

Medicinrådets anbefaling vedr. neoadjuverende pembrolizumab i kombination med kemoterapi efterfulgt af adjuverende pembrolizumab til behandling af ikke-småcellet lungekræft

*Voksne patienter med resektabel stadie II-
IIIB-sygdom (AJCC TNM vers. 8)*

Anbef



Dokumentoplysninger

Godkendt 28. august 2024

Ikrafttrædelsesdato 28. august 2024

Dokumentnummer 198468

Versionsnummer 1.0

Sagsoplysninger

Lægemiddel Pembrolizumab (Keytruda)

Indikation Pembrolizumab i kombination med platinbaseret kemoterapi som neoadjuverende behandling og efterfulgt af monoterapi som adjuverende behandling er indiceret til behandling af voksne med resektabel ikke småcellet lungecancer med høj risiko for recidiv (se også afsnit 1.3)

Lægemiddelfirma MSD

ATC-kode L01FF02

Sagsbehandling

Anmodning modtaget fra ansøger 26. maj 2023

Fyldestgørende ansøgning modtaget (dag 0) 21. maj 2024

Udkast til rapport sendt til Amgros og virksomheden 21. juni 2024

Rådets anbefaling 28. august 2024

Sagsbehandlingstid (Opgjort i arbejdsdage) 14 uger og 0 dage (70 arbejdsdage)

Fagudvalg Fagudvalget vedrørende lungekræft



Anbefaling

Medicinerådet **anbefaler ikke** pembrolizumab i kombination med platinbaseret kemoterapi som neoadjuverende behandling efterfulgt af pembrolizumab monoterapi som adjuverende behandling til voksne med resektabel ikke-småcellet lungekræft med høj risiko for recidiv.

Medicinerådet vurderer, at det ikke er tilstrækkeligt dokumenteret, at behandlingen øger patienternes overlevelse eller udskyder tiden til sygdomstilbagefald sammenlignet med de behandlinger, patienterne tilbydes i dag.

Behandlingen med pembrolizumab er dyrere end nuværende praksis og kan give alvorlige og langvarige bivirkninger. Data tyder på, at behandlingen med pembrolizumab giver flere og mere alvorlige bivirkninger end de to nuværende standardbehandlinger, som indgår i Medicinerådets vurdering.

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

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinerådet, 29. august 2024



Opsummering

Om Medicinrådets vurdering

Medicinrådet har vurderet en indikationsudvidelse for pembrolizumab i kombination med platinbaseret kemoterapi som neoadjuverende behandling og efterfulgt af pembrolizumab monoterapi som adjuverende behandling (herefter 'perioperativ pembrolizumab') til voksne med resektabel ikke-småcellet lungekræft (NSCLC) med høj risiko for recidiv.

Vurderingen omfatter effekt og sikkerhed og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden MSD. Vurderingen har fulgt en 14-ugers proces, hvilket indebærer, at der ikke indgår en sundhedsøkonomisk analyse i rapporten.

Lokal og lokalavanceret ikke-småcellet lungekræft

NSCLC inddeles i stadier afhængigt af udbredelsesgrad, hvor sygdom i stadie I-III betegnes som lokal og lokalavanceret NSCLC og er karakteriseret ved, at kræften ikke har metastaseret til organer, samt at det fortsat kan være muligt at fjerne kræften kirurgisk.

De stadier, der er indeholdt i indikationsudvidelsen for pembrolizumab, dvs. IIA, IIB, IIIA og IIIB (jf. AJCC TNM version 8), udgjorde hhv. ca. 3, 16, 11 og 2 % af det samlede antal tilfælde af kirurgisk behandlet NSCLC i 2021 i Danmark [1]. For patienter med stadium IIA-, IIB-, IIIA- og IIIB-sygdom, som fik foretaget resektion, var 1-årsoverlevelsen hhv. ca. 87, 86, 84 og 86 %, mens 5-årsoverlevelsen var hhv. ca. 57, 48, 46 og 58 % [2]. Omtrent 30-35 % af patienterne forventes aldrig at få tilbagefald af deres kræftsygdom efter resektion [3].

I 2021 modtog 244 patienter med NSCLC adjuverende medicinsk behandling efter kirurgi i Danmark, mens i alt 41 patienter er registreret, som havde modtaget neoadjuverende behandling [1]. Med nuværende praksis – hvor der kun sjældent anvendes neoadjuverende behandling – er der årligt ca. 35 patienter, der vil være kandidater til perioperativ behandling med pembrolizumab. Medicinrådet vurderer, at ca. 285 patienter årligt er potentielle kandidater til behandlingen, hvis praksis ændres fra overvejende adjuverende behandling til perioperativ behandling.

Pembrolizumab

Pembrolizumab er et antineoplastisk, monoklonalt antistof, som tilhører gruppen af PD-1/PD-L1-hæmmere. Pembrolizumab binder til *programmed cell death-1* (PD-1) receptoren og aktiverer et T-cellemedieret respons.

Pembrolizumab har en række andre indikationer. Der henvises til det gældende [produktresumé](#) hos EMA.



Nuværende behandling i Danmark

Danske patienter med stadium II-IIIB NSCLC tilbydes som standardbehandling kirurgisk resektion eller specifikt for stadie IIIA og IIIB (N2) oftest kemoradioterapi [4,5]. Efter resektion kan patienterne tilbydes adjuverende behandling bestående af op til fire serier platinbaseret kemoterapi, og patienter med PD-L1 \geq 50 % tilbydes derpå adjuverende atezolizumab [6,7]. Patienter, som er kandidater til neoadjuverende behandling, tilbydes neoadjuverende platinbaseret kemoterapi, som kan kombineres med nivolumab hos patienter med PD-L1 \geq 1 %. Neoadjuverende behandling anvendes dog sjældent i Danmark [6]. Se Figur 1 for overblik over behandlingsmuligheder. Kirurgisk resektion kombineret med adjuverende eller neoadjuverende kemoterapi betegnes i denne rapport som 'SoC' (*standard of care* – standardbehandling).

Med henblik på tidlig identifikation af recidiv eller ny primær sygdom følges patienterne efter resektion med CT-scanning og klinisk kontrol hver 3. måned de første to år og derefter hver 6. måned de efterfølgende 3 år. Kontrolforløbet afsluttes efter 5 år, da risikoen for recidiv efter dette tidspunkt anses som stort set forsvundet [1,5].

Ved sygdomstilbagefald afhænger behandlingen først og fremmest af sygdomsstadie. Patienter med lokaliseret recidiv kan evt. tilbydes re-resektion eller strålebehandling. Patienter med lokoregionalt recidiv kan i sjældne tilfælde tilbydes resektion, mens flere tilbydes kurativt intenderet kemoradioterapi afhængigt af tumorstørrelse og lokalisation. Patienter med metastatisk recidiv tilbydes pallierende og livsforlængende behandling. Der henvises til de nationale kliniske retningslinjer og Medicinrådets behandlingsvejledning vedr. 1. linjebehandling af uhelbredelig NSCLC [1,5,8,9].

Effekt og sikkerhed

Medicinrådet har vurderet perioperativ pembrolizumab kombineret med neoadjuverende kemoterapi ('perioperativ pembrolizumab + SoC') sammenlignet med neoadjuverende kemoterapi alene ('SoC', PICO 1) og perioperativ pembrolizumab + SoC sammenlignet med neoadjuverende nivolumab + SoC (PICO 2). PICO 1 er baseret på en direkte sammenligning i Keynote-671, mens PICO 2 beror på en indirekte sammenligning mellem Keynote-671 og Checkmate-816.

Perioperativ pembrolizumab + SoC versus SoC (PICO 1)

Keynote-671 er et multicenter, randomiseret, placebokontrolleret, fase III-forsøg, som undersøger effekt og sikkerhed af perioperativ pembrolizumab + SoC sammenlignet med perioperativ placebo kombineret med SoC. Studiet inkluderede patienter med NSCLC i stadie II, IIIA og IIIB (N2) uanset PD-L1-status, der var vurderet som havende resektabel sygdom. De primære endepunkter er *event free survival* (EFS) og samlet overlevelse (OS), mens sekundære endemål inkluderer patologisk komplet respons (pCR), *major pathological response* (mPR), livskvalitet målt med bl.a. EORTC QLQ-C30 samt sikkerhed, bl.a. i form af antal patienter med uønskede hændelser og antal patienter, der måtte stoppe med behandling pga. uønskede hændelser. Der henvises til afsnit 2.2.1 for yderligere detaljer vedr. Keynote-671's design.

I Tabel A nedenfor ses et overblik over centrale resultater vedr. effekt og sikkerhed fra Keynote-671. Resultater for EFS og OS i Tabel A stammer fra et *data cut-off* (DCO) fra juli 2023, hvor den mediane opfølgningstid i ITT-populationen var 29,8 måneder, mens



resultaterne for pCR stammer fra et DCO fra juli 2022 med 21,4 måneders median opfølgning. Resultater vedr. effekt er fra ITT-populationen, mens resultater vedr. sikkerhed er fra alle patienter, som modtog mindst én dosis af intervention eller komparator (sikkerhedspopulation).

Tabel A. Oversigt over centrale resultater vedr. effekt og sikkerhed fra Keynote-671 (ITT-population)

Effekt mål	Pembrolizumab + SoC (N = 397)	SoC (N = 400)	Forskel, HR (95 % CI)
EFS, hændelser (%) og median i mdr.	174 (43,8) 47,2 [32,9; IN]	248 (62,0) 18,3 [14,8; 22,1]	HR: 0,59 [0,48; 0,72]
OS, dødsfald (%) og median i mdr.	110 (27,7) IN [IN; IN]	144 (36) 52,4 [45,7; IN]	HR: 0,72 [0,56; 0,93]
pCR-rate, %	18,1 [14,5; 22,3]	4,0 [2,3; 6,4]	14,2 %-point [10,1; 18,7]

Sikkerhed ¹ (hændelser uanset årsag)	Pembrolizumab + SoC (N = 396)	SoC (N = 399)	Forskel
Alvorlige uønskede hændelser, n (%)	165 (41,7)	133 (33,3)	8,3 %-point [1,6; 15,0]
Uønskede hændelser grad ≥ 3, n (%)	257 (64,9)	213 (53,4)	11,5 %-point [4,7; 18,2]

IN = ikke nået. [] = 95 % CI. ¹ Sikkerhedsdata er fra alle patienter, som modtog mindst en dosis af intervention eller komparator.

Hvad angår helbredsrelateret livskvalitet, var der ingen forskel mellem perioperativ pembrolizumab + SoC versus SoC.

Der er usikkerhed vedrørende overførbareheden af resultaterne fra Keynote-671 til dansk klinisk praksis. Ca. 70 % af patienterne i studiet har sygdom i stadie IIIA eller IIIB. Flertallet af disse patienter tilbydes ikke resektion som standardbehandling i Danmark, men behandles i stedet med kemoradioterapi. Patienterne i Keynote-671 har gennemsnitligt mere avanceret sygdom end danske patienter, som får tilbudt kirurgi og adjuverende behandling. Dette betyder forventeligt, at studiet overestimerer effekten af tillæg af pembrolizumab relativt til den effekt, man ville forvente ved dansk ibrugtagning (forudsat at nuværende dansk klinisk praksis for kirurgik/kemoradioterapi fastholdes).

Komparatorarmen i Keynote-671 afviger desuden på andre punkter fra dansk klinisk praksis. Nuværende dansk standardbehandling ifm. resektion er adjuverende kemoterapi med efterfølgende adjuverende atezolizumab for subgruppen af patienter med PD-L1-ekspression på ≥ 50 %. En mindre patientgruppe, for hvem neoadjuverende behandling er indiceret, tilbydes kemoterapi + nivolumab (uden efterfølgende adjuverende behandling). Perioperativ pembrolizumab + SoC er sammenlignet med neoadjuverende nivolumab nedenfor (PICO 2, for patienter med PD-L1 ≥ 1 %), men ansøger har ikke kunne foretage en sammenligning, der tager højde for, at patienter med PD-L1 ≥ 50 % tilbydes adjuverende atezolizumab i dansk praksis. Fraværet af en sammenligning, der inkluderer atezolizumab, svækker evidensgrundlaget og betyder, at effekten af perioperativ pembrolizumab forventeligt overestimeres.



Perioperativ pembrolizumab + SoC versus neoadjuverende nivolumab + SoC (PICO 2)
 Evidensen baserer sig på en indirekte sammenligning af Keynote-671 og Checkmate-816. CheckMate-816 [10] er et randomiseret, multicenter, open-label, fase III-forsøg, som undersøger effekt og sikkerhed af neoadjuverende behandling med nivolumab kombineret med platinbaseret kemoterapi sammenlignet med neoadjuverende platinbaseret kemoterapi alene. Studiet ligger til grund for Medicinrådets anbefaling af neoadjuverende nivolumab til NSCLC [11].

Den indirekte sammenligning er foretaget for de i Keynote-671 co-primære endepunkter OS og EFS, og analysen er afgrænset til patientpopulationen med PD-L1 ekspresion ≥ 1 %, svarende til EMAs indikation for neoadjuverende nivolumab. Herudover inkluderer analysen øvrige randomiserede patienter inkl. patienter med sygdom i stadie IB, som ikke er indeholdt i indikationen for nivolumab. I Tabel B ses resultater for sammenligningen mellem perioperativ pembrolizumab (Keynote-671) og neoadjuverende nivolumab (Checkmate-816).

Ansøger har ikke kunnet fremsende baselinekarakteristika eller visse effektestimater specifikt for subgruppen med PD-L1 ≥ 1 % i Keynote-671, fx medianestimater for EFS og OS. Derfor er nogle af resultaterne i Tabel B opdelt på subgrupperne med PD-L1 1-49 % og ≥ 50 % i stedet.

Tabel B. Sammenligning mellem resultater fra Keynote-671 (perioperativ pembrolizumab) og Checkmate-816 (neoadjuverende nivolumab)

Indirekte sammenligning (PD-L1 ≥ 1 %)	Keynote-671: Pembrolizumab + SoC (N=259) vs SoC (N=249)		Checkmate-816: Nivolumab + SoC (N=89) vs SoC (N=89)		Resultat
HR EFS	■		0,46 [0,28; 0,77]		■
HR OS	■		0,37 [0,20; 0,71]		■
Keynote-671¹					
	Keynote-671¹		Checkmate-816¹		
PD-L1 1-49 %	Pembrolizumab + SoC (N=127)	SoC (N=115)	Nivolumab + SoC (N=51)	SoC (N=47)	
HR EFS	0,52 [0,36; 0,73]		0,58 [0,30; 1,12]		
Antal dødsfald ¹ , n (%)	35 (27,6)	44 (38,3)	11 (21,6)	15 (31,9)	
HR OS	0,69 [0,44; 1,07]		0,65 [0,30; 1,42]		
PD-L1 ≥ 50 %					
	Keynote-671¹		Checkmate-816¹		
PD-L1 ≥ 50 %	Pembrolizumab + SoC (N=132)	SoC (N=134)	Nivolumab + SoC (N=38)	SoC (N=42)	
HR EFS	0,48 [0,33; 0,71]		0,24 [0,10; 0,61]		
Antal dødsfald ¹ , n (%)	23 (17,4)	39 (29,1)	1 (2,6)	13 (30,9)	



HR OS	0,55 [0,33; 0,92]		0,07 [<0,01; 0,55]	
	Keynote-671 ²		Checkmate-816 ²	
Uønskede hændelser uanset årsag	Pembrolizumab + SoC (N = 396), n (%)	SoC (N = 399), n (%)	Nivolumab + SoC (N = 176), n (%)	SoC (N = 176), n (%)
Grad ≥ 3	257 (64,9)	213 (53,4)	72 (40,9)	77 (43,8)
Alvorlige hændelser	165 (41,7)	133 (33,3)	30 (17,0)	24 (13,6)

[] = 95 % CI. ¹ Bemærk forskellige opfølgningstider for effektdata; 29,8 mdr. median for Keynote-671 sammenlignet med 41,4 mdr. for Checkmate-816 (i begge tilfælde er estimeret for ITT-populationen). Data er fra de relevante EPARs [12,13] samt ansøgningen. ² Data vedr. sikkerhed fra Keynote-671 [14] stammer fra dataskæring ved 21,4 måneders median opfølgning, mens data fra Checkmate-816 [10] stammer fra dataskæring ved 29,5 måneders median opfølgning. I begge tilfælde er populationen alle patienter, som har modtaget mindst en dosis af intervention eller komparator.

Eftersom ansøger ikke har kunnet fremsende baselinekarakteristika for patienter med PD-L1 ≥ 1 % i Keynote-671 kan karakteristika specifikt for denne subgruppe ikke sammenholdes mellem Keynote-671 og Checkmate-816, men studierne ITT-populationer fremstår overordnet sammenlignelige. Modsat Checkmate-816 blev patienterne i Keynote-671 ikke stratificeret på PD-L1 ≥ 1 % vs. < 1 %, og subgruppen kan derfor være ubalanceret på væsentlige variable. Der er andre forskelle på studierne, som giver ophav til usikkerhed, herunder at Keynote-671 er et dobbelt-blindet studie, mens Checkmate-816 er ublandt, samt at den neoadjuverende behandling i Keynote-671 (cisplatinbaseret kemoterapi +/- pembrolizumab) gives i op til fire serier, mens den neoadjuverende behandling i Checkmate-816 (cis/carboplatinbaseret kemoterapi +/- nivolumab) kun administreres i op til 3 serier. Som overordnet betragtning fremstår studierne dog tilstrækkeligt ens til, at der kan foretages en indirekte sammenligning.

Ved indirekte sammenligning er der ikke noget der tyder på væsentlige effektforskelle på behandling med perioperativ pembrolizumab + SoC sammenlignet med neoadjuverende nivolumab + SoC for patienter med PD-L1 ≥ 1 %. Den tilgængelige evidens indikerer, at der kan være flere uønskede hændelser ved den længerevarende perioperative behandling med pembrolizumab.



