizumab + kemoterapi en alvorlig uønsket hændelse, og 65,8 % af patienterne behandlet med kemoterapi oplevede en alvorlig bivirkning. Dette giver en absolut forskel på 1,4 % til fordel for kombinationsbehandlingen. Dette er lavere end den mindste klinisk relevante forskel.

Risikorationen for alvorlige bivirkninger er 1,02 [0,91;1,16]. Fagudvalget vurderer, at dette svarer til ingen klinisk merværdi.

I KEYNOTE-021G oplevede 41 % af patienterne en alvorlig uønsket hændelse i pembrolizumab + kemoterapiarmen sammenlignet med 27 % i kemoterapiarmen. Da patientpopulationerne i studierne ikke adskiller sig på alder, performance status (PS) eller behandlingens længde, kan det ikke umiddelbart forklares, hvorfor forekomsten af alvorlige uønskede hændelser var mindre i dette studie.

Ansøger beskriver i sin endelige ansøgning, at de bivirkninger, der adskiller sig mellem behandlingsgrupperne i KEYNOTE-189, er immunrelaterede. I et appendix har ansøger vedlagt nedenstående figur. Fagudvalget vurderer, at de immunrelaterede alvorlige bivirkninger er få og svarer til forventningerne fra andre studier med pembrolizumab og klinisk erfaring.



Figur 1: Bivirkningers frekvens og alvorlighed hos patienter behandlet med pembrolizumab og placebo. Figuren er fremsendt af ansøger.

Samlet vurderer fagudvalget, at pembrolizumab i kombination med kemoterapi har **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med kemoterapi vurderet på effektmålet *bivirkninger grad 3-5*. Evidensens kvalitet er lav.

Livskvalitet (vigtig)

Der er ikke indleveret publicerede data for livskvalitet, og den kliniske merværdi kan derfor ikke vurderes.

Samlet vurderer fagudvalget, at pembrolizumab i kombination med kemoterapi har en **ikkedokumenterbar klinisk merværdi** sammenlignet med pembrolizumab som monoterapi vurderet på effektmålet livskvalitet.

Objektiv responsrate (vigtig)

På dette effektmål har ansøger indsendt data fra KEYNOTE-189.

Tablet 9. Vurdering af klinisk merværdi: Objektiv responsrate

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Medicinrådets vurdering
Absolutte forskelle	5 % ARR	28,5 procentpoint [13,9;41,1]
Evidensens kvalitet	Meget lav	

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data fra ansøgning, som indgår i Medicinrådets vurdering.

I KEYNOTE-189 var ORR for den relevante subgruppe (med PD-L1 ekspression mellem 1 og 50 %) 48,4 % [39,5;57,4] i gruppen af patienter behandlet med pembrolizumab + kemoterapi. ORR for den relevante subgruppe var 20,7 % [11,2;33,4] i gruppen af patienter behandlet med kemoterapi. Ansøger angiver en absolut forskel på 28,5 % [13,9;41,1]. Ansøger har foretaget en justering af konfidensintervallerne, hvilket der ikke er redegjort for i ansøgningen eller den publicerede artikel. Sekretariatet har adspurgt ansøger herom, der har leveret følgende forklaring:

“Estimated treatment difference” term is used as the confidence intervals were estimated using a robust methodology proposed by Miettinen & Nurminen. This methodology to estimate confidence intervals is used in the presence of stratification factors and utilizes a weighted approach, where weights depends on the value of true treatment difference (δ) and require an iterative algorithm to compute for each value of δ ”.

På baggrund af dette konkluderer fagudvalget og sekretariatet, at der er foretaget databehandling angående konfidensintervallerne, som ikke er fuldt ud beskrevet metodisk i ansøgningen eller artiklen, som ligger til grund herfor. Fagudvalget og sekretariatet bemærker, at justeringens omfang forekommer beskedent og ikke har betydelige konsekvenser for vurderingen af klinisk merværdi på dette effektmål.

Der er ikke angivet en relativ effektforskel.