Indholdsfortegnelse

1.	Baggrund	14
1.1	Om vurderingen	14
1.2	Lokal og lokalavanceret NSCLC	14
1.3	Pembrolizumab	15
1.4	Nuværende behandling	16
2.	Effekt og sikkerhed	18
2.1	Litteratursøgning.....	18
2.2	Kliniske studier.....	19
2.2.1	Keynote-671 (PICO 1 og 2)	20
2.2.2	CheckMate-816 (PICO 2).....	21
2.3	Population, intervention, komparator og effektmål.....	22
2.3.1	Population.....	22
2.3.2	Intervention	27
2.3.3	Komparator	28
2.3.3.1	PICO 1 – Perioperativ pembrolizumab + SoC versus SoC	28
2.3.3.2	PICO 2 – Perioperativ pembrolizumab + SoC versus neoadjuverende nivolumab + SoC	29
2.3.4	Effektmål	30
2.4	Sammenligning af effekt	30
2.4.1	Analysemetode for sammenligning af effekt.....	30
2.4.1.1	PICO 1 – Perioperativ pembrolizumab + SoC versus SoC	30
2.4.1.2	PICO 2 – Perioperativ pembrolizumab + SoC versus neoadjuverende nivolumab + SoC	31
2.4.2	PICO 1 – Perioperativ pembrolizumab + SoC versus SoC (Keynote-671)	33
2.4.2.1	EFS (event-free survival)	33
2.4.2.2	Overlevelse	34
2.4.2.3	pCR (patologisk komplet respons)	36
2.4.2.4	Kirurgiske effektmål	36
2.4.2.5	Livskvalitet	37
2.4.2.5.1	EORTC-QLQ-C30	37
2.4.3	PICO 2 – Perioperativ pembrolizumab + SoC versus neoadjuverende nivolumab + SoC (Keynote-671 og Checkmate-816).....	39
2.4.3.1	EFS	39
2.4.3.2	Overlevelse	40
2.4.3.3	pCR.....	41
2.4.3.4	Kirurgiske effektmål.....	42
2.4.3.5	Livskvalitet	43
2.4.3.5.1	EQ-VAS	43
2.5	Sikkerhed	45
2.5.1	PICO 1 - Perioperativ pembrolizumab + SoC versus Soc.....	45



2.5.1.1	Samlede estimater for sikkerhed.....	45
2.5.1.2	Fordeling af hændelsestyper	46
2.5.2	PICO 2 - Perioperativ pembrolizumab + neoadjuverende kemoterapi versus neoadjuverende nivolumab + kemoterapi.....	47
3.	Usikkerheder	48
4.	Referencer	50
5.	Sammensætning af fagudvalg	55
6.	Versionslog	56
7.	Bilag.....	57
7.1	Studiedesign Keynote-671	57
7.2	Studiedesign CheckMate-816	57
7.3	Subgruppeanalyse fra Keynote-671 – EFS	58
7.4	Subgruppeanalyse fra Keynote-671 – OS.....	59
7.5	Centrale effektestimater fra ITT-populationer i Keynote-671 og CheckMate- 816	60
7.6	Kaplan-Meier-kurver for EFS fra Keynote-671 og Checkmate-816 hos patienter med PD-L1 1-49 % og ≥ 50 %.....	61
7.7	Kaplan-Meier-kurver for OS fra Keynote-671 og Checkmate-816 hos patienter med PD-L1 1-49 % og ≥ 50 %.....	62



Om Medicinrådets anbefalinger

Medicinrådet er sammensat af tre enheder: Rådet, fagudvalgene og sekretariatet.

Rådet træffer den endelige beslutning om at anbefale eller ikke anbefale nye lægemidler og indikationsudvidelser. Anbefalingen fremgår forrest i rapporten. Fagudvalgene og sekretariatet samarbejder om vurderingen af lægemidlerne og det rapportudkast, som danner grundlag for Rådets beslutning.

Fagudvalgene består af læger, patientrepræsentanter, lægemiddelfaglige akademikere og andre faglige eksperter, som bidrager med afgørende viden om og erfaring med sygdom, behandling og lægemidler. Sekretariatet bidrager med ekspertise inden for sundhedsvidenskabelig metode, biostatistik og sundhedsøkonomi.

Fagudvalget og sekretariatet mødes en eller flere gange i forbindelse med vurderingen af lægemidlet og drøfter de kliniske problemstillinger, som er relevante for vurderingen af det nye lægemiddels effekt, bivirkninger og betydning for patienternes livskvalitet. Her tager fagudvalget også stilling til studieresultaternes overførbare til den danske patientpopulation og det nye lægemiddels eventuelle plads i behandlingen på området.

Sekretariatet faciliterer møderne med fagudvalgene og udarbejder den sundhedsøkonomiske analyse på baggrund af drøftelserne med fagudvalget. Sekretariatet sikrer, at vurderingsrapporten er udarbejdet efter de metodiske, biostatistiske og sundhedsøkonomiske standarder, som er beskrevet i Medicinrådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler. Herudover bistår sekretariatet med juridiske kompetencer.

Forpersonen for fagudvalget fremlægger sammen med sekretariatet rapporten for Rådet.

Rådet godkender rapporten, som efterfølgende offentliggøres på Medicinrådets hjemmeside sammen med anbefalingen.

Læs mere om Medicinrådets proces og metode for vurdering af nye lægemidler på www.medicinraadet.dk. Se fagudvalgets sammensætning på side 55.



Begreber og forkortelser

AJCC:	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
BSA:	<i>Legemsoverflade (Body Surface Area)</i>
CHMP:	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
CI:	<i>Konfidensinterval (confidence interval)</i>
CTCAE:	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events (National Cancer Institute)</i>
DFS:	<i>Sygdomsfri overlevelse (Disease Free Survival)</i>
EFS:	<i>Event free survival</i>
EMA:	<i>Det Europæiske Lægemiddelagentur (European Medicines Agency)</i>
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
EORTC QLQ:	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire</i>
HR:	<i>Hazard ratio</i>
IN:	<i>Ikke nået</i>
ITT:	<i>Intention-to-treat</i>
MPR:	<i>Major pathological respons</i>
MedDRA:	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
NSCLC:	<i>Ikke-småcellet lungekræft (Non-Small Cell Lung Cancer)</i>
OS:	<i>Samlet overlevelse (Overall Survival)</i>
pCR:	<i>Pathologic complete respons (patologisk komplet respons)</i>
PICO:	<i>Population, intervention, komparator og effektmål (Population, Intervention, Comparator and Outcome)</i>
PD-1/-L1:	<i>Programmed death receptor 1/death-ligand 1</i>
RECIST:	<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>
RCT:	<i>Randomiseret kontrolleret studie (Randomised Controlled Trial)</i>
RR:	<i>Relativ risiko</i>
SD:	<i>Standard deviation (standardafvigelse)</i>
SoC:	<i>Standard of care (referer i rapporten til (neo)adjuverende kemoterapi + resektion)</i>
TNM:	<i>Tumor, Node, Metastasis (system til stadieklassifikation)</i>



TTDM: *Time to death or distant metastases (Tid til død eller fjernmetastaser)*

UICC: *Union for International Cancer Control*



1. Baggrund

1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har vurderet en indikationsudvidelse for pembrolizumab i kombination med platinbaseret kemoterapi som perioperativ behandling til voksne med resektabel ikke-småcellet lungekræft med høj risiko for recidiv.

Vurderingen omfatter effekt og sikkerhed og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden MSD. Vurderingen har fulgt 14-ugers processen, hvilket indebærer, at der ikke indgår en sundhedsøkonomisk analyse i rapporten.

MSD fik markedsføringstilladelse til indikationen i EU 25. marts 2024.

Denne rapport er udarbejdet i et samarbejde mellem Medicinrådets sekretariat, Medicinrådets fagudvalg vedrørende lungekræft og Rådet. Det er alene Rådet, der kan beslutte, om lægemidlet skal anbefales som standardbehandling.

1.2 Lokal og lokalavanceret NSCLC

Ca. 5.000 danskere diagnosticeres årligt med lungekræft, og dermed er lungekræft en af de hyppigst forekommende kræftsygdomme i Danmark [15–17]. Af de diagnosticerede har ca. 85-90 % NSCLC [18]. Symptomer på lungekræft kan være hoste, åndenød og smerter i brystkassen. Hvis kræften spreder sig til andre organer (fx andre strukturer i brystkassen, knogler eller hjerne), kan patienterne få symptomer fra disse i form af kvalme, opkast, smerter og kognitive symptomer.

Lungekræft stadieinddeles afhængig af udbredelsesgraden, jf. *Union for International Cancer Control (UICC) / American Joint Committee on Cancer's (AJCC) Tumor, Node, Metastasis (TNM)*-klassifikation for lungekræft. I dansk klinisk praksis anvender man i dag TNM-version 8, hvilket er samme version, som anvendes i Keynote-671. Ofte er studiedata imidlertid fortsat relateret til version 7. Når data fra CheckMate-816 omtales i denne rapport, er stadieinddelingen altid jf. AJCC TNM version 7.

Ifølge årsrapporten fra 2021 fra Dansk Lunge Cancer Register diagnosticeres omkring 30 % af danske lungekræftpatienter med lokal/lokalavanceret NSCLC [1]. 1.256 patienter blev i 2021 behandlet kirurgisk for lungekræft. De stadier, der er indeholdt i indikationsudvidelsen for pembrolizumab, dvs. IIA, IIB, IIIA og IIIB (jf. TNM version 8, se afsnit 2.3.1) udgjorde hhv. ca. 3, 16, 11 og 2 % af det samlede antal tilfælde af kirurgisk behandlet lungekræft i 2021 i Danmark [1]. For patienter med stadium IIA-, IIB-, IIIA- og IIIB-sygdom, som fik foretaget resektion, var 1-årsoverlevelsen hhv. ca. 87, 86, 84 og 86 %, mens 5-årsoverlevelsen var hhv. ca. 57, 48, 46 og 58 % [2]. Omtrent 30-35 % af patienterne forventes aldrig at få tilbagefald af deres kræftsygdom efter resektion [3].

I 2021 modtog 244 patienter med NSCLC adjuverende medicinsk behandling efter kirurgi, mens blot 41 patienter er registreret, som havde modtaget neoadjuverende behandling



forud for kirurgi. I 2022 er 49 patienter registreret, som havde modtaget neoadjuverende behandling [1,17]. Langt størstedelen af de ca. 285 patienter årligt, der modtager enten adjuverende eller neoadjuverende behandling, vil være kandidater til perioperativ pembrolizumab, under forudsætning af at man i Danmark skifter fra adjuverende behandling af NSCLC til perioperativ behandling med pembrolizumab (i kombination med platinbaseret kemoterapi som neoadjuverende behandling og som monoterapi postoperativt).

1.3 Pembrolizumab

Pembrolizumab er en checkpoint-hæmmer med handelsnavnet Keytruda. Pembrolizumab er godkendt til en lang række indikationer inden for kræft (der henvises til [produktresuméet](#)). I denne rapport vurderes pembrolizumab til anvendelse jf. nedenstående indikationsudvidelse:

Keytruda, i kombination med platinbaseret kemoterapi som neoadjuverende behandling, og efterfulgt af monoterapi som adjuverende behandling, er indiceret til behandling af voksne med resektabel ikke småcellet lungecancer med høj risiko for recidiv (se pkt. 5.1 for udvælgelseskriterier).

Der henvises i indikationsbeskrivelsen til afsnit 5.1 i produktresuméet, hvoraf nedenstående udvælgelseskriterier, som definerer patienter i 'høj risiko for recidiv', fremgår:

Følgende udvælgelseskriterier definerer patienter med høj risiko for recidiv, som er inkluderet i den terapeutiske indikation og afspejler patientpopulationen med stadie II – IIIB (N2) i henhold til AJCC-systemet til stadieinddeling, 8. udgave: Tumorstørrelse > 4 cm; eller tumorer af enhver størrelse, som enten er ledsaget af N1- eller N2 status; eller tumorer med indvækst i torakale strukturer (med direkte indvækst i parietale pleura, thoraxvæggen, diafragma, nervus phrenicus, mediastinale pleura, parietale pericardium, mediastinum, hjertet, de store kar, trachea, nervus laryngeus recurrens, esophagus, columna vertebralis, carina); eller tumorer, som involverer hoved/stammebronkus med tumorer > 4 cm; eller tumorer > 4 cm, som forårsager obstruktiv atelektase med spredning til hilumregionen; eller tumorer med en eller flere separate noduli i samme lungelap eller i en anden ipsilateral lungelap som den primære lungecancer.

Den anbefalede dosis er 4 doser på 200 mg hver 3. uge eller 2 doser på 400 mg hver 6. uge i den neoadjuverende fase. Behandlingen gives indtil sygdomsprogression, der udelukker definitiv operation eller uacceptabel toksicitet. Efter resektion er den anbefalede dosis som adjuverende monoterapi op til 13 doser på 200 mg hver 3. uge eller 7 doser på 400 mg hver 6. uge eller indtil sygdomsrecidiv eller uacceptabel toksicitet.

Det fremgår af produktresuméet, at patienter, som har sygdomsprogression, der udelukker definitiv operation eller får uacceptable bivirkninger af neoadjuverende behandling med pembrolizumab i kombination med kemoterapi, ikke må få pembrolizumab monoterapi som adjuverende behandling.



Pembrolizumab aktiverer et T-cellemedieret respons, herunder et antitumorrespons, ved at blokere bindingen mellem PD-1-receptoren og liganderne PD-L1 og PD-L2. PD-1-receptoren er udtrykt i antigenpræsenterende celler samt tumorceller og celler i tumorens mikromiljø.

1.4 Nuværende behandling

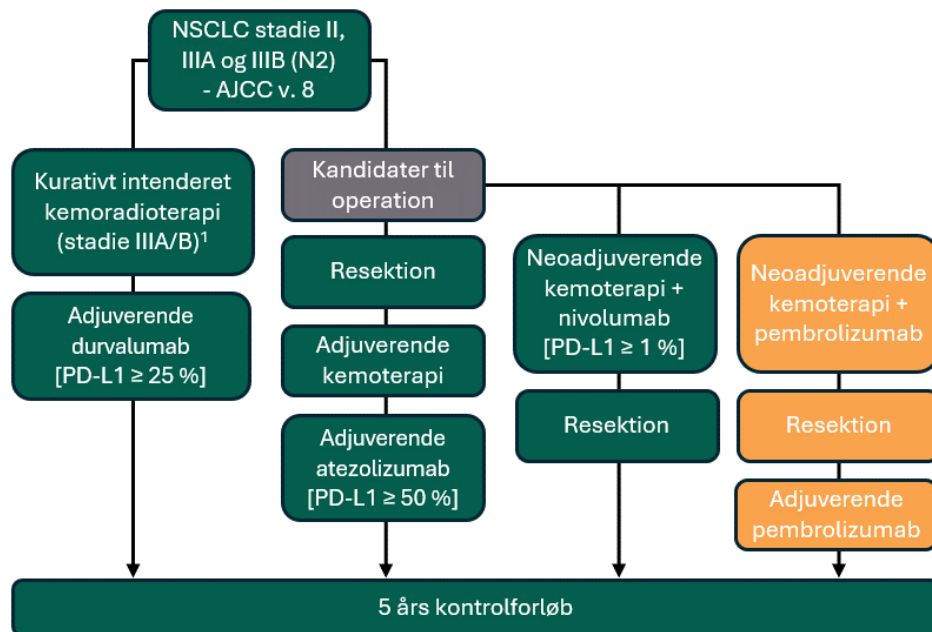
Målet med adjuverende og neoadjuverende behandling af NSCLC er at nedsætte risikoen for tilbagefald efter kirurgi med henblik på at øge patienternes overlevelse.

Danske patienter med stadium II-IIIb NSCLC tilbydes kirurgisk resektion eller kemoradioterapi, som er dansk standardbehandling for stadie III [4,5]. Valg af kirurgi versus kemoradioterapi for patienter med IIIa-sygdom afhænger bl.a. af T- og N-stadie og almentilstand. Som udgangspunkt tilbydes patienter med N2-sygdom kemoradioterapi i Danmark [4,5]. Kun et mindretal med minimal N2-udbredelse får foretaget resektion. Det vil ofte dreje sig om patienter med *single-station* N2-sygdom [5]. Kun meget få patienter med IIIb-sygdom (N2) opereres.

Efter resektion kan patienterne tilbydes adjuverende kemoterapi bestående af fire serier cisplatin eller carboplatin kombineret med vinorelbin [6]. Patienter, som har PD-L1 ekspression $\geq 50\%$, og som hverken har ALK-translokation eller EGFR-mutation, kan efter adjuverende kemoterapi tilbydes op til et års adjuverende behandling med atezolizumab [7]. Neoadjuverende kemoterapi anvendes sjældent i Danmark (i 2021 modtog 41 patienter med NSCLC neoadjuverende kemoterapi mod 244 patienter, som fik adjuverende kemoterapi) [1]. For den mindre gruppe af patienter, hvor der jf. gældende kliniske retningslinjer findes indikation for behandling med neoadjuverende kemoterapi og som har PD-L1 $\geq 1\%$, anbefales tillæg af nivolumab til den neoadjuverende kemoterapi [11].

I Figur 1 nedenfor er behandlingsalgoritmen for NSCLC stadie II-IIIb (AJCC v. 8) i Danmark skitseret.

Kirurgisk resektion kombineret med adjuverende eller neoadjuverende kemoterapi betegnes i denne rapport som SoC (*standard of care* – standardbehandling).



Figur 1. Behandlingsmuligheder for NSCLC stadie II, IIIA og IIIB i Danmark. Tillæg af pembrolizumab til neoadjuverende kemoterapi og efter resektion som adjuverende behandling alene er den intervention, som vurderes (orange). ¹ I Danmark tilbydes patienter med stadie IIIA/B oftest, men ikke udelukkende, kurativt intenderet kemoradioterapi. Patienter med PD-L1 \geq 25 % kan herefter tilbydes adjuverende durvalumab. ² Neoadjuverende behandling anvendes sjældent i Danmark, hvor adjuverende kemoterapi er standardbehandling. Når neoadjuverende kemoterapi er indiceret, anbefales kombinationsbehandling med nivolumab hos patienter med PD-L1 \geq 1 % [11].