Samlet vurderer fagudvalget, at pembrolizumab i kombination med kemoterapi har en **vigtig klinisk merværdi** sammenlignet med kemoterapi vurderet på effektmålet *objektiv responsrate*, da den angivne forskel mellem grupperne er markant større end de forhåndsdefinerede grundlag for vurderingen. Evidensens kvalitet er meget lav.

9.2.3 Evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet for klinisk spørgsmål 2 er samlet **lav**, da begge kritiske effektmål har denne vurdering. Der er nedgraderet for inconsistency (komparative analyser er udført på baggrund af ét studie), for imprecision ved effektmålet *OS* og for indirectness ved effektmålet *behandlingsophør grundet bivirkninger*. Nærmere overvejelser angående evidensens kvalitet kan ses i bilag 2.

9.2.4 Konklusion for patienter med PD-L1 ekspresion $\geq 1\%$ og $< 50\%$

Fagudvalget vurderer, at pembrolizumab i kombination med platinbaseret kemoterapi til ikke-planocellulær NSCLC med PD-L1 ekspresion $\geq 1\%$ og $< 50\%$ giver en **vigtig klinisk merværdi** sammenlignet med platinbaseret kemoterapi. Evidensens kvalitet er lav.

Den samlede kategorisering af det kliniske spørgsmål er baseret på gennemgangen af de enkelte effektmål, som er opsummeret i nedenstående tabel.

Tabel 10. Samlet vurdering af klinisk merværdi – klinisk spørgsmål 2

Effektmål	Vigtighed	Merværdi	Evidensens kvalitet
Overlevelse	Kritisk	Vigtig	Lav
Behandlingsophør grundet bivirkninger	Kritisk	Negativ	Lav
Progressionsfri overlevelse	Vigtig	Vigtig	Lav
Bivirkninger grad 3-5	Vigtig	Ingen	Lav
Livskvalitet	Vigtig	Ikke dokumenterbar	Kan ikke defineres
Objektiv responsrate	Vigtig	Vigtig	Meget lav
Samlet		Vigtig	Lav

Fagudvalget lægger i sin samlede vurdering vægt på, at der er en vigtig klinisk merværdi på det kritiske effektmål *overlevelse*. At der er en negativ merværdi på effektmål *behandlingsophør grundet bivirkninger* er forventeligt ud fra biologisk plausibilitet ved kombination af to behandlinger. Dette opvejes til dels af, at patienter behandles i længere tid, hvilket er til fordel for patienterne. Fagudvalget vægter desuden, at der ikke er en negativ merværdi på alvorlige bivirkninger. Den vigtige kliniske merværdi på effektmålene

progressionsfri overlevelse og *objektiv responsrate* indikerer også, at der er større effekt af den kombinerede behandling end af kemoterapi alene.

9.3 Konklusion for patienter med PD-L1 < 1 %

3. Hvad er den kliniske merværdi af pembrolizumab i kombination med kemoterapi til patienter med uhelbredelig NSCLC med ikke-planocellulær histologi og PD-L1 < 1 % sammenlignet med platinbaseret kemoterapi?

Fagudvalget vurderer, at pembrolizumab i kombination med platinbaseret kemoterapi til ikke-planocellulær ikke-småcellet lungekræft med PD-L1 ekspresion < 1 % giver en **lille klinisk merværdi** sammenlignet med pembrolizumab monoterapi. Evidensens kvalitet er lav.

9.3.1 Gennemgang af studier

Til dette kliniske spørgsmål benyttes data fra KEYNOTE-189 og KEYNOTE-021G, som er beskrevet under afsnit 9.1.1. Patienterne i disse studier havde alle ikke-planocellulære karcinomer.

9.3.2 Resultater og vurdering

Resultater og vurdering af de effektmål, som fagudvalget har præspecificeret som hhv. kritiske og vigtige, følger nedenfor.

Overlevelse (kritisk)

Data for median overlevelse var nået i KEYNOTE-189 for denne subgruppe.

Tabel 11. Vurdering af klinisk merværdi: Overlevelse

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
Absolutte forskelle	3 måneder <i>eller</i> 5 % ARR		3,2 måneder
Relative forskelle	Stor merværdi	UL < 0,85	
	Vigtig merværdi	UL < 0,95	0,55 [0,38;0,92]
	Lille merværdi	UL < 1,00	
	Ingen merværdi	UL > 1,0	
	Negativ merværdi	LL > 1,0	
Evidensens kvalitet	Lav		

LL: nedre konfidensgrænse

UL: øvre konfidensgrænse

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering

Der var en forskel mellem grupperne på 3,2 måneder til fordel for pembrolizumab + kemoterapi. Der er ikke noget konfidensinterval på den absolutte forskel, da et sådan ikke kan udregnes for forskelle mellem medianer. Den absolutte effektforskel er større end den angivne mindste klinisk relevante forskel på 3 måneder.

For de relative forskelle angiver ansøger en HR på 0,59 [0,38;0,92]. Dette svarer til en vigtig klinisk merværdi.

Samlet vurderer fagudvalget, at pembrolizumab i kombination med kemoterapi har en **vigtig klinisk merværdi** sammenlignet med pembrolizumab som monoterapi vurderet på effektmålet *overlevelse*. Evidensens kvalitet er lav.

Behandlingsophør grundet bivirkninger (kritisk)

På dette effektmål har ansøger indleveret data fra ITT populationen (ikke opdelt på subgrupper efter PD-L1 ekspression) fra KEYNOTE-189. Fagudvalget accepterer dette, da PD-L1 ekspression ikke forventes at have indflydelse på risiko for at opleve bivirkninger.

Tablet 12. Vurdering af klinisk merværdi: Behandlingsophør grundet bivirkninger

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Medicinrådets vurdering
Absolutte forskelle	5 % ARR		12,8 procentpoint [5,92;19,13]
Relative forskelle	Stor merværdi	UL < 0,75	
	Vigtig merværdi	UL < 0,90	
	Lille merværdi	UL < 1,00	
	Ingen merværdi	UL > 1,0	
	Negativ merværdi	LL > 1,00	RR 1,86 [1,30;2,70]
Evidensens kvalitet	Lav		

LL: nedre konfidensgrænse

UL: øvre konfidensgrænse

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering

For den absolutte forskel gælder det, at i KEYNOTE-189 stoppede 27,7 % af patienterne med pembrolizumab + kemoterapi som følge af en bivirkning, og 14,9 % af patienterne stoppede med kemoterapi som følge af en bivirkning. Den gennemsnitlige behandlingsvarighed var 7,4 måneder for pembrolizumab + kemoterapi og 5,4 måneder for kemoterapi. Fagudvalget vurderer, at der er en negativ merværdi af kombinationsbehandlingen på de absolutte værdier på dette effektmål, men bemærker at det er positivt, at patienterne forbliver i behandling længere.

Den relative risiko for behandlingsophør grundet bivirkninger er 1,86 % [1,30;2,70], hvilket svarer til en negativ merværdi.

Samlet vurderer fagudvalget, at pembrolizumab i kombination med kemoterapi har en **negativ klinisk merværdi** sammenlignet med kemoterapi vurderet på effektmålet *behandlingsophør grundet bivirkninger*. Evidensens kvalitet er lav.

Ansøger har også indleveret data fra KEYNOTE-021G, hvor 17 % af patienterne stoppede med pembrolizumab + kemoterapi grundet en bivirkning, og 13 % af patienterne stoppede med kemoterapi. Også her sås en længere median behandlingsvarighed for kombinationsbehandlingen, hvilket fagudvalget bemærker taler til fordel for denne.

Progressionsfri overlevelse (vigtig)

På dette effektmål har ansøger leveret data fra KEYNOTE-189.