Evidensen for anvendelse af adjuverende platinbaseret kemoterapi er samlet i en metaanalyse fra 2015, hvor der blev påvist en overlevelsesgevinst med en absolut forskel på 4 % (fra 60 % til 64 %) efter 5 år [19], og der er general konsensus om, at adjuverende platinbaseret kemoterapi forbedrer overlevelsen hos patienter med stadium II-III-sygdom [6]. Der er evidens, som tyder på en tilsvarende effekt af neoadjuverende platinbaseret kemoterapi. En meta-analyse fra 2009 fandt ingen signifikante effektforskelle på adjuverende og neoadjuverende kemoterapi [20]. NATCH-studiet randomiserede patienter til enten kirurgi alene (N = 212), kirurgi + adjuverende kemoterapi (N = 211) eller neoadjuverende kemoterapi + kirurgi (N = 201). Studiet fandt ingen forskel på sygdomsfri overlevelse (*disease-free survival* (DFS)) eller OS mellem præ- og postoperativ behandling [21]. Fælleseuropæiske guidelines fra 2017 beskriver neoadjuverende og adjuverende platinbaseret kemoterapi som værende ligeværdige alternativer men bemærker, at adjuverende behandling er mest velundersøgt og anbefaler derfor denne tilgang [22].

Med henblik på tidlig identifikation af recidiv eller ny primær sygdom følges patienterne efter radikal resektion med CT-scanning og klinisk kontrol hver 3. måned de første to år og derefter hver 6. måned de efterfølgende 3 år. Kontrolforløbet afsluttes efter 5 år, da recidivrisikoen efter dette tidspunkt anses som stort set forsvundet [5,6].



Ved sygdomsrecidiv afhænger behandlingen først og fremmest af sygdomsstadie. Patienter med lokaliseret recidiv kan evt. tilbydes re-resektion eller stereotaktisk strålebehandling. Patienter med lokoregionalt recidiv kan i sjældne tilfælde tilbydes operation, mens flere tilbydes kurativt intenderet kemoradioterapi afhængigt af tumorstørrelse og lokalisation. Patienter med metastatisk recidiv tilbydes pallierende og livsforlængende behandling, som for flertallet af patienter består af en checkpointhæmmer som monoterapi eller i kombination med platinbaseret kemoterapi. Der henvises til de nationale kliniske retningslinjer og Medicinrådets behandlingsvejledning vedr. metastatisk NSCLC [4,5,8,9].

2. Effekt og sikkerhed

2.1 Litteratursøgning

Ansøger angiver, at Keynote-671 fyldestgørende belyser effekt og sikkerhed af den nærværende indikation for pembrolizumab + SoC i sammenligning med SoC ('PICO 1' – se også Tabel 2). Der er ikke foretaget en systematisk litteratursøgning, da søgningen ikke forventes at tilvejebringe yderligere komparativ dokumentation. Hvad angår PICO 1 er vurderingen baseret på publicerede artikler [14,23], CHMPs assessment report (EPAR [*variation* 0134 [12]]) og i enkelte situationer fortrolige *data-on-file*.

I sammenligningen af perioperativ behandling med pembrolizumab + SoC og neoadjuverende nivolumab + SoC ('PICO 2' – se også Tabel 2) har ansøger inkluderet Checkmate-816, med henvisning til at Medicinrådets anbefaling af sidstnævnte regime fra 22. november 2023 [11] alene er baseret på dette studie. Der er derfor ikke foretaget en systematisk søgning mhp. besvarelse af PICO 2. Der indgår data fra CheckMate-816 fra publiceret litteratur [10,24] og EPAR (*variation* 0117 [13]).

Keynote-671 er et igangværende forsøg med studiestart den 24. april 2018, og den estimerede slutdato er den 29. juni 2026. CheckMate-816 er ligeledes et igangværende forsøg med studiestart den 4. marts 2017, og den estimerede slutdato er den 8. november 2028.

2.2 Kliniske studier

Medicinerådet har baseret vurderingen af effekt og sikkerhed for intervention og komparatorerne på følgende studier:

Tabel 1. Studier anvendt i gennemgangen af klinisk effekt og sikkerhed

Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Vigtige effektmål	Anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
Keynote-671[14] [NCT03425643]	Voksne patienter med resektabel NSCLC i stadie II, IIIA og IIIB (N2), jf. AJCC v. 8.	Neoadjuverende: Pembrolizumab i 4 doser på 200 mg kombineret med 4 serier platinbaseret kemoterapi begge hver 3. uge. Adjuverende: Pembrolizumab som monoterapi op til 13 doser på 200 mg hver 3. uge.	Neoadjuverende behandling med platinbaseret kemoterapi hver 3. uge i op til 4 serier. Behandling med placebo i den adjuverende fase.	EFS, OS, pCR, MPR, kirurgiske endepunkter, helbredsrelateret livskvalitet (HRQoL) og sikkerhed	14-ugers proces. Der er ikke udarbejdet en sundhedsøkonomisk analyse
CheckMate-816 [10] [NCT02998528]	Voksne patienter med resektabel NSCLC i stadie IB-IIIa jf. AJCC v. 7.	Neoadjuverende behandling med 360 mg nivolumab i.v. i kombination med platinbaseret kemoterapi hver 3. uge i 3 serier.	Neoadjuverende behandling med platinbaseret kemoterapi hver 3. uge i op til 3 serier.	EFS, pCR, OS, TTDM, EFS2, ORR, kirurgiske endepunkter, livskvalitet og sikkerhed	

Forkortelser: EFS = *event free survival*, MPR = *major pathological respons*, pCR = patologisk komplet respons, ORR = objektiv responsrate, OS = overlevelse, TTDM = tid til død eller fjernmetastaser.



2.2.1 Keynote-671 (PICO 1 og 2)

Keynote-671 [14] er et randomiseret, multicenter, placebokontrolleret, fase III-forsøg, som undersøger effekt og sikkerhed af perioperativ behandling med pembrolizumab kombineret med neoadjuverende kemoterapi sammenlignet med perioperativ placebo kombineret med neoadjuverende kemoterapi.

Studiet inkluderede voksne patienter med resektabel NSCLC i stadie II, IIIA og IIIB (N2) [AJCC v. 8] uanset PD-L1-status. Vigtige inklusionskriterier var performance status 0-1, målbar sygdom iht. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST 1.1.)-kriterier. Patienter med autoimmunesygdom, som indenfor to år før studiestart havde krævet systemisk behandling eller patienter, som havde modtaget tidligere onkologisk behandling for NSCLC eller behandling med en PD-L1-hæmmer uanset årsag, kunne ikke indgå.

Patienterne blev randomiseret 1:1 til enten 4 serier neoadjuverende behandling, bestående af pembrolizumab + platinbaseret kemoterapi, efterfulgt af operation og herefter op til 13 serier adjuverende pembrolizumab ('perioperativ pembrolizumab') eller SoC, bestående af 4 serier neoadjuverende kemoterapi + placebo, efterfulgt af operation samt op til 13 serier adjuverende placebo (se flowchart for studiedesign i Bilag 7.1). Det totale antal af serier af pembrolizumab eller placebo var således maksimalt 17. Deltagere, som fik mindre end 4 serier neoadjuverende behandling, kunne fortsætte i forsøget. Operation fandt som udgangspunkt sted 4-8 uger efter den seneste serie neoadjuverende behandling. Radikalt opererede fik adjuverende behandling tidligst 4 uger og senest 12 uger efter operationen.

Kemoterapiregimet bestod af cisplatin (75 mg/m²) kombineret med enten gemcitabin (1000 mg/m²) eller pemetrexed (500 mg/m²). Patienterne blev stratificeret på geografisk region (østasien versus resten af verden), PD-L1-status (≥ 50 % vs. < 50 % [TPS]), histologi (planocellulær vs. non-planocellulær) og sygdomsstadie (II vs. III). Efter resektion tillod studiet yderligere behandling med radioterapi ved residual sygdom, jf. lokal praksis hos deltagende klinikker.

De primære endepunkter er EFS og OS, mens sekundære endemål inkluderer pCR, MPR, HRQoL, sikkerhed og kirurgiske endepunkter.

Ved seneste data cut-off var der indrulleret 797 deltagere (397 i pembrolizumab-armen og 400 i SoC-armen). Vurderingen her bygger på resultater fra første interimanalyse (median opfølgning var 21,4 mdr.) og anden interimanalyse (median opfølgning på 29,8 mdr.). Begge interimanalyser er prædefineret i studiets statistiske analyseplan.

Analyser vedr. effekt er baseret på intention-to-treat populationen (ITT), som inkluderer alle randomiserede patienter. Analyser af patient-rapporterede outcomes (PRO) inkluderer alle deltagere med mindst én PRO-besvarelse, og som havde modtaget mindst én dosis studiebehandling. Sikkerhedsdata er baseret på alle deltagere, der modtog mindst én administration af intervention eller komparator.



2.2.2 CheckMate-816 (PICO 2)

CheckMate-816 [10] er et randomiseret, multicenter, open-label, fase III-forsøg, som undersøger effekt og sikkerhed af neoadjuverende behandling med nivolumab kombineret med platinbaseret kemoterapi sammenlignet med neoadjuverende platinbaseret kemoterapi alene.

Studiet inkluderede voksne patienter med resektabel NSCLC i stadie IB-IIIa (AJCC v. 7) uanset PD-L1-status. Vigtige inklusionskriterier var performance status 0-1 og målbar sygdom iht. RECIST 1.1-kriterier. Patienter med kendt EGFR-mutation/ALK-translokation eller patienter, som havde modtaget tidligere onkologisk behandling, kunne ikke indgå.

Studiet blev indledningsvist designet til at undersøge neoadjuverende nivolumab + ipilimumab sammenlignet med neoadjuverende platinbaseret kemoterapi. På baggrund af eksternt data fra andre igangværende studier (KEYNOTE-021, NADIM-I og -II) blev der tilføjet en arm med nivolumab kombineret med platinbaseret kemoterapi, og rekruttering til armen med nivolumab + ipilimumab blev lukket i 2018 (på dette tidspunkt var 113 patienter randomiseret til behandlingen). 34 patienter, som blev randomiseret til kemoterapi før tilføjelse af en arm med nivolumab kombineret med platinbaseret kemoterapi, er ekskluderet fra analysen.

Jf. den endelige studieprotokol randomiserede CheckMate-816 patienter 1:1 til neoadjuverende nivolumab (360 mg) + platinbaseret kemoterapi hver 3. uge i 3 serier og platinbaseret kemoterapi alene hver 3. uge i 3 serier. I CheckMate-816 bestod kemoterapiregimet af cis-/carboplatin kombineret med enten docetaxel, gemcitabin, paclitaxel, pemetrexed eller vinorelbin (se flowchart for studiedesign i Bilag 7.2). Patienterne blev stratificeret på køn, PD-L1-status ($\geq 1\%$ vs. $< 1\%$) og sygdomsstadie (IB-II vs. IIIa). Efter resektion tillod studiet yderligere adjuverende behandling med kemoterapi, jf. lokal praksis hos deltagende klinikker.

De primære endepunkter er EFS og pCR, mens sekundære endemål inkluderer OS, EFS2, ORR, TTDM samt kirurgiske endepunkter.

Resultaterne i Medicinrådets vurdering stammer fra et dataudtræk fra oktober 2022, hvor der for ITT-populationen var en median opfølgningstid på 41,4 mdr. Enkelte opgørelser er dog baseret på tidligere udtræk. Data vedr. livskvalitet stammer fra oktober 2021, hvor der for ITT-populationen var en median opfølgningstid på 29,5 mdr. Data for pCR er baseret på den endelige analyse af dette effektmål fra september 2020.



2.3 Population, intervention, komparator og effektmål

Tabel 2. Oversigt over PICO i ansøgningen og Medicinrådets vurdering af disse

	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering
Population	<p>PICO 1: Patienter med resektabel NSCLC stadie II, IIIA og IIIB (AJCC TNM v. 8) uanset PD-L1 status</p> <p>PICO 2: Patienter med resektabel NSCLC stadie II, IIIA og IIIB (AJCC TNM v. 8) og PD-L1 \geq 1 %</p>	Der er flere betydende forskelle mellem studiepopulationerne og danske patienter. I Danmark tilbydes patienter med stadie IIIA/B-sygdom overvejende kemoradioterapi, N2-patienter opereres sjældent, flere har performance status \geq 1, patienterne er ældre, og der foretages markant færre pneumonektomier.
Intervention	Perioperativ pembrolizumab + neoadjuverende platinbaseret kemoterapi ¹	Svarer delvist til forventet praksis ved ibrugtagning i Danmark, hvor kemoterapiregimet som standard vil være cis-/carboplatin + vinorelbin. I Danmark benyttes der overvejende adjuverende fremfor neoadjuverende behandling.
Komparator	<p>PICO 1: Neoadjuverende platinbaseret kemoterapi ¹</p> <p>PICO 2: Neoadjuverende nivolumab kombineret med platinbaseret kemoterapi ²</p>	Dansk standard er adjuverende platinbaseret kemoterapi eventuelt efterfulgt af atezolizumab for pt. med PD-L1 \geq 50 %. Det antages, at præ- og postoperativ platinbaseret kemoterapi er ligeværdigt (se afsnit 1.4 og 2.3.2). I Danmark tilbydes patienter med stadie IIIA/B-sygdom overvejende kemoradioterapi (ikke neoadjuverende behandling og resektion som i Keynote-671 og Checkmate-816).
Effektmål	EFS, pCR, OS, livskvalitet, kirurgiske endepunkter og sikkerhed	Medicinrådet vurderer, at effektmål som er afrapporteret i ansøgning er dækkende.

¹ I Keynote-671 bestod kemoterapiregimet af cisplatin kombineret med enten gemcitabin eller pemetrexed.

² I CheckMate-816 bestod kemoterapiregimet af cis-/carboplatin kombineret med enten docetaxel, gemcitabin, paclitaxel, pemetrexed eller vinorelbin.

2.3.1 Population

I Tabel 3 nedenfor præsenteres baselinekarakteristika for patienterne i Keynote-671 samt CheckMate-816. Baselinekarakteristika for ITT-populationen i Checkmate-816 er meget sammenlignelige med data for subgruppen med sygdom i stadie II-IIIa og PD-L1 \geq 1 % (svarende til EMAs indikation for neoadjuverende nivolumab til NSCLC).



Tabel 3. Baselinekarakteristika i Keynote-671 og Checkmate-816

	Keynote-671 (ITT-population)		Checkmate-816 (ITT-population)	
	Perioperativ pembrolizumab + SoC (N = 397), n (%)	SoC (N = 400), n (%)	Neoadjuverende nivolumab + SoC (N = 179), n (%)	SoC (N = 179), n (%)
Køn				
Mænd	279 (70,3)	284 (71,0)	128 (71,5)	127 (70,9)
Kvinder	118 (29,7)	116 (29,0)	51 (28,5)	52 (29,1)
Alder (år)				
< 65	221 (55,7)	214 (53,5)	93 (52,0)	83 (46,4)
≥ 65	176 (44,3)	186 (46,5)	86 (48,0)	96 (53,6)
Gennemsnit (SD)	62,7 (8,5)	63,6 (8,1)	64,1 (7,8)	63,6 (8,9)
Median (range)	63,0 (26-83)	64,0 (35-81)	64,0 (41-82)	65,0 (34-84)
Region				
EU	136 (34,3)	131 (32,8)	18 (22,2)	11 (12,8)
Ex EU	261 (65,7)	269 (67,3)	63 (77,8)	75 (77,2)
Region				
Østasien/Asien	123 (31)	121 (30,3)	85 (47,5)	92 (51,4)
Ex Østasien/Ex Asien	274 (69,0)	279 (69,8)	94 (52,5)	87 (48,6)
Stadie-inddeling				
	AJCC v. 8	AJCC v. 8	AJCC v. 7	AJCC v.7
IA	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)
IB	0 (0,0)	0 (0,0)	10 (5,6)	8 (4,5)
IIA	22 (5,5)	19 (4,8)	30 (16,8)	32 (17,9)
IIB	96 (24,2)	102 (25,5)	25 (14,0)	22 (12,3)
IIIA	217 (54,7)	224 (56,0)	113 (63,1)	115 (64,2)
IIIB	62 (15,6)	55 (13,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
IV	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)	1 (0,6)
PD-L1 ekspresion				
TPS ≥ 1 %	259 (65,2)	249 (62,9)	89 (49,7)	89 (49,7)
TPS ≥ 50 %	132 (33,2)	134 (33,5)	38 (21,1)	42 (23,5)
TPS = 1-49 %	127 (32,0)	115 (28,8)	51 (28,5)	47 (26,3)
TPS < 1 %	138 (34,8)	151 (37,8)	78 (43,6)	77 (43,0)



	Keynote-671 (ITT-population)		Checkmate-816 (ITT-population)	
	Perioperativ pembrolizumab + SoC (N = 397), n (%)	SoC (N = 400), n (%)	Neoadjuverende nivolumab + SoC (N = 179), n (%)	SoC (N = 179), n (%)
Kunne ikke evalueres	0 (0,0)	0 (0,0)	12 (6,7)	13 (7,3)
Rygestatus¹				
Aldrig rygere	54 (13,6)	47 (11,8)	19 (10,6)	20 (11,2)
Tidligere rygere	247 (62,2)	250 (62,5)	Tidl.+nuværende:	Tidl.+nuværende:
Nuværende rygere	96 (24,2)	103 (25,8)	160 (89,4)	158 (88,3)
ECOG-status				
0	253 (63,7)	246 (61,5)	124 (69,3)	117 (65,4)
1	144 (36,3)	154 (38,5)	55 (30,7)	62 (34,6)
Histologi				
Planocellulær	171 (43,1)	173 (43,3)	87 (48,6)	95 (53,1)
Ikke-planocellulær	226 (56,9)	227 (56,8)	92 (51,4)	84 (46,9)
EGFR-aktiverende mutation				
Ja	14 (3,5)	19 (4,8)	0 (0)	0 (0)
Nej	111 (28,0)	124 (31,0)	NA	NA
Ukendt	272 (68,5)	257 (64,3)	NA	NA
ALK-translokation				
Ja	12 (3,0)	9 (2,3)	0 (0)	0 (0)
Nej	104 (26,2)	132 (33,0)	NA	NA
Ukendt	281 (70,8)	259 (64,8)	NA	NA

¹ Rygehistorik var ukendt for én patient i kemoterapi-armen i Checkmate-816.