Tabel 13. Vurdering af klinisk merværdi: Progressionsfri overlevelse

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Medicinrådets vurdering
Absolutte forskelle	3 måneder eller 5 % ARR		1,0 måned
Relative forskelle	Stor merværdi	UL < 0,75	
	Vigtig merværdi	UL < 0,90	
	Lille merværdi	UL < 1,00	
	Ingen merværdi	UL > 1,0	0,75 [0,53;1,05]
	Negativ merværdi	LL > 1,00	
Evidensens kvalitet	Lav		

LL: nedre konfidensgrænse

UL: øvre konfidensgrænse

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering

For den absolutte forskel var der i KEYNOTE-189 en median PFS på 6,1 måned for patienter som fik pembrolizumab + kemoterapi og 5,1 måned for patienter som fik kemoterapi. Det giver en forskel i median PFS på 1,0 måned til fordel for pembrolizumab + kemoterapi. Der er ikke noget konfidensinterval på den absolutte forskel, da et sådan ikke kan udregnes for forskelle mellem medianer. Fagudvalget finder, at den absolutte effektforskel svarer til ingen klinisk merværdi.

For de relative forskelle angiver ansøger en HR på 0,75 [0,53;1,05]. Dette svarer til ingen klinisk merværdi.

Samlet vurderer fagudvalget, at pembrolizumab i kombination med kemoterapi har **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med pembrolizumab som monoterapi vurderet på effektmålet. Evidensens kvalitet er lav.

Bivirkninger grad 3-5 (vigtig)

På dette effektmål har ansøger indleveret data fra KEYNOTE-189 og KEYNOTE 021G. Ansøger har indleveret data på uønskede hændelser (AE), hvilket fagudvalget finder acceptabelt.

Tabel 14. Vurdering af klinisk merværdi: Bivirkninger grad 3-5

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Medicinrådets vurdering
Absolutte forskelle	5 % ARR		1,4 procentpoint [-6,4;9,43]
Relative forskelle	Stor merværdi	UL < 0,75	
	Vigtig merværdi	UL < 0,90	
	Lille merværdi	UL < 1,00	
	Ingen merværdi	UL > 1,0	1,02 [0,91;1,16]
	Negativ merværdi	LL > 1,00	
Evidensens kvalitet	Lav		

LL: nedre konfidensgrænse

UL: øvre konfidensgrænse

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering

For den absolutte forskel gælder det, at i KEYNOTE-189 oplevede 67,2 % af patienterne behandlet med pembrolizumab + kemoterapi en alvorlig uønsket hændelse, og 65,8 % af patienterne behandlet med kemoterapi oplevede en alvorlig hændelse. Dette giver en absolut forskel på 1,4 % til fordel for

kombinationsbehandlingen. Fagudvalget vurderer her, at der ikke er nogen klinisk merværdi for den absolutte effektforskel.

Risikorationen for alvorlige bivirkninger er 1,02 [0,91;1,16]. Fagudvalget vurderer, dette svarer til ingen klinisk merværdi.

I KEYNOTE-021G oplevede 41 % af patienterne en alvorlig uønsket hændelse i pembrolizumab + kemoterapiarmen sammenlignet med 27 % i kemoterapiarmen. Da patientpopulationerne i studierne ikke adskiller sig på alder, PS eller behandlingstid, kan det ikke umiddelbart forklares, hvorfor forekomsten af alvorlige uønskede hændelser var mindre i dette studie.

Som ved klinisk spørgsmål 2 har ansøger beskrevet i sin endelige ansøgning, at de bivirkninger, der adskiller sig mellem behandlingsgrupperne i KEYNOTE-189, er immunrelaterede. I et appendix har ansøger vedlagt figur 1, der fremgår af afsnit 9.2.2. Fagudvalget vurderer, at de immunrelaterede alvorlige bivirkninger er få og svarer til forventningerne fra andre studier med pembrolizumab og klinisk erfaring.

Samlet vurderer fagudvalget, at pembrolizumab i kombination med kemoterapi har **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med kemoterapi vurderet på effektmålet *bivirkninger grad 3-5*. Evidensens kvalitet er lav.

Livskvalitet (vigtig)

Der er ikke indleveret publicerede data for livskvalitet, og den kliniske merværdi kan derfor ikke vurderes.

Samlet vurderer fagudvalget, at pembrolizumab i kombination med kemoterapi har en ikkedokumenterbar klinisk merværdi sammenlignet med pembrolizumab som monoterapi vurderet på effektmålet livskvalitet.

Objektiv responsrate (vigtig)

For dette effektmål er data indsendt fra KEYNOTE-189.

Tabel 15. Vurdering af klinisk merværdi: Objektiv responsrate

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Medicinrådets vurdering
Absolutte forskelle	5 % ARR	17,4 procentpoint [4,3;28,6]
Evidensens kvalitet	Meget lav	

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data fra ansøgning, som indgår i Medicinrådets vurdering.

I KEYNOTE-189 var ORR for den relevante subgruppe (med PD-L1 ekspression under 1 %) 32,3 % [24,3;41,2] i gruppen af patienter behandlet med pembrolizumab + kemoterapi. ORR for den relevante subgruppe var 14,3 % [6,7;25,4] i gruppen af patienter behandlet med kemoterapi. Ansøger angiver en absolut forskel på 17,4 % [4,3;28,6]. Som ved klinisk spørgsmål 2 har ansøger foretaget en justering af konfidensintervallerne, hvilket der ikke er redegjort for i ansøgningen eller den publicerede artikel. Sekretariatet har adspurgt ansøger herom, der har leveret følgende forklaring:

“Estimated treatment difference” term is used as the confidence intervals were estimated using a robust methodology proposed by Miettinen & Nurminen. This methodology to estimate confidence intervals is used in the presence of stratification factors and utilizes a weighted approach, where weights depends on the value of true treatment difference (δ) and require an iterative algorithm to compute for each value of δ .

På baggrund af dette konkluderer fagudvalget og sekretariatet, at der er foretaget databehandling angående konfidensintervallerne, som ikke er fuldt ud beskrevet metodisk i ansøgningen eller artiklen, som ligger til

grund herfor. Fagudvalget og sekretariatet bemærker, at justeringens omfang forekommer beskedent og ikke har betydelige konsekvenser for vurderingen af klinisk merværdi på dette effektmål.

Der er ikke angivet en relativ forskel.

Samlet vurderer fagudvalget, at pembrolizumab i kombination med kemoterapi har en **lille klinisk merværdi** sammenlignet med pembrolizumab som monoterapi vurderet på effektmålet *ORR*, da den angivne forskel mellem grupperne er markant større end de forhåndsdefinerede grundlag for vurderingen. Evidensens kvalitet er meget lav.

9.3.3 Evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet for klinisk spørgsmål 3 er samlet set vurderet som værende lav, da begge kritiske effektmål har denne vurdering. Der er nedgraderet for inconsistency (komparative analyser er udført på baggrund af ét studie), for imprecision for effektmålet *overlevelse* og for indirectness for effektmålet *behandlingsophør grundet bivirkninger*. Nærmere overvejelser angående evidensens kvalitet kan ses i bilag 2.

9.3.4 Konklusion for patienter med PD-L1 < 1 %

Fagudvalget vurderer, at pembrolizumab i kombination med platinbaseret kemoterapi til ikke-planocellulær ikke-småcellet lungekræft med PD-L1 ekspression < 1 % giver en **lille klinisk merværdi** sammenlignet med platinbaseret kemoterapi. Evidensens kvalitet er lav.

Den samlede kategorisering af det kliniske spørgsmål er baseret på gennemgangen af de enkelte effektmål, som er opsummeret i nedenstående tabel.

Tabel 16. Samlet vurdering af klinisk merværdi – klinisk spørgsmål 3

Effektmål	Vigtighed	Merværdi	Evidensens kvalitet
Overlevelse	Kritisk	Vigtig	Lav
Behandlingsophør grundet bivirkninger	Kritisk	Negativ	Lav
Progressionsfri overlevelse	Vigtig	Ingen	Lav
Bivirkninger grad 3-5	Vigtig	Ingen	Lav
Livskvalitet	Vigtig	ikkedokumenterbar	Kan ikke defineres
Objektiv responsrate	Vigtig	Lille	Meget lav
Samlet		Lille	Lav

I den samlede vurdering noterer fagudvalget, at der er en vigtig klinisk merværdi på det ene kritiske effektmål, OS. Imidlertid er den absolutte effekt mindre end hos gruppen af patienter med PD-L1 ekspression < 50 % og $\geq 1\%$. Desuden er der for de to vigtige effektmål PFS og ORR ingen og en lille merværdi, mens behandlingsophør grundet bivirkninger er negativ som hos patienter med PD-L1 ekspression < 50 % og $\geq 1\%$. Forholdet mellem effekt og bivirkninger er altså mere fordelagtigt for patienter med højere PD-L1 ekspression. Derfor tildeler fagudvalget pembrolizumab i kombination med kemoterapi en lavere merværdi for denne gruppe patienter, end patienterne i klinisk spørgsmål 2.