I tillæg til baselinekarakteristika præsenteres i Tabel 4 nedenfor en opgørelse over den udførte kirurgi i Keynote-671 og Checkmate-816.



Tabel 4. Typer af kirurgi udført i Keynote-671 og Checkmate-816

	Keynote-671		Checkmate-816	
	Perioperativ pembrolizumab + SoC (N = 397), n (%)	SoC (N = 400), n (%)	Neoadjuverende nivolumab + SoC (N = 179), n (%)	SoC (N = 179), n (%)
Definitiv kirurgi¹	325 (81,9)	317 (79,3)	149 (83,2)	135 (75,4)
Lobektomi	■	■	115 (77,2)	82 (60,7)
Pneumonektomi	■	■	25 (16,8)	34 (25,2)
Andet	■	■	29 (19,5)	35 (25,9)

¹ De efterfølgende %-sats er udregnet blandt patienter, som fik udført definitiv kirurgi (patienter kan have fået udført mere end én type kirurgi).

Medicinrådets vurdering af population

Keynote-671 (PICO 1 – Perioperativ pembrolizumab + SoC versus SoC)

Patientkarakteristika er overordnet balancerede mellem de to arme i Keynote-671, men adskiller sig på flere parametre fra den forventede danske patientpopulation, der kandiderer til resektion og adjuverende (eller neoadjuverende) behandling.

- 1) Danske patienter er lidt ældre end studiepopulationen i Keynote-671, mediant omkring 72 år for den samlede gruppe patienter med NSCLC [1]. Ældre patienter har en lidt ringere prognose, men forskellen er af begrænset betydning.
- 2) Der er flere patienter med planocellulær sygdom i studiet end i dansk klinisk praksis, hvor ca. 19 % i den samlede NSCLC-population har planocellulær sygdom. Disse patienter har en lidt ringere prognose end patienter med ikke-planocellulær sygdom (primært adenokarcinom).
- 3) I Keynote-671 var der en overvægt af mænd, mens der i dansk klinisk praksis de seneste år har været en lille overvægt af kvinder. Kvinder med NSCLC har en lidt bedre prognose end mænd, hvorfor forskellen kan betyde, at overlevelsen observeret i Keynote-671 (i begge arme) er lidt lavere, end man ville forvente i dansk klinisk praksis.
- 4) Flere patienter i Keynote-671 får foretaget pneumonektomi (ca. 12 %), end man ser i dansk praksis, hvor pneumonektomi udgør ca. 2 % af det samlede antal totale resektioner (lobektomier udgør 83 % af resektionerne i Danmark) [1]. Dette afspejler muligvis forskelle i kirurgisk praksis mellem lande, men kan også indikere, at patienterne i Keynote-671 gennemsnitligt har mere avanceret sygdom end de danske patienter, som falder inden for indikationen og vurderes at være kandidater til resektion (se også pkt. 7 nedenfor). Forskellen kan muligvis betyde, at Keynote-671 overestimerer effekten af perioperativ behandling med pembrolizumab relativt til den forventede effekt ved dansk ibrugtagning til indikationen.



- 5) Der anvendes to forskellige neoadjuverende platinbaserede kemoterapiregimer i Keynote-671 (cisplatin + pemetrexed eller gemcitabin). I Danmark anvendes cis- eller carboplatin kombineret med vinorelbin som standardbehandling. Regimerne, der anvendes i Keynote-671, betragtes dog overordnet som værende ligeværdige med cis-/carboplatin + vinorelbin, hvorfor Medicinrådet vurderer, at denne forskel ikke har væsentlig betydning for overførbareheden af resultaterne (se desuden afsnit 2.3.2).
- 6) I dansk klinisk praksis vil patientpopulationen gennemsnitligt være i lidt ringere performance status, end det er tilfældet for studiepopulationen i Keynote-671. Dette kan resultere i, at studiet overestimerer overlevelsen og underestimerer bivirkningsbyrden i begge arme relativt til, hvad man ville se ved ibrugtagning af behandlingen i Danmark.
- 7) Fordelingen mellem patienter i Keynote-671 med stadie II, IIIA og IIIB (N2) er ikke repræsentativ for populationen af patienter, som får foretaget resektion i Danmark, hvor fx ca. dobbelt så mange patienter i stadie II bliver reseceret, sammenlignet med fx stadie IIIA. Dette understøttes også af den højere frekvens af pneumonektomier i studiet end i dansk praksis. I Danmark modtager de fleste patienter med sygdom i stadie IIIA og IIIB (N2) behandling med kemoradioterapi [1,4,5]. Under 1/3-del af danske patienter med sygdom i stadie IIIA får foretaget resektion, og andelen er endnu lavere for patienter i stadie IIIB [2]. Samlet set er det sandsynligt, at op mod 50 % af patienterne med den ringeste prognose i Keynote-671 ville blive behandlet med kemoradioterapi fremfor kirurgisk resektion i dansk praksis. Forskellen gør det vanskeligt at vurdere resultaterne af Keynote-671 i en dansk kontekst [1,4,5].

Samlet vurderes forskellene mellem studiepopulationen i Keynote-671 og danske patienter, som kandiderer til behandlingen, at være af væsentlig betydning for overførbareheden af resultaterne. Det forekommer mest sandsynligt, at effekten ved ibrugtagning i dansk klinisk praksis vil være mindre end effekten observeret i Keynote-671.

Keynote-671 vs. Checkmate-816 (PICO 2 – perioperativ pembrolizumab + SoC versus neoadjuverende nivolumab + SoC)

Patientkarakteristika er overordnet balanceret mellem de to arme i CheckMate-816. Patientpopulationen i Checkmate-816 afviger væsentligt fra den danske patientpopulation på de samme syv parametre beskrevet i afsnittet ovenfor for Keynote-671, og der er samme usikkerhed vedr. overførbareheden af resultaterne. Omvendt er ITT-populationen i Checkmate-816 og Keynote-671 generelt sammenlignelige, om end der er mindre afvigelser mellem studierne:

- 1) Ca. 7 % af patienterne i Keynote-671 havde en EGFR-mutation eller en ALK-translokation, mens dette var et eksklusionskriterium i Checkmate-816. Patienter med en EGFR-mutation har ringere respons på immunterapi end patienter uden disse forandringer, men har overordnet bedre prognose end patienter uden mutation [25].
- 2) Patienterne i Keynote-671 er gennemsnitligt i lidt ringere performance status (større andel med PS 1) end i Checkmate-816.



- 3) Andelen af patienter med PD-L1 TPS ≥ 50 % var ca. 33 % i Keynote-671, mod kun ca. 22 % i CheckMate-816. Ved behandling af NSCLC med immunterapi ses der som udgangspunkt størst gavn af behandlingen blandt patienter med høj PD-L1-ekspression [10,26,27].
- 4) Der er ca. 20 % flere asiater i Checkmate-816, og subgruppeanalyser fra dette studie indikerer, at de driver noget af den observerede effekt [10].
- 5) Fordelingen af sygdomsstadier fremstår lidt forskelligt i de to studier, fx er der ingen patienter med IB i Keynote-671 sammenlignet med ca. 5 % i CheckMate-816. Forskellene kan sandsynligvis helt eller delvist forklares med, at Keynote-671 anvendte AJCC v. 8 til stadietildeling, mens Checkmate-816 anvendte AJCC v. 7. Nogle patienter (T2bN0) med IB jf. AJCC v. 7 vil blive klassificeret som IIA ved anvendelse af AJCC v. 8. På samme måde er det sandsynligt, at nogle patienter med IIIA i CheckMate-816 (AJCC v. 7) ville være klassificeret som IIIB i Keynote-671 (dvs. jf. AJCC v. 8). TNM-opgørelserne er ikke til rådighed for begge studier, så det er ikke muligt præcist at kvantificere evt. afvigelser, hvad angår stadietildelingen. Medicinrådet vurderer dog, at de potentielle, mindre forskelle sandsynligvis er af begrænset betydning for sammenligneligheden af studierne.

2.3.2 Intervention

Interventionen i Keynote-671 bestod af op til 4 serier neoadjuverende behandling med pembrolizumab + platinbaseret kemoterapi, efterfulgt af operation og herefter op til 13 serier adjuverende pembrolizumab monoterapi. Pembrolizumab blev administreret i fast dosis af 200 mg intravenøst (i.v.). Kemoterapiregimet bestod af cisplatin (75 mg/m², i.v.) kombineret med enten gemcitabin (1000 mg/m², i.v.) for patienter med planocellulær histologi eller pemetrexed (500 mg/m², i.v.) for patienter med ikke-planocellulær histologi. Serier var af tre ugers varighed.

Medicinrådets vurdering af intervention

I dansk klinisk praksis anvendes overvejende cis-/carboplatin kombineret med vinorelbin. Der er ikke evidens for, at effekten af kemoterapiregimerne i Keynote-671 er signifikant forskellig fra cis-/carboplatin kombineret med vinorelbin, hvad angår (neo)adjuverende behandling af NSCLC (herunder baseret på meta-analyser [28] og internationale guidelines [22]). Omvendt er der ikke påvist ligestyrelighed af regimerne. Medicinrådet vurderer, at det ikke er kritisk for vurderingen, at patienterne i Keynote-671 modtager et andet kemoterapiregime, end det der anvendes som standard i Danmark.

Det bemærkes, at pembrolizumab doseres vægtbaseret til andre indikationer i dansk klinisk praksis, herunder til (neo)adjuverende behandling af brystkræft og ved behandling af metastatisk lungekræft. Ved ibrugtagning af pembrolizumab til den nærværende indikation i Danmark vil man forventeligt også anvende vægtbaseret dosering.



2.3.3 Komparator

2.3.3.1 PICO 1 – Perioperativ pembrolizumab + SoC versus SoC

I dansk klinisk praksis er standarden adjuverende behandling med cis-/carboplatin kombineret med vinorelbin. Neoadjuverende kemoterapi (samme regimer) er ikke standardbehandling i Danmark, men tilbydes til en lille del af patienterne, primært mhp. at gøre det kirurgiske indgreb mere skånsomt. Det kan fx være hos patienter med NO sygdom og store tumorer, hvor der kan være meget tæt relation til eksempelvis thoraxvæggen. Patienter med PD-L1 \geq 50 % samt fravær af ALK-/EGFR-forandringer og med komplet resektion (R0) kan efter adjuverende kemoterapi tilbydes op til et års adjuverende behandling med atezolizumab. Patienter med sygdom i stadie IIIA tilbydes overvejende kemoradioterapi i dansk klinisk praksis med mulighed for efterfølgende adjuverende durvalumab hos patienter med PD-L1 \geq 25 % [1,4,5].

Komparatoren i Keynote-671 og i ansøgningen består af fire serier neoadjuverende kemoterapi med cisplatin + pemetrexed eller gemcitabin (se 2.2.1) og er dermed forskellig fra standardbehandlingen i dansk klinisk praksis. De væsentligste forskelle gennemgås i Tabel 5 nedenfor.

Tabel 5. Forskelle mellem ansøgningens komparator for PICO 1 og dansk klinisk praksis

Forskelle	Dansk praksis	Ansøgning (og Keynote-671)	Medicinrådets vurdering
Timing af kemoterapi	Langt overvejende adjuverende behandling	Neoadjuverende behandling	Tilgængelig evidens tilsiger, at der ikke er signifikante forskelle (se afsnit 1.4), men adjuverende kemoterapi er mere veldokumenteret.
Type af kemoterapi	Cis-/carboplatin + vinorelbin	Cisplatin + pemetrexed eller gemcitabin (se 2.2.1)	Regimerne betragtes som ligeværdige (se afsnit 1.4 og 2.3.2).
Adjuverende atezolizumab	Patienter med R0, PD-L1 \geq 50 % uden recidiv efter adjuverende kemoterapi kan få adjuverende atezolizumab	Der sammenlignes alene med neoadjuverende kemoterapi	Manglen på en sammenligning med adjuverende atezolizumab er problematisk, men væsentlige designforskelle på Keynote-671 og IMpower010, umuliggør dette (se Medicinrådets vurdering af komparator, nedenfor).
Behandling af stadie III-sygdom	Patienter med stadie III-sygdom tilbydes oftest ikke kirurgi (standardbehandlingen er kemoradioterapi [1,4,5])	Der indgår en betydelig andel patienter med IIIA eller IIIB, fx med N2-sygdom, som får perioperativ behandling og kirurgi, men som i	Op imod 50 % af patienterne i Keynote-671 ville være blevet behandlet med kemoradioterapi fremfor kirurgi i Danmark. Det betyder sandsynligvis, at Keynote-671 overestimerer effekten relativt til forventelig effekt ved



Forskelle	Dansk praksis	Ansøgning (og Keynote-671)	Medicinrådets vurdering
		Danmark ville få kemoradioterapi	ibrugtagning i dansk praksis (se afsnit 2.3.1)

Medicinrådets vurdering af komparator – PICO 1

Som anført ovenfor er der forskelle mellem komparatoren i ansøgningen og dansk klinisk praksis. Hvad angår den manglende inklusion af adjuverende atezolizumab som komparator, er der væsentlige designforskelle mellem Keynote-671 og IMpower010 (der undersøgte effekten af adjuverende atezolizumab i NSCLC), som betyder, at det ikke er muligt at foretage en indirekte sammenligning mellem hhv. perioperativ pembrolizumab + SoC (Keynote-671) og adjuverende kemoterapi efterfulgt af adjuverende atezolizumab (IMpower010). De mest kritiske forskelle er, at patienterne i IMpower010 blev randomiseret *efter* operation, forudsat R0-status samt fravær af recidiv efter den efterfølgende adjuverende kemoterapi. Patienterne i Keynote-671 blev randomiseret *før* operation. Det betyder, at der dels er tale om mere selekterede patienter i IMpower010 men også, at tidspunkterne, hvorfra OS og DFS (IMpower010)/EFS (Keynote-671) måles, er forskellige mellem de to studier. I Keynote-671 opgøres OS og EFS fra et væsentligt tidligere tidspunkt end OS og DFS i IMpower010, og DFS og EFS er ikke sammenlignelige effektmål. Ydermere er adjuverende atezolizumab kun indiceret til patienter med PD-L1 $\geq 50\%$ med fravær af ALK-translokation og EGFR-mutation, mens indikationen for perioperativ pembrolizumab ikke er afgrænset ift. PD-L1-, ALK- og EGFR-status. Som konsekvens er det ikke muligt at vurdere, om perioperativ pembrolizumab + SoC er en bedre, tilsvarende eller ringere behandling end adjuverende kemoterapi efterfulgt af adjuverende atezolizumab for patienter med PD-L1 $\geq 50\%$.

Dertil kommer forskellen i behandling af IIIA- og IIIB-sygdom (TNM v. 8), som forventeligt betyder, at Keynote-671 overestimerer effekten relativt til dansk klinisk praksis (se afsnit 2.3.1). Forskelle, hvad angår timingen af kemoterapi (præ- versus postoperativ) og typen af platinbaseret kemoterapi (cis/carboplatin + vinorelbin overfor cisplatin + pemetrexed eller gemcitabin), er sandsynligvis i sig selv af begrænset betydning for vurderingen. Summen af forskelle mellem Keynote-671's design, population samt komparator og den danske kliniske kontekst svækker resultaternes overførbarehed.

2.3.3.2 PICO 2 – Perioperativ pembrolizumab + SoC versus neoadjuverende nivolumab + SoC

For PICO 2, vedrørende patienter med PD-L1 $\geq 1\%$, er komparatoren neoadjuverende nivolumab + SoC. Komparatoren er baseret på interventionsarmen i CheckMate-816, som udgøres af præoperativ behandling med 360 mg nivolumab i.v. i kombination med platinbaseret kemoterapi hver 3. uge i 3 serier. Kemoterapiregimet bestod af cis-/carboplatin kombineret med enten docetaxel, gemcitabin, paclitaxel, pemetrexed eller vinorelbin. De neoadjuverende kemoterapiregimer, der anvendes i Checkmate-816, gives i doser, der svarer til dansk klinisk praksis.



Ca. 20 % af patienterne i Checkmate-816's interventionsarm modtog desuden adjuverende kemoterapi (dvs. udover neoadjuverende behandling med nivolumab samt platinbaseret kemoterapi).

Medicinrådets vurdering af komparator – PICO 2

Der er ikke evidens for, at effekten af kemoterapiregimerne i Checkmate-816 er signifikant forskellige fra cis-/carboplatin kombineret med vinorelbin (dansk praksis) eller cisplatin + pemetrexed/gemcitabin (Keynote-671) ved NSCLC, herunder baseret på meta-analyser [28] og internationale guidelines [22].

Modsat i Checkmate-816 anvendes nivolumab langt oftest som vægtbaseret behandling i Danmark herunder til adjuverende behandling af modermærkekræft og til metastatisk lungekræft. Forskellen vurderes at være uden betydning for effekt og sikkerhed af behandlingen.

I dansk klinisk praksis anvendes der ikke både neoadjuverende og adjuverende behandling til samme patient, som det gør sig gældende for en mindre del af patienterne i Checkmate-816 (ca. 20 % interventionsarmen). Forholdet har næppe væsentlig indvirkning på effekten observeret i CheckMate-816 og vurderes at være af begrænset betydning for resultaternes overførbarehed.

Medicinrådet bemærker, at mens kemoterapiregimerne i Checkmate-816 var baseret på enten cisplatin eller carboplatin (svarende til dansk praksis) så var de to regimer i Keynote-671 begge i kombination med cisplatin. Det vurderes, at denne forskel ikke svækker studierne sammenlignelighed markant, herunder fordi ca. 75 % af patienterne i Checkmate-816 fik et cisplatinbaseret regime.

2.3.4 Effektmål

Virksomheden har indsendt data for EFS, pCR, OS, HRQoL samt en række kirurgiske endepunkter.

Medicinrådets vurdering af effektmål

Medicinrådet har inkluderet data for EFS, pCR, OS, HRQoL livskvalitet samt udvalgte kirurgiske endepunkter.

Medicinrådet anser effektmålene som dækkende for evalueringen.

2.4 Sammenligning af effekt

2.4.1 Analysemetode for sammenligning af effekt

2.4.1.1 PICO 1 – Perioperativ pembrolizumab + SoC versus SoC

Ansøgers valg af analysemetode

Ansøger har anvendt den direkte sammenligning mellem perioperativ pembrolizumab + SoC versus SoC alene fra Keynote-671.



De primære endepunkter EFS og OS er undersøgt ved Kaplan-Meier-estimatoren, og hazard ratioer (HR) med tilhørende 95 % konfidensinterval er estimeret i stratificerede Cox proportional hazards-modeller.

Medicinerådets vurdering af analysemetode

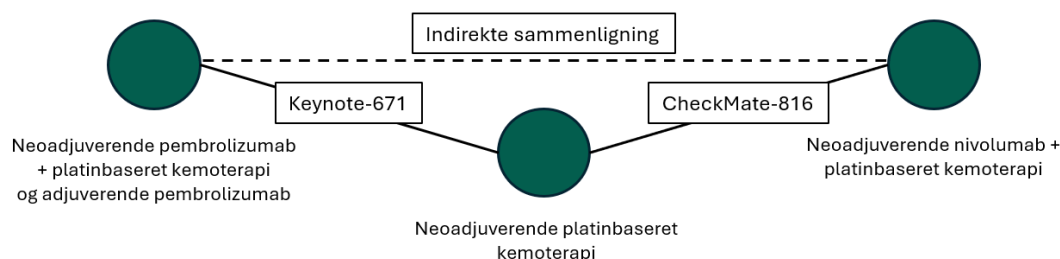
Den direkte sammenligning i Keynote-671 og de anvendte analysemetoder kan ligge til grund for vurderingen.

2.4.1.2 PICO 2 – Perioperativ pembrolizumab + SoC versus neoadjuverende nivolumab + SoC

Ansøgers valg af analysemetode

Ansøger har udført en indirekte sammenligning mhp. at sammenligne perioperativ pembrolizumab + SoC versus neoadjuverende nivolumab + SoC. Denne indirekte sammenligning baserer sig på data fra Keynote-671 og Checkmate-816, der begge har neoadjuverende kemoterapi som kontrolbehandling (se netværk i Figur 2).

Analysen er foretaget for de i Keynote-671 co-primære endepunkter OS og EFS, men ikke for pCR, sikkerhed og HRQoL, hvor resultaterne fra de to studier sammenholdes kvalitativt. Analysen er afgrænset til patientpopulationen med PD-L1 ekspresion $\geq 1\%$, dvs. den subgruppe af patienter som er kandidater til neoadjuverende nivolumab jf. EMAs indikation. Analysen er ikke yderligere afgrænset og inkluderer derfor en mindre gruppe patienter (ca. 5 %) i Checkmate-816 med stadie IB sygdom jf. AJCC v. 7, selvom denne gruppe ikke er indeholdt i EMAs indikation for neoadjuverende nivolumab til NSCLC.



Figur 2. Netværk for indirekte sammenligning af perioperativ pembrolizumab + SoC versus neoadjuverende nivolumab + SoC

Til trods for at ansøger har foretaget og indsendt det overordnede resultat fra en indirekte analyse, som beror på data fra deres eget studie Keynote-671 for patienter med PD-L1 $\geq 1\%$, har ansøger ikke kunnet levere visse effektestimater fra selvsamme subgruppe, fx medianestimater for EFS og OS. I stedet har ansøger leveret subgrupperesultater for patienter med PD-L1 1-49 % og ≥ 50 , med henvisning til at disse estimater kan sammenholdes med tilsvarende subgruppeestimater fra Checkmate-816.

Medicinerådets vurdering af analysemetode

Keynote-671 og CheckMate-816 er begge internationale, multicenter, randomiserede fase III-studier, som inkluderer patienter med NSCLC, der er vurderet egnet til resektion



forudgået af behandling med neoadjuverende kemoterapi. Begge studier havde derudover EFS som et primært effektmål, mens pCR var et co-primært effektmål i Checkmate-816 og et sekundært effektmål i Keynote-671. OS er et co-primært effektmål i Keynote-671, mens det er sekundært i CheckMate 816.

Der er dog også forskelle mellem de to studier:

- Keynote-671 er et dobbelt-blindet studie, mens Checkmate-816 er ublindat. Især for effektmål som helt eller delvist evalueres subjektivt, fx helbredsrelateret livskvalitet, er der mindre risiko for bias i et dobbelt-blindet design.
- I Checkmate-816 ekskluderede man patienter med kendt ALK-translokation eller EGFR-mutation. I Keynote-671 kunne patienter med de nævnte forandringer indgå. Patienter med EGFR-mutationer responderer dårligere på immunterapi [25], men har en bedre overordnet prognose, end patienter uden.
- I Keynote-671 blev PD-L1 ekspressionen vurderet med assay'et IHC 22C3 pharmDx (Agilent Technologies), mens PD-L1 ekspressionen i CheckMate 816 vurderet med IHC 28-8 pharmDx (Dako). Evidens indikerer, at de to assays er tilnærmelsesvist ækvivalente [29], hvorfor denne forskel næppe er af afgørende betydning for studiernes sammenlignelighed.
- I Keynote-671 gives den neoadjuverende behandling (cisplatinbaseret kemoterapi +/- pembrolizumab) i op til fire serier, mens den neoadjuverende behandling i Checkmate-816 (cis-/carboplatinbaseret kemoterapi +/- nivolumab) kun administreres i op til 3 serier, hvilket betyder, at tiden fra randomisering til kirurgi gennemsnitligt er længere i Keynote-671 end i Checkmate-816.
- ITT-populationerne er forholdsvis sammenlignelige i Keynote-671 og Checkmate-816. Der er dog ca. 20 % flere asiater i Checkmate-816, og subgruppeanalyser fra dette studie indikerer, at de driver noget af den observerede effekt [10] (se yderligere i afsnit 2.3.1). Ansøger har ikke kunnet fremsende baselinekarakteristika fra Keynote-671 for subgruppen af patienter med PD-L1 ekspression $\geq 1\%$. Modsat Checkmate-816 blev patienterne i Keynote-671 ikke stratificeret på PD-L1 $\geq 1\%$ vs. $< 1\%$, og subgruppen kan derfor være ubalanceret på væsentlige variable. Ydermere er det ikke muligt at sammenholde basekarakteristika i Keynote-671 og Checkmate-816 for den population, som den indirekte analyse undersøger (patienter med PD-L1 $\geq 1\%$). Det giver ophav til usikkerhed, som dog forventeligt begrænses af, at subgruppen udgør ca. 2/3-dele af studiepopulationen. Ved betragtning af baselinekarakteristika fra Checkmate-816 for subgruppen med PD-L1 $\geq 1\%$ og stadie II-IIIa versus ITT-populationen ses der ikke markante forskelle.

Det vurderes ikke at være af væsentlig betydning, at der indgår data fra patienter i CheckMate-816 med stadie IB sygdom (AJCC v. 7) i analysen, idet patienter med IB kun udgør 5 % af den samlede studiepopulation.

Medicinerådet vurderer overordnet, at de to studier er tilstrækkelige ens til at kunne sammenlignes vha. netværksmetaanalyse. Der er usikkerheder ved den indirekte



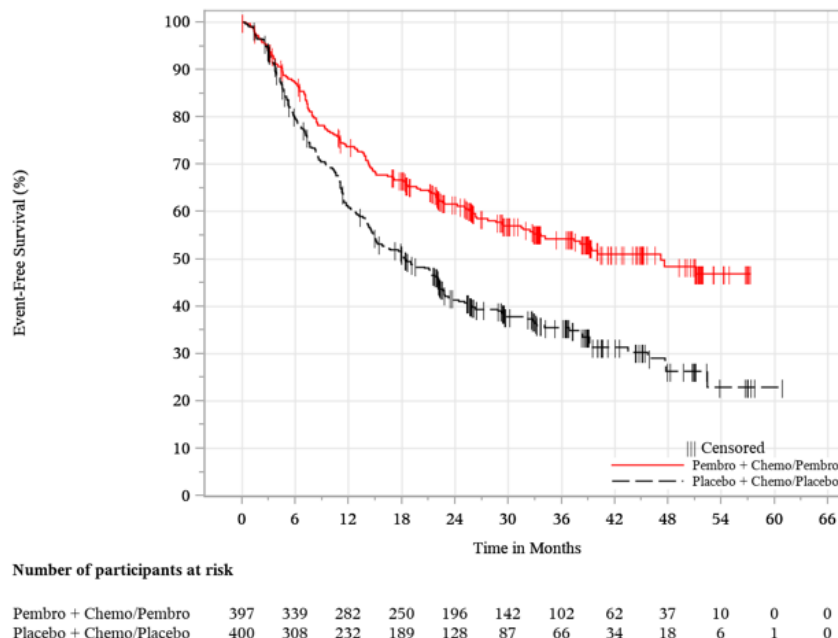
sammenligning, men ingen entydig retning på usikkerheden (der er faktorer, som kan medføre både over-/underestimering af effekten af begge regimer).

2.4.2 PICO 1 – Perioperativ pembrolizumab + SoC versus SoC (Keynote-671)

2.4.2.1 EFS (event-free survival)

EFS defineres som tid fra randomisering til første dokumenteret sygdomsprogression før kirurgi (som forhindrer resektion), recidiv eller død uanset årsag.

I ITT-populationen i Keynote-671 ved 29,8 mdrs. median opfølgning er der indtruffet i alt 174 events i interventionsarmen (N = 397) sammenlignet med 248 i komparatorarmen (N = 400). Median EFS for perioperativ pembrolizumab + SoC var 47,2 mdr. [32,9; IN], mens median EFS for SoC-armen var 18,3 mdr. [14,8; 22,1]. HR for EFS var 0,59 [0,48; 0,72] (Figur 3) for intervention vs. komparator.



Figur 3. Resultater for EFS i Keynote-671 (ITT-population). Rød = perioperativ pembrolizumab + SoC; Sort = Placebo + SoC

Der var generelt konsistent EFS-effekt på tværs af subgrupper (se Bilag 7.3), dog var HR-estimatet statistisk insignifikant for subgruppen af patienter med PD-L1 < 1 %; HR: 0,75 [0,56; 1,01]. Tilsvarende HR for EFS var 0,52 [0,36; 0,73] og 0,48 [0,33; 0,71] for subgrupperne med PD-L1 ekspression på hhv. 1-49 % og ≥ 50 %.

Medicinerådets vurdering af EFS

Perioperativ pembrolizumab + SoC reducerer risikoen for progression (før kirurgi), recidiv eller død uanset årsag sammenlignet med SoC (neoadjuverende kemoterapi) alene. Der er væsentlige usikkerheder ift. overførbareheden af resultaterne herunder:

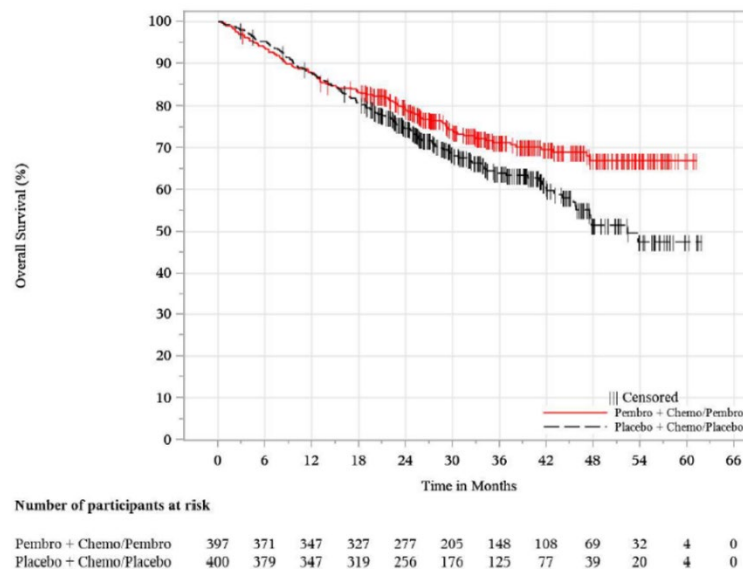


- at studiepopulationen i Keynote-671 på nogle væsentlige parametre afviger fra den danske patientpopulation (se afsnit 2.3.1), bl.a. fordi op mod 50 % af patienter med stadie III-sygdom i Danmark ville få tilbudt kemoradioterapi fremfor kirurgi.
- at dansk standardpraksis er adjuverende behandling med kemoterapi fremfor neoadjuverende (se afsnit 2.3.1 og 2.3.3).
- at danske patienter med PD-L1 ≥ 50 % tilbydes atezolizumab som adjuverende behandling, samt at patienter med PD-L1 ≥ 1 %, der at kandidater til neoadjuverende kemoterapi, tilbydes nivolumab + kemoterapi (se afsnit 2.4.3 for PICO 2).

Det er mest sandsynligt, at disse usikkerheder vil resultere i en mindre effekt af tillæg af pembrolizumab på EFS ved ibrugtagning i dansk klinisk praksis.

2.4.2.2 Overlevelse

Ved 29,8 måneders median opfølgning var der indtruffet i alt 110 (27,7 %) dødsfald i interventionsarmen sammenlignet med 144 (36 %) i komparatorarmen. Median OS var ikke nået for perioperativ pembrolizumab + SoC og var 52,4 mdr. [45,7; IN] for kemoterapi. HR for OS var 0,72 [0,56; 0,93] (Figur 4) for intervention vs. komparator.



Figur 4. Resultater for OS i Keynote-671 (ITT-population). Rød = perioperativ pembrolizumab + SoC; Sort = Placebo + SoC

I Tabel 6 ses subgrupperesultater for OS afhængigt af baseline PD-L1 ekspression.

Tabel 6. OS resultater for PD-L1 subgrupper i Keynote-671

		Perioperativ pembrolizumab + SoC (N = 397)		SoC (N = 400)		Forskel	
PD-L1 ekspression	N	Hændelser, n (%)		N	Hændelser, n (%)		HR [95 % CI]



	Perioperativ pembrolizumab + SoC (N = 397)				SoC (N = 400)		Forskel
≥ 50 %	132	23 (17,4)	134	39 (29,1)			0,55 [0,33; 0,92]
1-49 %	127	35 (27,6)	127	44 (38,3)			0,69 [0,44; 1,07]
< 1 %	138	52 (37,7)	151	61 (40,4)			0,91 [0,63; 1,32]

Udvalgte subgrupperesultater fra Keynote-671 (se yderligere subgruppeanalyser i Bilag 7.4).

Ud over subgruppeanalysen på PD-L1 status var HR-estimerne for flere subgrupper nær 1, herunder hos aldrig-rygere og patienter ≥ 65 år. For flertallet af subgrupperne er resultaterne dog overordnet konsistente med resultaterne fra ITT-populationen, omend nogle af analyserne er vanskelige at fortolke grundet et lavt antal hændelser/få patienter (se Bilag 7.4).

Medicinrådets vurdering af OS

Perioperativ pembrolizumab + SoC reducerer risikoen for død sammenlignet med neoadjuverende kemoterapi alene. Efter 29,8 måneders opfølgning var der 8,3 %-point flere patienter i live i nivolumab + kemoterapi-gruppen i ITT-populationen.

Der gælder de samme usikkerheder for OS som for EFS (afsnit 2.4.2.1). De primære usikkerheder vedrørende overførbareheden af resultater skyldes forskelle i studiepopulationen sammenlignet med den forventede danske patientpopulation ved evt. ibrugtagning (afsnit 2.3), herunder at en del af studiepopulationen ikke ville blive betragtet som kandidater til kirurgi i dansk klinisk praksis.

Effekten af perioperativ pembrolizumab på overlevelse fremstår forbundet med PD-L1-ekspression. I subgruppeanalyser var det kun hos gruppen af patienter med PD-L1 ≥ 50 %, at effekten på overlevelse var statistisk signifikant. Der sås også større effekt af tillæg af immunterapi hos patienter med høj PD-L1-ekspression i IMpower010, som undersøgte adjuverende atezolizumab og i CheckMate-816, som undersøgte neoadjuverende nivolumab (begge studier med patienter med resektabel NSCLC).

Som forventet fik patienter i Keynote-671's kontrolarm hyppigere immunterapi som efterfølgende systemisk behandling end patienter i interventionsarmen (hhv. ca. ■■■■■ vs. ca. ■■■■■ ud af dem som fik efterfølgende onkologisk behandling) [14]. Medicinrådet bemærker, at andelen af patienter i kontrolarmen, som efterfølgende får immunterapi, forekommer lidt lav sammenlignet med dansk praksis. Dette kan betyde, at OS-gevinsten ved perioperativ pembrolizumab overestimeres relativt til gevinsten ved en potentiel dansk ibrugtagning.

Overlevelsen for SoC-armen i Keynote-671, fx. efter 36 måneder, er på niveau (ca. 60-65 %) med overlevelsen hos danske patienter med NSCLC i tilnærmelsesvist tilsvarende sygdomsstadier efter definitiv kirurgi (+ evt. adjuverende kemoterapi) [1]. Dette taler for overførbareheden af resultaterne trods væsentlige forskelle på den forventede danske patientpopulation ved evt. ibrugtagning studiepopulationen (afsnit 2.3).