10 Andre overvejelser

I protokollen ønskede fagudvalget supplerende data med følgende begrundelse:

”Fagudvalget ønsker separate opgørelser for de patienter, der krydsede over fra kontrolarmen til immunterapi i anden linje. Fagudvalget finder det væsentligt at sammenligne kombinationsbehandlingen (pembrolizumab og kemoterapi) med behandling med kemoterapi i første linje og immunterapi i anden linje.”

Ansøger har ikke indleveret disse data, men har indsendt en redegørelse i et supplerende dokument. Denne redegørelse baserer sig på upublicerede data. Princippet i den supplerende analyse er, at kontrolgruppen er justeret for patienter, som krydsede over til pembrolizumab monoterapi efter progression på førstelinjebehandling med kemoterapi. Det drejer sig om 67 patienter med kort opfølgningstid. Analysen forholder sig ikke direkte til de patienter, som krydsede over, men beskriver de patienter, som *ikke* krydsede over.

Spørgsmålet kan ikke besvares på dette grundlag.

Fagudvalgets vurdering af klinisk merværdi er især baseret på overlevelse. Da overkrydsning vil forventes at påvirke overlevelsen til fordel for komparator (kemoterapi alene), fastholder fagudvalget sine vurderinger af klinisk merværdi på trods af manglende svar på dette spørgsmål.

11 Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

Fagudvalget vurderer, at pembrolizumab i kombination med platinbaseret kemoterapi til ikke-planocellulær ikke-småcellet lungekræft giver:

- **ikkedokumenterbar klinisk merværdi** hos patienter med PD-L1 ekspresion ≥ 50 % sammenlignet med pembrolizumab monoterapi. Evidensens kvalitet kan ikke defineres.
- **vigtig klinisk merværdi** hos patienter med PD-L1 ekspresion ≥ 1 % og < 50 % sammenlignet med platinbaseret kemoterapi. Evidensens kvalitet er lav.
- **lille klinisk merværdi** hos patienter med PD-L1 ekspresion < 1 % sammenlignet med platinbaseret kemoterapi. Evidensens kvalitet er lav.

12 Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

Medicinrådet vurderer, at pembrolizumab i kombination med platinbaseret kemoterapi til ikke-planocellulær ikke-småcellet lungekræft giver:

- **ikkedokumenterbar klinisk merværdi** hos patienter med PD-L1 ekspresion ≥ 50 % sammenlignet med pembrolizumab monoterapi. Evidensens kvalitet kan ikke defineres.
- **vigtig klinisk merværdi** hos patienter med PD-L1 ekspresion ≥ 1 % og < 50 % sammenlignet med platinbaseret kemoterapi. Evidensens kvalitet er lav.
- **lille klinisk merværdi** hos patienter med PD-L1 ekspresion < 1 % sammenlignet med platinbaseret kemoterapi. Evidensens kvalitet er lav.

13 Relation til eksisterende behandlingsvejledning

Medicinrådet har besluttet at udarbejde en fælles regional behandlingsvejledning for terapiområdet NSCLC. Her vil man bl.a. tage stilling til, hvilken plads pembrolizumab i kombination med kemoterapi har i forhold til andre lægemidler til behandling af sygdommen. Indtil da vurderer fagudvalget, at patienter med PD-L1 ekspresion over 50 % bør behandles med pembrolizumab monoterapi. For patienter med PD-L1 ekspresion under 50 % har pembrolizumab i kombination med kemoterapi en klinisk merværdi sammenlignet med nuværende standardbehandling.