2.4.2.3 pCR (patologisk komplet respons)

Patologisk komplet respons (pCR) defineres ved komplet tumorsvind vurderet på operationspræparatet. Der findes evidens, som indikerer, at pCR kan være prædiktiv for OS i NSCLC [30,31], men sammenhængen er mindre velbelyst end inden for andre områder, såsom brystkræft.

I alt 18,1 % [14,5; 22,3] af patienterne behandlet med perioperativ pembrolizumab + SoC opnåede pCR, sammenlignet med 4,0 % [2,3; 6,4] af patienter behandlet med SoC alene.

Medicinerådet vurdering af pCR

I Keynote-671 gav tillæg af perioperativ pembrolizumab til neoadjuverende kemoterapi en øgning i pCR-raten på 14,2 %-point [10,1; 18,7]. Der gælder de samme usikkerheder for resultaterne vedr. pCR som for EFS (afsnit 2.4.2.1).

2.4.2.4 Kirurgiske effektmål

En bekymring ved anvendelse af neoadjuverende behandling, herunder ved potentielt at ændre nuværende praksis (adjuverende behandling) er, at progression og/eller komplikationer under den neoadjuverende behandling forsinket/forhindrer den potentielt kurative kirurgiske behandling. I Tabel 7 nedenfor gennemgås en række deskriptive kirurgiske resultater fra Keynote-671.

Tabel 7. Kirurgiske effektmål – Keynote-671

	Keynote-671	
	Pembrolizumab + SoC (N = 397)	SoC (N = 400)
Patienter, som fik udført definitiv kirurgi, n (%)	325 (81,9)	317 (79,3)
Tid fra sidste neoadjuvante dosis til kirurgi, median i uger (interval)	■	■
Patienter med aflyst definitiv kirurgi, n (%) ¹	71 (17,9)	82(20,5)
Grundet progression	17 (4,3)	33 (8,3)
Grundet uønskede hændelser	25 (6,3)	17 (4,3)
Patienter med forsinket kirurgi, n (%) ³	16 (4,9) ²	24 (7,6) ²
Komplethed af resektion, n (%) ⁴		
R0 (ingen resttumor)	299 (92,0)	267 (84,2)
R1 (mikroskopisk resttumor)	17 (5,2)	31 (9,8)
R2 (makroskopisk resttumor)	4 (1,2)	4 (1,3)
Rx (resttumor ikke vurderet)	-	-
Ikke resekerbar ³	5 (1,3)	15 (3,8)
Indlæggelsestid ifm. kirurgi, median i dage (interval)	■	■



Keynote-671		
	Pembrolizumab + SoC (N = 397)	SoC (N = 400)
Postoperativ mortalitet ³		
Dag 0-30, n (%)	6 (1,8)	2 (0,6)
Dag 31-90, n (%)	7 (2,2)	3 (0,9)

¹ Andre årsager inkluderede: patienters fravalg af operation, tilbagetrækning af samtykke, ny ikke protokolleret kræftbehandling m.m.

² Forsinkelse i Keynote-671 er defineret som > 20 uger fra første serie neoadjuverende behandling eller mere end 8 uger efter sidste serie for de patienter, som modtog mindre end 4 serier neoadjuverende behandling.

³ Baseret på gruppen, som fik udført definitiv kirurgi.

⁴ Baseret på gruppen af patienter, der fik udført definitiv kirurgi og var resekterbare: n = 320 for pembrolizumab + SoC og n = 302 for SoC.

Medicinrådet vurdering af kirurgiske effektmål

Data fra Keynote-671 tyder ikke på, at tillæg af perioperativ pembrolizumab forsinket eller forhindrer den planlagte kirurgi sammenlignet med neoadjuverende kemoterapi alene. Der er ikke noget, som tyder på, at tillæg af pembrolizumab forringer mulighederne for eller resultaterne af kirurgi, dog var der numerisk lidt flere patienter i pembrolizumab-armen som døde indenfor 90 dage efter det kirurgiske indgreb.

Ca. 20 % af patienterne i begge arme når imidlertid ikke frem til kirurgi, hvilket er en væsentligt større andel end i dansk praksis. Det er sandsynligt, at en større andel af patienterne ville have fået udført definitiv kirurgi, hvis regimet, med eller uden pembrolizumab, kun havde postoperativ svarende til nuværende dansk praksis. Medicinrådet noterer sig, at det vigtige kirurgiske mål, resektion af al tumorbærende væv (R0), opnås hos ca. 84 % af patienterne i SoC-armen, hvilket skønsmæssigt er lidt lavere end i Danmark. Resultaterne understøtter samlet, at studiet repræsenterer en mindre konservativ kirurgisk tilgang, end den man har i dansk praksis (se også afsnit 2.3.1).

2.4.2.5 Livskvalitet

I Keynote-671 blev patienternes helbredsrelaterede livskvalitet målt med *EuroQol* (EQ-5D-5L), *European Organization for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire* (EORTC QLQ)-C30 samt -LC13. I ansøgningen er der kun indsendt data fra EORTC QLQ-C30. Spørgeskemaerne blev administreret ved baseline i uge 11 under den neoadjuverende behandling, hver 3. uge i den adjuverende fase uge 1-10, hver 9. uge i uge 10-37 og derefter hver 16. eller hver 26. uge.

Data stammer fra udtræk fra oktober 2021, hvor median opfølgning for ITT-populationen var 29,5 måneder.

2.4.2.5.1 EORTC-QLQ-C30

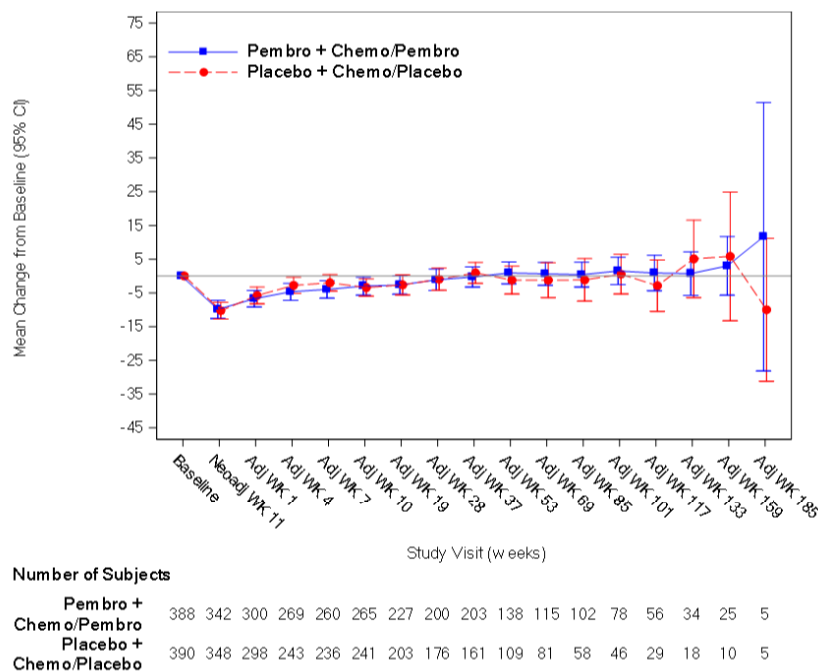
EORTC-QLQ-C30 er et spørgeskema designet til at måle kræftpatienters fysiske, psykiske og sociale funktioner samt en række specifikke gener ofte associeret med kræft og/eller kræftbehandling. Spørgeskemaet er sammensat af spørgsmål, der relaterer sig til patientens generelle tilstand og formåen samt en række symptomspecifikke spørgsmål.



Desuden estimeres såkaldt global helbredsrelateret livskvalitet. Resultaterne transformeres til en 0-100-skala.

Der ses et mindre fald i responsraterne fra baseline til senere opfølgningstidspunkter. Ved baseline udfyldte ca. 98 % af patienterne spørgeskemaet. Dette faldt moderat efter endt neoadjuverende behandling til en responsrate på ca. 85-90 % for resterende opfølgningstidspunkter. Antallet af besvarelser falder væsentligt, som følge af at færre patienter er under observation ved senere opfølgningstidspunkter. Der var ikke væsentlig forskel i besvarelsesandelene mellem interventionen og komparator.

I Figur 5 nedenfor ses resultater for livskvalitet opgjort med EORTC-QLQ-C30 fra Keynote-671.



Figur 5. EORTC QLQ-C30-resultater 'global health status' (gennemsnitligt ændring fra baseline) fra Keynote-671. Data indgår for alle patienter som har modtaget mindst en dosis af intervention eller komparator og som har udfyldt spørgeskemaet ≥ 1 gang.

Medicinerådets vurdering af EORTC-QLQ-C30

Livskvaliteten målt med EORTC-QLQ-C30 var sammenlignelig for patienter behandlet med pembrolizumab + SoC versus SoC alene. Der ses i begge arme et fald i helbredsrelateret livskvalitet ifm. den neoadjuverende behandling og/eller kirurgi. I begge arme er den helbredsrelaterede livskvalitet tilbage på niveau med baseline efter ca. 10 uger med adjuverende behandling bestående af pembrolizumab i interventionsarmen og placebo i kontrolarmen.

Medicinerådet konstaterer, at der ikke er noget, som taler for, at behandling med perioperativ pembrolizumab påvirker patienternes livskvalitet negativt set i forhold til behandling med neoadjuverende kemoterapi alene. Der er risiko for selektiv rapportering af HRQoL, hvis reduktionen i besvarelsesandelen over tid er drevet af



frafald af progredierede patienter eller patienter med bivirkninger. Desuden bemærkes det, at den effektive opfølgningstid er kortere for HRQoL end for EFS og OS.

2.4.3 PICO 2 – Perioperativ pembrolizumab + SoC versus neoadjuverende nivolumab + SoC (Keynote-671 og Checkmate-816)

Resultater for den relevante patientpopulation i Checkmate-816 (PD-L1 \geq 1 %) gennemgås kort og sammenholdes med resultaterne for den korresponderende patientgruppe i Keynote-671. For en uddybende beskrivelse af Checkmate-816 henvises der til [Medicinrådet vurdering vedr. nivolumab i kombination med kemoterapi til neoadjuverende behandling af NSCLC](#) [11] fra 22. november 2023.

Ansøger har ikke kunnet levere detaljerede resultater fra Keynote-671 for subgruppen med PD-L1 \geq 1 %, fx medianestimer for EFS og OS. For disse estimer sammenlignes i stedet grupperne med PD-L1 1-49 % og \geq 50 %. Se yderligere beskrivelse af analyse i afsnit 2.4.1.2. I Bilag 7.5 sammenlignes resultater for ITT-populationerne i Keynote-671 og Checkmate-816.

2.4.3.1 EFS

Data for EFS fra Keynote-671 er opgjort efter 29,8 måneders median opfølgning i ITT-population. Data for EFS fra Checkmate-816 er opgjort efter 41,4 måneders median opfølgning i ITT-population. I Tabel 8 ses opsummerende resultater for EFS fra Keynote-671 og Checkmate-816 for subgrupperne med PD-L1 1-49 % og \geq 50 % samt resultaterne fra den indirekte analyse foretaget for alle patienter med PD-L1 \geq 1 %.

Tabel 8. Sammenligning af resultater for EFS fra Keynote-671 (perioperativ pembrolizumab) og Checkmate-816 (neoadjuverende nivolumab)

		Keynote-671		Checkmate-816	
PD-L1 1-49 %	Pembrolizumab + SoC (N=127)	SoC (N=115)	Nivolumab + SoC (N=51)	SoC (N=47)	
Median EFS, mdr.	51,1 [26,5; IN]	15,0 [11,1; 22,9]	IN [27,8; IN]	26,7 [11,47; IN]	
Antal hændelser*, n (%)	55 (43,3)	76 (66,1)	15 (29,4)	21 (44,7)	
HR EFS	0,52 [0,36; 0,73]		0,58 [0,30; 1,12]		
PD-L1 \geq 50 %	Pembrolizumab + SoC (N=132)	SoC (N=134)	Nivolumab + SoC (N=38)	SoC (N=42)	
Median EFS, mdr.	IN [47,2; IN]	26,3 [14,6; IN]	IN [IN; IN]	19,6 [8,2; IN]	
Antal hændelser*, n (%)	41 (31,1)	70 (52,2)	6 (15,8)	20 (47,6)	
HR EFS	0,48 [0,33; 0,71]		0,24 [0,10; 0,61]		



Indirekte sammenligning (PD-L1 \geq 1%)	Keynote-671: Pembrolizumab + SoC (N=259) vs SoC (N=249)	Checkmate-816: Nivolumab + SoC (N=89) vs SoC (N=89)	Resultat
HR EFS	■	0,46 [0,28; 0,77]	■

IN = Ikke nået. [] = 95 % CI. *Bemærk de forskellige opfølgningstider; 29,8 mdr. median i Keynote-671 sammenlignet med 41,4 mdr. for Checkmate-816 (i begge tilfælde er estimatet for ITT-populationen). Data er fra de relevante EPARs [12,13] samt ansøgningen.

Se Bilag 7.6 for EFS Kaplan-Meier-plots for subgrupperne med PD-L1 1-49 % og \geq 50 % i Keynote-671 og Checkmate-816.

Medicinerådets vurdering af EFS

Data indikerer, at der ikke er signifikant forskel i EFS-gevinsten ved tillæg af perioperativ pembrolizumab versus neoadjuverende nivolumab til SoC. Resultatet af den indirekte sammenligning har et bredt konfidensinterval (HR: ■) og svækkes grundet stikprøvestørrelser i Checkmate-816, fx er der blot 21 hændelser i interventionsarmen i Checkmate-816 (på tværs af subgrupperne med PD-L1 1-49 % og \geq 50 %).

I den indirekte sammenligning har ansøger anvendt estimater fra Checkmate-816, som inkluderer patienter med stadie IB-sygdom (AJCC v. 7). Patienter med IB-sygdom er ikke omfattet af EMAs indikation for neoadjuverende nivolumab, fordi der ikke var effekt af behandlingen i denne subgruppe. Det kan bidrage til en bias til fordel for perioperativ pembrolizumab, men eftersom det kun er ca. 5 % af studiepopulationen i Checkmate-816, som har sygdom i stadie IB, vurderes det at være af begrænset betydning.

2.4.3.2 Overlevelse

Data for OS fra Keynote-671 er opgjort efter 29,8 måneders median opfølgning i ITT-population. Data for OS fra Checkmate-816 er opgjort efter 41,4 måneders median opfølgning i ITT-population. I Tabel 9 ses opsummerende resultater for OS fra Keynote-671 og Checkmate-816 for subgrupperne med PD-L1 1-49 % og \geq 50 % samt resultaterne fra den indirekte analyse foretaget for alle patienter med PD-L1 \geq 1 %.

Tabel 9. Sammenligning af resultater for OS fra Keynote-671 (perioperativ pembrolizumab) og Checkmate-816 (neoadjuverende nivolumab)

PD-L1 1-49 %	Keynote-671		Checkmate-816	
	Pembrolizumab + SoC (N=127)	SoC (N=115)	Nivolumab + SoC (N=51)	SoC (N=47)
Median OS, mdr.	IN [IN; IN]	47,6 [41,1; IN]	IN [IN; IN]	IN [IN; IN]
Antal dødsfald*, n (%)	35 (27,6)	44 (38,3)	11 (21,6)	15 (31,9)
HR OS	0,69 [0,44; 1,07]		0,65 [0,30; 1,42]	



PD-L1 \geq 50 %	Pembrolizumab + SoC (N=132)	SoC (N=134)	Nivolumab + SoC (N=38)	SoC (N=42)
Median OS, mdr.	IN [IN; IN]	IN [IN; IN]	IN [IN; IN]	IN [IN; IN]
Antal dødsfald*, n (%)	23 (17,4)	39 (29,1)	1 (2,6)	13 (30,9)
HR OS	0,55 [0,33; 0,92]		0,07 [<0,01; 0,55]	

Indirekte sammenligning (PD-L1 \geq 1%)	Keynote-671: Pembrolizumab + SoC (N=259) vs SoC (N=249)	Checkmate-816: Nivolumab + SoC (N=89) vs SoC (N=89)	Resultat
HR OS	■	0,37 [0,20; 0,71]	■

IN = Ikke nået. [] = 95 % CI. *Bemærk de forskellige opfølgningstider; 29,8 mdr. median i Keynote-671 sammenlignet med 41,4 mdr. for Checkmate-816 (i begge tilfælde er estimatet for ITT-populationen). Data er fra de relevante EPARs [12,13] samt ansøgningen.

Se Bilag 7.7 for OS Kaplan-Meier-plots for subgrupperne med PD-L1 1-49 % og \geq 50 % i Keynote-671 og Checkmate-816.

Medicinerådets vurdering af OS

Der er ikke noget, som taler for, at tillæg af perioperativ pembrolizumab er en mere effektiv behandling end neoadjuverende nivolumab, hvad angår overlevelse. Resultatet af den indirekte sammenligning har et bredt konfidensinterval (HR: ■) og svækkes af små stikprøvestørrelser i Checkmate-816, fx er der blot én hændelse i interventionsarmen i Checkmate-816 i subgruppen med PD-L1 \geq 50 %. HR for OS i denne subgruppe er særdeles usikker. IMpower010, som undersøgte effekten af tillæg af adjuverende atezolizumab hos patienter med tidlig NSCLC fandt en relativ effekt på OS for patienter med PD-L1 \geq 50 %, som var sammenlignelig med resultatet fra Keynote-671 (HR: 0,42 [0,23; 0,78]). Sammenlignes fx hændelsesrater for patienter i subgruppen med PD-L1 1-49 % ses i både Keynote-671 og Checkmate-816 en overlevelsesgevinst på ca. 10 %-point ift. SoC. Der gælder samme usikkerhed for resultaterne vedr. overlevelse som for EFS (afsnit 2.4.3.1).

2.4.3.3 pCR

Ansøger har ikke indsendt resultater vedr. pCR-rate for den relevante subpopulation med PD-L1 \geq 1 %. I Tabel 10 nedenfor ses pCR-raterne for ITT-populationerne i hhv. Keynote-671 og Checkmate-816.

Tabel 10. pCR-rate i Keynote-671 og Checkmate-816

Effekt mål	Keynote-671		CheckMate-816	
	Pembrolizumab + SoC (N = 397)	SoC (N = 400)	Neoadj. nivolumab + SoC (N = 179)	SoC (N = 179)
pCR-rate, %	18,1 [14,5; 22,3]	4,0 [2,3; 6,4]	24,0 [18,0; 31,0]	2,2 [0,6; 5,6]



	Keynote-671		CheckMate-816	
Effekt mål	Pembrolizumab + SoC (N = 397)	SoC (N = 400)	Neoadj. nivolumab + SoC (N = 179)	SoC (N = 179)
Forskel	14,2 %-point		21,6 %-point	

Medicinerådets vurdering af pCR

Medicinerådet konstaterer, at tillæg af både neoadjuverende nivolumab og pembrolizumab øger pCR-raten. Tillæg af neoadjuverende nivolumab giver en numerisk større pCR-gevinst, men der er væsentlige overlap mellem konfidensintervallerne.

2.4.3.4 Kirurgiske effektmål

I Tabel 11 nedenfor ses kirurgiske resultater fra Keynote-671 og Checkmate-816. Der er kun indsendt resultater for studierne ITT-populationer.

Tabel 11. Sammenligning af kirurgiske effektmål – Keynote-671 og CheckMate-816 (ITT-populationer)

	Keynote-671		CheckMate-816	
	Pembrolizumab + SoC (N = 397)	SoC (N = 400)	Nivolumab + SoC (N = 179)	SoC (N = 179)
Patienter, som fik udført definitiv kirurgi, n (%)	325 (81,9)	317 (79,3)	149 (83,2) ¹	135 (75,4) ¹
Tid fra sidste neoadj. dosis til kirurgi, median i uger (interval og IQR) ⁵	■	■	5,3 (4,6; 6,0)	5,0 (4,6; 5,9)
Patienter med aflyst definitiv kirurgi, n (%) ²	71 (17,9)	82 (20,5)	28 (15,6)	37 (20,7)
Grundet progression	17 (4,3)	33 (8,3)	12 (6,7)	17 (9,5)
Grundet uønskede hændelser	25 (6,3)	17 (4,3)	2 (1,1)	1 (0,6)
Patienter med forsinket kirurgi, n (%) ⁴	16 (4,9) ³	24 (7,6) ³	31 (20,8) ⁶	24 (17,8) ⁶
Komplethed af resektion, n (%) ⁵				
R0 (ingen resttumor)	299 (92,0)	267 (84,2)	124 (83,2)	105 (77,8)
R1 (mikroskopisk resttumor)	17 (5,2)	31 (9,8)	16 (10,7)	21 (15,6)
R2 (makroskopisk resttumor)	4 (1,2)	4 (1,3)	5 (3,4)	4 (3,0)
Rx (resttumor ikke vurderet)	-	-	4 (2,7)	5 (3,7)
Ikke resektebar ⁴	5 (1,3)	15 (3,8)		
Indlæggelsestid ifm. kirurgi, median i dage (interval og IQR) ⁷	■	■	10 (7; 14)	10 (7; 15)

Forkortelser: IQR = interquartile range.

¹ Data for definitiv kirurgi er ikke af rapporteret for n = 2 (nivolumab + kemoterapi) og n = 7 (kemoterapi).

² Andre årsager inkluderede: patienters fravalg af operation, tilbagetrækning af samtykke, ny ikke protokolleret kræftbehandling mm.



³ Forsinkelse i Keynote-671 er defineret som > 20 uger fra første serie neoadjuverende behandling – eller mere end 8 uger efter sidste serie for de patienter, som modtog mindre end 4 serier neoadjuverende behandling.

⁴ Baseret på gruppen af patienter, der fik udført definitiv kirurgi.

⁵ Baseret på gruppen af patienter, der fik udført definitiv kirurgi og fsva. Keynote-671 ptt. som tilmed var resekterbare. Keynote-671: n = 320 for pembrolizumab + SoC og n = 302 for SoC. CheckMate-816: n = 149 for nivolumab + SoC, n = 135 for SoC.

⁶ Forsinkelse i Checkmate-816 er defineret som > 6 uger fra sidste dosis af neoadjuverende behandling til kirurgi.

⁷ Interval for esimtater fra Keynote-671 og IQR for estimater fra CheckMate-816.

Medicinerådet vurdering af kirurgiske effektmål

Der er ikke markante forskelle på de kirurgiske resultater, afhængigt af om man behandler med neoadjuverende pembrolizumab + kemoterapi, nivolumab + kemoterapi eller kemoterapi alene. Andelen af patienter med R0 er lidt højere i Keynote-671 end i Checkmate-816, men da det gælder både i interventions- og komparatorgruppen, er det sandsynligvis ikke et udtryk for bedre effekt af perioperativ pembrolizumab sammenlignet med neoadjuverende nivolumab. Der er ikke noget, som tyder på, at tillæg af immunterapi til neoadjuverende kemoterapi fører til flere forsinkelser eller aflysninger af operationer.

2.4.3.5 Livskvalitet

Der er hverken for Keynote-671 eller Checkmate-816 indsendt resultater vedrørende livskvalitet specifikt for subgruppen af patienter med PD-L1 ≥ 1 %. For resultater vedrørende livskvalitet fra Keynote-671 henvises der til gennemgangen i afsnit 2.4.2.5.

I Checkmate-816 blev patienternes helbredsrelaterede livskvalitet målt med EQ-5D-3L. Spørgeskemaerne blev administreret ved baseline, ved dag 1 i hver cyklus af den neoadjuverende behandling (umiddelbart før administration) og ca. 30 og 70 dage efter sidste administration af neoadjuverende, typisk hhv. før og efter operation. Efterfølgende blev spørgeskemaet administreret ca. hver 3. måned (livskvalitetsdata fra denne fase af studiet er ikke indsendt).

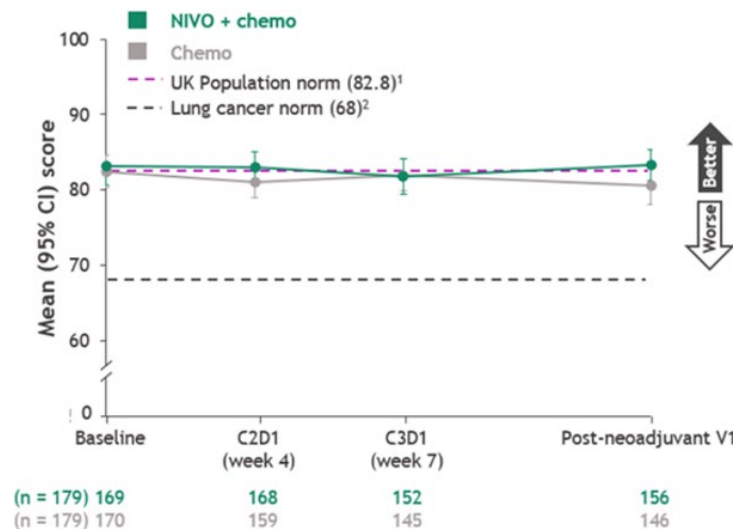
Der ses et mindre fald i responsraterne for EQ-5D-3L fra baseline til senere opfølgningstidspunkter. Ved baseline udfyldte ca. 95 % af patienterne spørgeskemaet. Dette faldt moderat efter endt neoadjuverende behandling til en responsrate på ca. 80-90 % for resterende opfølgningstidspunkter. Data stammer fra udtræk fra oktober 2021, hvor median opfølgning for ITT-populationen var 29,5 måneder.

2.4.3.5.1 EQ-VAS

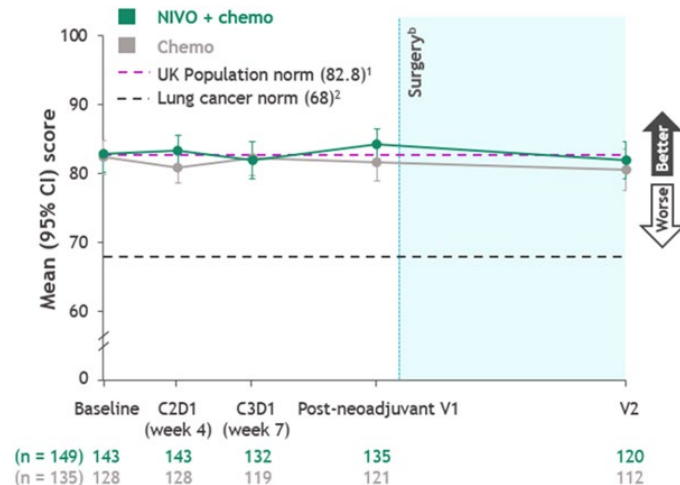
EQ-5D-3L er et generisk spørgeskema vedr. helbredsrelateret livskvalitet, som evaluerer patientens selvrapporterede tilstand inden for domænerne bevægelighed, personlig pleje, sædvanlige aktiviteter samt smerte/ubehag og angst/depression. EQ-5D-3L-spørgeskemaet indeholder en visuel analog skala (EQ-VAS), der giver et aggregeret estimat for patientens selvrapporterede helbredstilstand på en skala fra 0 til 100 (0 og 100 er hhv. det værst og det bedst tænkelige helbred). I ansøgningens gennemgang af klinisk effekt og sikkerhed præsenteres målinger fra EQ-VAS.



I Figur 5 og Figur 7 nedenfor ses resultater for livskvalitet opgjort med EQ-VAS fra CheckMate-816. Data stammer fra Medicinrådet vurdering vedr. nivolumab i kombination med kemoterapi til neoadjuverende behandling af NSCLC [11].



Figur 6. EQ-VAS-resultater fra CheckMate-816 før kirurgi (ITT-population). Det bemærkes, at den referenceværdi, der angives for lungekræftpatienter i Storbritannien, gælder for patienter med fremskreden sygdom (ikke tidlig NSCLC). ¹[32], ²[33].



Figur 7. EQ-VAS-resultater fra CheckMate-816 før og efter kirurgi (kun patienter, som gennemførte kirurgi). Det bemærkes, at den referenceværdi, der angives for lungekræftpatienter i Storbritannien, gælder for patienter med fremskreden sygdom (ikke tidlig NSCLC). ¹[32], ²[33].

Medicinrådets vurdering af livskvalitet

Livskvalitet målt i Checkmate-816 vha. EQ-VAS var stabil og sammenlignelig for patienter behandlet med nivolumab + SoC sammenlignet med SoC alene.

Ved samlet betragtning af resultaterne fra Checkmate-816 og Keynote-671 (afsnit 2.4.2.5) konstaterer Medicinrådet, at der ikke er noget, som taler for, at behandling med



nivolumab + SoC eller perioperativ pembrolizumab + SoC påvirker patienternes livskvalitet set i forhold til SoC alene. Der er heller ikke noget, som tyder på, at nivolumab + SoC og perioperativ pembrolizumab + SoC er forskellige, hvad angår effekt på helbredsrelateret livskvalitet.

2.5 Sikkerhed

2.5.1 PICO 1 - Perioperativ pembrolizumab + SoC versus Soc

I Keynote-671 er data for uønskede hændelser kategoriseret jf. *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA). Gradering af hændelser blev foretaget af investigator, jf. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* version 4.03 (CTCAE).

Der er i ansøgningen indsendt resultater for bl.a. antal uønskede hændelser (alvorlige og grad ≥ 3) samt antal uønskede hændelser, der medfører behandlingsophør. I rapporten inddrages desuden resultater fra Keynote-671 publiceret i artikelformat (Wakelee et al. 2023 [14]).

Ansøger har foretaget sammenligning af sikkerhed for patientpopulationen bestående af patienter, der har modtaget mindst én dosis af intervention eller komparator.

2.5.1.1 Samlede estimater for sikkerhed

Tabel 12 nedenfor viser forekomsten af uønskede hændelser, alvorlige uønskede hændelser, uønskede hændelser grad ≥ 3 og hændelser, der medførte behandlingsophør.

Tabel 12. Aggregerede estimater vedr. sikkerhed fra Keynote-671

Kategori, uønskede hændelser uanset årsag	Pembrolizumab + SoC (N = 396)	SoC (N = 399)	Forskel
	n (%)	n (%)	
Alle	394 (99,5)	394 (98,7)	0,8 %-point (-0,7; 2,5)
Medførte behandlingsophør	102 (25,8)	70 (17,5)	8,2 %-point (2,5; 13,9)
Grad ≥ 3	257 (64,9)	213 (53,4)	11,5 %-point (4,6; 18,2)
Alvorlige hændelser	165 (41,7)	133 (33,3)	8,3 %-point (1,6; 15,0)

Resultater er fra dataskæring med 21,4 måneders median opfølgning og inkluderer alle patienter, som har modtaget mindst en administration af intervention eller komparator.



2.5.1.2 Fordeling af hændelsestyper

I Tabel 13 nedenfor vises de behandlingsrelaterede uønskede hændelser, som forekom hos $\geq 10\%$ af patienterne i enten interventions- eller komparatorarmen (uanset grad).

Tabel 13. Typer uønskede hændelser

Hændelse, n (%)	Pembrolizumab + SoC (N = 396)		SoC (N = 399)	
	Alle	Grad 3-4	Alle	Grad 3-4
Kvalme	215 (54,3)	8 (2,0)	204 (51,1)	6 (1,5)
Nedsat antal neutrofile	167 (42,2)	82 (20,7)	167 (41,9)	78 (19,5)
Anæmi	143 (36,1)	29 (7,3)	135 (33,8)	22 (5,5)
Nedsat antal hvide blodlegmer	111 (28,0)	21 (5,3)	98 (24,6)	22 (5,5)
Udmattelse	108 (27,3)	6 (1,5)	94 (23,6)	3 (0,8)
Forstoppelse	106 (26,8)	3 (0,8)	100 (25,1)	0
Nedsat appetit	91 (23,0)	6 (1,5)	88 (22,1)	0
Opkast	75 (18,9)	4 (1,0)	58 (14,5)	1 (0,3)
Nedsat antal blodplader	74 (18,7)	20 (5,1)	74 (18,5)	24 (6,0)
Øget blood kreatinin	56 (14,1)	3 (0,8)	48 (12,0)	0
Diarré	52 (13,1)	6 (1,5)	56 (14,0)	3 (0,8)
Øget alanine aminotransferase	51 (12,9)	7 (1,8)	31 (7,8)	4 (1,0)
Asteni	45 (11,4)	4 (1,0)	55 (13,8)	2 (0,5)
Udslæt	45 (11,4)	3 (0,8)	26 (6,5)	0
Alopecia	40 (10,1)	0	40 (10,0)	1 (0,3)

Der vises behandlingsrelaterede uønskede hændelser, som forekom – uanset grad – hos $\geq 10\%$ af patienterne samt tilsvarende grad 3-4 behandlingsrelaterede uønskede hændelser i enten interventions- eller komparatorarmen. Data er fra [14] og stammer fra første interimanalyse med 21,4 måneders median opfølgning og inkluderer alle patienter, som har modtaget mindst en administration af intervention eller komparator.

Grad ≥ 3 formodede immunmedierede uønskede hændelser forekom hos 5,8 % ved behandling med pembrolizumab + SoC og hos 1,5 % ved behandling med SoC.

Pneumonitis var den hyppigste immunmedierede uønskede hændelse og forekom hos 2,0 % ved behandling med pembrolizumab + SoC og 0,3% ved behandling med SoC [14].



Medicinerådets vurdering af sikkerhed

Tillæg af perioperativ pembrolizumab til SoC øger andelen af alvorlige uønskede hændelser, uønskede hændelser der medfører behandlingsophør og hændelser grad ≥ 3 .

Den større andel af alvorlige uønskede hændelser, herunder potentiel langvarige eller kroniske bivirkninger, er væsentlig i kontekst af en tillægsbehandling til en patientgruppe, hvor 30-35 % af patienterne forventes at være kurerede for deres kræftsygdom efter resektion og adjuverende eller neoadjuverende kemoterapi.

Medicinerådet noterer sig, at CHMP i EPAR fremhæver, at bivirkningerne ved pembrolizumab i Keynote-671 både som monoterapi og i kombination med kemoterapi er konsistente med resultaterne fra de samlede sikkerhedsdatasæt for pembrolizumab (N = 7631 for monoterapi og N = 3123 for kombination med kemoterapi), samt at der ikke er identificeret nogen nye sikkerhedssignaler i forbindelse med Keynote-671 [12]. Der er i Danmark stor klinisk erfaring med håndtering af bivirkninger relateret til behandling med checkpointhæmmere.

2.5.2 PICO 2 - Perioperativ pembrolizumab + neoadjuverende kemoterapi versus neoadjuverende nivolumab + kemoterapi

Tabel 14 nedenfor viser forekomsten af uønskede hændelser, alvorlige uønskede hændelser, uønskede hændelser grad ≥ 3 og hændelser, der medførte behandlingsophør i både Keynote-671 og Checkmate-816.

Tabel 14. Aggregerede estimater vedr. sikkerhed fra Keynote-671 og Checkmate-816

Kategori, uønskede hændelser uanset årsag	Keynote-671		Checkmate-816	
	Pembrolizuma b + SoC (N = 396)	SoC (N = 399)	Nivolumab + SoC (N = 176)	SoC (N = 176)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Alle	394 (99,5)	394 (98,7)	163 (92,6)	171 (97,2)
Medførte behandlingsophør	102 (25,8)	70 (17,5)	18 (10,2 %)	20 (11,4 %)
Grad ≥ 3	257 (64,9)	213 (53,4)	72 (40,9 %)	77 (43,8 %)
Alvorlige hændelser	165 (41,7)	133 (33,3)	30 (17,0 %)	24 (13,6 %)

Data fra Keynote-671 [14] stammer fra første interimanalyse (21,4 måneders median opfølgning). Data fra Checkmate-816 [10] stammer ligeledes fra første interimanalyse (29,5 mdr. median opfølgning). For begge studier inkluderer oversigten alle patienter, som har modtaget mindst en administration af intervention eller komparator.