I arbejdet med revision af terapiområdet vil fagudvalget tage højde for de konklusioner, som en tværregional arbejdsgruppe vedrørende identifikation af patienter til immunterapi ved hjælp af biomarkør er nået frem til.

14 Referencer

1. Kræftens Bekæmpelse. De hyppigste kræftformer [internet]. 2018. Tilgængelig fra: <https://www.cancer.dk/hjaelp-viden/fakta-om-kræft/kraeft-i-tal/de-hyppigste-kræftformer/>
2. NORDCAN - Association of the Nordic Cancer Registries. Kræftstatistik: Nøgletal og figurer. Danmark - Lunge (inkl. luftrør) [internet]. 2017. s. 2. Tilgængelig fra: <http://www-dep.iarc.fr/NORDCAN/DK/StatsFact.asp?cancer=180&country=208>
3. Novello S, Barlesi F, Califano R, Cufer T, Ekman S, Levra MG, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2016;27(July):V1–27.
4. American Joint Committee On Cancer. Lung Cancer Staging. *Am Jt Comm Lung Cancer Staging.* 2009;1–2.
5. Dansk Lunge Cancer Gruppe & Dansk Lunge Cancer Register. Årsrapport. Copenhagen; 2016.
6. 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>
7. 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.* 2018;NEJMoa1801005.
8. 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.
9. Martin Reck, M.D., Ph.D., Delvys Rodríguez-Abreu, M.D., Andrew G. Robinson, M.D., Rina Hui, M.B., B.S., Ph.D., Tibor Csőszi, M.D., Andrea Fülöp, M.D., Maya Gottfried, M.D., Nir Peled, M.D., Ph.D., Ali Tafreshi MD, Sinead Cuffe, M.D., Mary O’Brien, M.D., Suman Rao, M.D., Katsuyuki Hotta, M.D., Ph.D., Melanie A. Leiby, Ph.D., Gregory M. Lubiniecki, M.D., Yue Shentu, Ph.D., Reshma Rangwala, M.D., Ph.D., and Julie R. Brahmer M. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1 positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2016;375(19):1823–33.
10. Common Terminology Criteria for Advers Events v4.0 (CTCAE). National Cancer Institute Cancer Therapy Evaluation Program; 2010 jun.

15 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende lungekræft

Formand	Indstillet af
Christa Haugaard Nyhus Overlæge	Lægevidenskabelige Selskaber
Medlemmer	Udpeget af
Oluf Dimitri Røe Overlæge	Region Nordjylland
Halla Skuladottir Overlæge, dr.med.	Region Midtjylland
Stefan Starup Jeppesen Afdelingslæge, 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
Patient	Danske Patienter
Lisbeth Søbæk Hansen Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter

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) Nicoline Kerzel Duel (projektdeltager) Charlotte Wulff Johansen (fagudvalgs koordinator) Tenna Bekker (teamleder)

16 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	30.01.2019	Godkendt af Medicinrådet.

17 Bilag 1: GRADE-evidensprofiler

17.1 Cochrane Risk of Bias

Risk of bias for KEYNOTE-189 er vurderet med The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias.

Der vurderes ikke at være alvorlig risiko for bias for effektmålene vedvarende sygdomsforværring, alvorlige bivirkninger og behandlingsophør grundet bivirkninger. For de øvrige effektmål vurderes der at være alvorlig risiko for bias, hvilket er beskrevet under det enkelte effektmål i GRADE profilen.

Bias	Vurdering	Begrundelse
Random sequence generation (Selection bias)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> 	"Randomization was stratified according to PD-L1 expression (tumor proportion score, $\geq 1\%$ vs. $< 1\%$), choice of platinum-based drug (cisplatin vs. carboplatin), and smoking history (never vs. former or current)."
Allocation concealment (Selection bias)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> 	"Randomization was performed by means of an integrated interactive voice-response and Webresponse system"
Blinding of participants and personnel (Performance bias)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> 	"Double-blind treatment"
Blinding of outcome assessment (Detection bias)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> 	De primære effektmål OS og PFS "assessed by blinded, independent central radiologic review"
Incomplete outcome data (Attrition bias)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias for efficacy (OS, PFS, ORR),</u> • <u>uklar risiko for bias for safety</u> • <u>høj risiko for bias for livskvalitet</u> 	"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)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> 	De effektmål der beskrives i metodeafsnittet er rapporteret i studiet.
Other bias	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> 	

17.2 GRADE-evaluering af evidenskvaliteten til vurdering af den kliniske merværdi af pembrolizumab i kombination med kemoterapi

Evidensens kvalitet vurderet for klinisk spørgsmål 2

Certainty assesment							Number of patients		Effect		Certainty	Importance
N studies	Design	Risk of bias	Inconcistency	Indirectness	Impression	Other considerations	Pembrolizumab i kombination med kemoterapi	Kemoterapi	Relative	Absolute		
Overlevelse												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^c	none	128	58	HR 0,55 [0,34; 0,90]	Ikke nået	⊕⊕○○ LOW	Critical
Behandlingsophør grundet bivirkninger												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	serious ^d	Not serious	none			RR 1,86 [1,30; 2,70]	-12,8 [5,92; 19,13] procentpoint	⊕⊕○○ LOW	Critical
Progressionsfri overlevelse												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^c	none			HR 0,55 [0,37; 0,81]	4,1	⊕⊕○○ LOW	Important
Alvorlige bivirkninger (grad 3-5)												

1	randomised trials	not serious	serious ^a	serious ^d	Not serious	none			RR 1,02 [0,91; 1,16]	-1,4 [-6,5; 9,43] procentpoint	⊕⊕○○ LOW	Important
Livskvalitet												
1	randomised trials	Very serious ^b	serious ^a	Not serious	not serious	none			N/A	5,3 [1,1; 9,5] point	⊕○○○ VERY LOW	Important
Objektiv responsrate												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	Very serious ^e	none			N/A	28,5 [13,9; 41,1] %	⊕○○○ VERY LOW	

CI: Confidence interval; **HR:** Hazard Ratio; **RR:** Risk ratio

Explanations

- a. Analysen er baseret på et enkelt studie
- b. Livskvalitet er ikke rapporteret fra alle patienter, og data er ikke publicerede
- c. Intet CI på absolut effekt
- d. Dataanalyse er udført på ITT population og ikke den ønskede subgruppe
- e. ingen relativ effekt angivet i ansøgningen

Evidensens kvalitet vurderet for klinisk spørgsmål 3

Certainty assesment							Number of patients		Effect		Certainty	Importance
N studies	Design	Risk of bias	Inconcistency	Indirectness	Impression	Other considerations	Pembrolizumab i kombination med kemoterapi	Kemoterapi	Relative	Absolute		
Overlevelse												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^c	none	127	63	HR 0,59 [0,38; 0,92]	3,2 måneder	⊕⊕○○ LOW	Critical
Behandlingsophør grundet bivirkninger												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	serious ^d	Not serious	none			RR 1,86 [1,30; 2,70]	-12,8 [5,92; 19,13] procentpoint	⊕⊕○○ LOW	Critical
Progressionsfri overlevelse												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^c	none			HR 0,75 [0,53; 1,05]	1,0 måneder	⊕⊕○○ LOW	Important
Alvorlige bivirkninger												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	serious ^d	Not serious	none			RR 1,02 [0,91; 1,16]	-1,4 [-6,5; 9,43] procentpoint	⊕⊕○○ LOW	Important
Livskvalitet												

1	randomised trials	Very serious ^b	serious ^a	Not serious	not serious	none			N/A	5,3 [1,1; 9,5] point	⊕○○○ VERY LOW	Important
Objektiv responsrate												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	Very serious ^e	none			N/A	17,4 [4,3; 28,6] %	⊕○○○ VERY LOW	

CI: Confidence interval; **HR:** Hazard Ratio; **RR:** Risk ratio

Explanations

- a. Analysen er baseret på et enkelt studie
- b. Livskvalitet er ikke rapporteret fra alle patienter, og data er ikke publicerede
- c. Intet CI på absolut effekt
- d. Dataanalyse er udført på ITT population og ikke den ønskede subgruppe
- e. ingen relativ effekt angivet i ansøgningen