Typerne af uønskede hændelser fremgår af Tabel 13 for Keynote-671 og af Tabel 10 i Medicinerådets anbefaling vedr. neoadjuverende nivolumab [11] for Checkmate-816.

Medicinerådets vurdering af sikkerhed

Der ses væsentligt højere rater af alvorlige og grad ≥ 3 hændelser i Keynote-671 end i Checkmate-816 både ved sammenligning af interventions- og komparatorarmene.



Resultaterne for sikkerhed skal ses i lyset af, at behandlingerne samlet pågår op til ca. 1 år i Keynote-671 mod blot 9 ugers behandling i Checkmate-816. Modsat i Keynote-671, hvor tillæg af pembrolizumab er forbundet med en stigning i frekvensen af alvorlige uønskede hændelser overfor SoC, er der i Checkmate-816 ikke markante sikkerhedsmæssige forskelle mellem neoadjuverende nivolumab + SoC versus SoC alene. Ansøger har kun præsenteret deskriptiv data for sikkerhed, men det forekommer sandsynligt, at det længere behandlingsforløb med perioperativ pembrolizumab (12 ugers neoadjuverende behandling og 52 ugers adjuverende behandling) er forbundet med flere bivirkninger end den kortere behandling med neoadjuverende nivolumab (9 ugers neoadjuverende behandling).

3. Usikkerheder

PICO 1 - Perioperativ pembrolizumab + SoC versus SoC

Intervention- og komparator-populationerne i Keynote-671 er balancerede. Sammenlignelige andele – og > 99 % af patienterne i de to grupper – modtog den behandling, de blev randomiseret til. Andelen af patienter, der gennemførte den neoadjuverende behandling og resektion, var også sammenlignelig på tværs af de to grupper. Der er dog flere væsentlige usikkerheder vedrørende den eksterne validitet af Keynote-671's resultater, som gennemgås nedenfor.

- En stor del af de patienter, som får recidiv, vil overgå til førstelinjebehandling for uhelbredelig sygdom. Her vil de jf. aktuel praksis i Danmark få tilbudt behandling med en checkpoint-hæmmer som monoterapi eller i kombination med platinbaseret kemoterapi. Medicinrådet vurderer, at der er begrænset evidens for genbehandling med immunterapi, og at det er sandsynligt, at effekten af immunterapi vil være mindre hos patienter ved eventuel genbehandling [34,35]. I Keynote-671 fik patienter i kontrolarmen hyppigere immunterapi som efterfølgende systemisk behandling end patienter i interventionsarmen (hhv. ca. ■■■ vs. ca. ■■■ ud af dem, som efterfølgende fik onkologisk behandling) [14]. Medicinrådet bemærker, at andelen af patienter i kontrolarmen, som efterfølgende får immunterapi, forekommer lidt lav sammenlignet med nuværende dansk praksis.
- Hvis man ser bort fra muligheden for genbehandling med immunterapi, vil flertallet af patienter, som har fået perioperativ pembrolizumab, være kandidater til platinbaseret kemoterapi i førstelinjebehandling for uhelbredelig sygdom, hvilket udgør en mindre effektiv behandling end immunterapi [36]. Beslutning om eventuel genbehandling er en lægefaglig vurdering, som bør forudgås af ny PD-L1-analyse.
- På en række parametre adskiller studiepopulationen i Keynote-671 sig fra den danske patientpopulation, herunder hvad angår køn og performance status og fordeling af sygdomsstadier (se afsnit 2.3). Ca. 70 % af patienterne i Keynote-671 har sygdom i stadie IIIA eller IIIB, hvoraf en forventeligt stor andel ikke vil blive betragtet som kandidater til kirurgi i dansk klinisk praksis. Dette betyder sandsynligvis, at den



relative effekt af perioperativ pembrolizumab overestimeres sammenlignet med dansk praksis, hvor kun en mindre andel af patienter med stadie IIIA/B (og kun ganske få patienter med fx N2-sygdom) vil få foretaget definitiv kirurgi jf. gældende retningslinjer [1,4,5]. Keynote-671 belyser ikke, om perioperativ pembrolizumab + kemoterapi og kirurgi er en bedre behandling end konkurrent kemoradioterapi for subgruppen af patienter med stadie IIIA eller IIIB (N2), for hvem sidstnævnte er standardbehandling i Danmark.

- Keynote-671's design adskiller sig markant fra dansk klinisk praksis, hvad angår timingen af kemoterapi (præ-/perioperativt frem for postoperativt), valg af kemoterapiregimer, typen af resektion og fravær af en sammenligning, som inkluderer adjuverende atezolizumab, der er dansk standardbehandling for patienter med PD-L1 ≥ 50 %.

De mange forskelle, der er mellem Keynote-671 og dansk praksis, både hvad angår design og studiepopulation, gør det vanskeligt at vurdere resultaternes overførbarehed (se beskrivelse i afsnit 2.3). Særligt det sidstnævnte forhold ovenfor betyder, at Keynote-671 med stor sandsynlighed overestimerer effekten af perioperative pembrolizumab relativt til, hvad man ville se ved ibrugtagning i dansk praksis.

Data fra Keynote-671 tyder ikke på, at tillæg af neoadjuverende pembrolizumab forsinket eller forhindrer den planlagte kirurgi sammenlignet med neoadjuverende kemoterapi alene. Det er dog sandsynligt, at en større andel af patienterne ville være nået frem til kirurgi, hvis behandlingen, med eller uden pembrolizumab, havde været givet postoperativt – som er nuværende dansk praksis – frem for præoperativt. Til gengæld får en større andel af patienterne kemoimmunoterapi præoperativt, og de eksponeres tidligere, end hvis behandlingen først gives postoperativt. Det er uklart, om dette kan opveje, at nogle patienter ikke når frem til operationen. Keynote-671 belyser ikke denne problemstilling. Keynote-671 viser, at tillæg af perioperativ pembrolizumab til SoC bestående af neoadjuverende kemoterapi og resektion er forbundet med en overlevelsesgevinst for patienter med resektabel NSCLC (stadie II, IIIA eller IIIB [N2]).

PCIO 2 - Perioperativ pembrolizumab + neoadjuverende kemoterapi versus neoadjuverende nivolumab + kemoterapi

I den indirekte sammenligning er der ikke noget, der tyder på væsentlige effektforskelle på behandling med perioperativ pembrolizumab + SoC sammenlignet med neoadjuverende nivolumab + SoC for patienter med PD-L1 ≥ 1 %. Den tilgængelige evidens indikerer, at der er flere bivirkninger ved den længerevarende perioperative behandling med pembrolizumab. Ansøger har ikke kunnet levere centrale informationer om den udførte analyse, herunder baselinekarakteristika for subgruppen af patienter med PD-L1 ≥ 1 % i deres eget studie (Keynote-671), hvilket svækker sammenligningen.



4. Referencer

1. Dansk Lunge Cancer Gruppe. Dansk Lunge Cancer Register - Årsrapport 2021 [internet]. 2022. Tilgængelig fra: <https://www.lungecancer.dk/wp-content/uploads/2022/09/%C3%85rsrapport-2021offentlig.pdf>
2. Dansk Lunge Cancer Gruppe. Dansk Lunge Cancer Register - Årsrapport 2019-2020 [internet]. 2021. Tilgængelig fra: https://www.lungecancer.dk/wp-content/uploads/2021/10/%C3%85rsrapport-20192020_netudgave.pdf
3. Uldbjerg EM, Ringgaard L, Andersen KK, Frederiksen LE, Jovanovic A, Meldgaard P. Diagnostic Workup, Treatment Patterns, and Clinical Outcomes in Early-Stage IB–IIIA Non-Small-Cell Lung Cancer Patients in Denmark. *Cancers (Basel)*. 2023;15(21):5130.
4. Dansk Lunge Cancer Gruppe. Kurativ behandling af lokal avanceret ikke-småcellet lungekræft. Version 2.1 [internet]. 2021. Tilgængelig fra: https://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/kliniske-retningslinjer-opdelt-pa-dmcg/lungecancer/dlcg_kurativ_beh_lokal_avan_ikke_v2.1_admgodk071221.pdf
5. Dansk Lunge Cancer Gruppe. Lungecancer – Kirurgisk behandling. Version 2.0 [internet]. 2020. Tilgængelig fra: https://www.lungecancer.dk/wp-content/uploads/2020/05/DLCG_Kirurgisk-behandling_v.2.0_AdmGodk150520.pdf
6. Dansk Lunge Cancer Gruppe. Adjuverende behandling af ikke-småcellet lungekræft. Version 2.1 [internet]. 2021 [citeret 20. juni 2024]. Tilgængelig fra: https://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/kliniske-retningslinjer-opdelt-pa-dmcg/lungecancer/dlcg_adj_beh_ikke_smacellet_lungekraft_v2.1_admgodk071221.pdf
7. Medicinrådet. Medicinrådets anbefaling vedr. atezolizumab til adjuverende behandling af ikke-småcellet lungekræft [internet]. 2023. Tilgængelig fra: <https://medicinraadet-classic.azureedge.net/media/emplgcu4/medicindr%C3%A5dets-anbefaling-vedr-atezolizumab-til-adjuverende-behandling-af-nsclc-vers-1-0-x.pdf>
8. Dansk Lunge Cancer Gruppe. Pallierende behandling af ikke-småcellet lungekræft. Version 3.0 [internet]. 2021 [citeret 20. juni 2024]. Tilgængelig fra: https://www.lungecancer.dk/wp-content/uploads/2021/12/DLCG_pall_beh_ikke_sm%C3%A5cellet_lungekr%C3%A6ft_v3.0_AdmGodk071221.pdf
9. Medicinrådet. Medicinrådets lægemiddelrekommandation og behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til førstelinjebehandling af



- uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft [internet]. 2022 [citeret 20. juni 2024]. Tilgængelig fra: <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/behandlingsvejledninger/ikke-smacellet-lungekraeft-1-linje>
10. Forde PM, Spicer J, Lu S, Provencio M, Mitsudomi T, Awad MM, et al. Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer. *New England Journal of Medicine* [internet]. 2022;386(21):1973–85. Tilgængelig fra: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2202170>
 11. Medicinrådet. Medicinrådets anbefaling vedr. nivolumab i kombination med kemoterapi til neoadjuverende behandling af ikke-småcellet lungekræft [internet]. 2023 [citeret 20. juni 2024]. Tilgængelig fra: <https://medicinraadet-classic.azureedge.net/media/okll5ota/medicindr%C3%A5dets-anbefaling-vedr-nivolumab-i-komb-med-kemoterapi-til-neoadjuverende-behandling-af-nscls-vers-1-0x.pdf>
 12. European Medicines Agency. Assessment report - Keytruda (EMA/H/C/003820/II/0134) [internet]. 2024 [citeret 20. juni 2024]. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-emea-h-c-003820-ii-0134-epar-assessment-report-variation_en.pdf
 13. European Medicines Agency. Assessment report - Opdivo (EMA/H/C/003985/II/0117) [internet]. 2023 [citeret 20. juni 2024]. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/opdivo-h-c-003985-ii-0117-epar-assessment-report-variation_en.pdf
 14. Wakelee H, Liberman M, Kato T, Tsuboi M, Lee S-H, Gao S, et al. Perioperative Pembrolizumab for Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine* [internet]. 2023;389(6):491–503. Tilgængelig fra: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2302983>
 15. Kræftens Bekæmpelse. De hyppigste kræftformer [internet]. Tilgængelig fra: <https://www.cancer.dk/hjaelp-viden/fakta-om-kraeft/kraeft-i-tal/de-hyppigste-kraeftformer/>
 16. NORDCAN - Association of the Nordic Cancer Registries. Kræftstatistik: Nøgletal og figurer. Danmark - Lunge [internet]. 2019. Tilgængelig fra: <https://gco.iarc.fr/media/nordcan/factsheets/91/dk/countries/208/lunge-160-danmark-208.pdf>
 17. Dansk Lunge Cancer Gruppe. Dansk Lunge Cancer Register - Årsrapport 2022 [internet]. 2023. Tilgængelig fra: <https://www.lungecancer.dk/wp-content/uploads/2023/06/%C3%85rsrapport-2022-DLCR-offentlig.pdf>
 18. 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. *Annals of Oncology* [internet]. 2016;27:v1–27. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923753419316448>



19. Burdett S, Pignon JP, Tierney J, Tribodet H, Stewart L, Le Pechoux C, et al. Adjuvant chemotherapy for resected early-stage non-small cell lung cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [internet]. 2015;2015(3). Tilgængelig fra: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD011430>
20. Lim E, Harris G, Patel A, Adachi I, Edmonds L, Song F. Preoperative versus Postoperative Chemotherapy in Patients with Resectable Non-small Cell Lung Cancer: Systematic Review and Indirect Comparison Meta-Analysis of Randomized Trials. *Journal of Thoracic Oncology* [internet]. 2009;4(11):1380–8. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1556086415312533>
21. Felip E, Rosell R, Maestre JA, Rodríguez-Paniagua JM, Morán T, Astudillo J, et al. Preoperative Chemotherapy Plus Surgery Versus Surgery Plus Adjuvant Chemotherapy Versus Surgery Alone in Early-Stage Non–Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology* [internet]. 2010;28(19):3138–45. Tilgængelig fra: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2009.27.6204>
22. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, Senan S, Waller DA, Vansteenkiste J, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* [internet]. 2017;28:iv1–21. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923753419421509>
23. Romero Román A, Campo-Cañaverl de la Cruz JL, Macía I, Escobar Campuzano I, Figueroa Almánzar S, Delgado Roel M, et al. Outcomes of surgical resection after neoadjuvant chemoimmunotherapy in locally advanced stage IIIA non-small-cell lung cancer. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* [internet]. 2021;60(1):81–8. Tilgængelig fra: <https://academic.oup.com/ejcts/article/60/1/81/6154485>
24. Spicer J, Wang C, Tanaka F, Saylor GB, Chen K-N, Liberman M, et al. Surgical outcomes from the phase 3 CheckMate 816 trial: Nivolumab (NIVO) + platinum-doublet chemotherapy (chemo) vs chemo alone as neoadjuvant treatment for patients with resectable non-small cell lung cancer (NSCLC). *Journal of Clinical Oncology* [internet]. 2021;39(15_suppl):8503–8503. Tilgængelig fra: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.8503
25. Attili I, Passaro A, Corvaja C, Trillo Aliaga P, Del Signore E, Spitaleri G, et al. Immune checkpoint inhibitors in EGFR-mutant non-small cell lung cancer: A systematic review. *Cancer Treat Rev* [internet]. 2023;119:102602. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0305737223000956>
26. Mok TSK, Wu Y-L, Kudaba I, Kowalski DM, Cho BC, Turna HZ, et al. Final analysis of the phase III KEYNOTE-042 study: Pembrolizumab (Pembro) versus platinum-based chemotherapy (Chemo) as first-line therapy for patients (Pts) with PD-L1–positive locally advanced/metastatic NSCLC. *Annals of Oncology* [internet].



- 2019;30:i38. Tilgængelig fra:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923753419300511>
27. 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. *New England Journal of Medicine* [internet]. 2018;378(22):2078–92. Tilgængelig fra: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1801005>
 28. Pignon J-P, Tribodet H, Scagliotti G V., Douillard J-Y, Shepherd FA, Stephens RJ, et al. Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation: A Pooled Analysis by the LACE Collaborative Group. *Journal of Clinical Oncology* [internet]. 2008;26(21):3552–9. Tilgængelig fra: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2007.13.9030>
 29. Hirsch FR, McElhinny A, Stanforth D, Ranger-Moore J, Jansson M, Kulangara K, et al. PD-L1 Immunohistochemistry Assays for Lung Cancer: Results from Phase 1 of the Blueprint PD-L1 IHC Assay Comparison Project. *Journal of Thoracic Oncology* [internet]. 2017;12(2):208–22. Tilgængelig fra:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1556086416335365>
 30. Ren S, Xu A, Lin Y, Camidge DR, Di Maio M, Califano R, et al. A narrative review of primary research endpoints of neoadjuvant therapy for lung cancer: past, present and future. *Transl Lung Cancer Res* [internet]. 2021;10(7):3264–75. Tilgængelig fra: <https://tlcr.amegroups.com/article/view/54438/html>
 31. Nadler E, Vasudevan A, Wentworth C, Robert N, Penrod JR, Fiore J, et al. Real-World Relationship of Early End Points to Survival End Points in Patients with Resectable Non-Small-Cell Lung Cancer. *Future Oncology* [internet]. 2023;19(26):1785–801. Tilgængelig fra:
<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.2217/fon-2023-0170>
 32. Szende A, Janssen B, Cabasés J. Self-Reported Population Health: An International Perspective based on EQ-5D [internet]. Szende A, Janssen B, Cabases J, red. Dordrecht: Springer Netherlands; 2014. Tilgængelig fra:
<http://link.springer.com/10.1007/978-94-007-7596-1>
 33. Cella D, Pickard AS, Duh MS, Guerin A, Mishagina N, Antràs L, et al. Health-related quality of life in patients with advanced renal cell carcinoma receiving pazopanib or placebo in a randomised phase III trial. *Eur J Cancer* [internet]. 2012;48(3):311–23. Tilgængelig fra:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0959804911003509>
 34. Cai Z, Zhan P, Song Y, Liu H, Lv T. Safety and efficacy of retreatment with immune checkpoint inhibitors in non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Transl Lung Cancer Res* [internet]. 2022;11(8):1555–66. Tilgængelig fra: <https://tlcr.amegroups.com/article/view/66827/html>
 35. Rodríguez-Abreu D, Wu Y-L, Boyer M, Garassino MC, Mok TSK, Cheng Y, et al. OA15.06 Pooled Analysis of Outcomes with Second-Course Pembrolizumab Across 5 Phase 3 Studies of Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Thoracic*



Oncology [internet]. 2022;17(9):S42–3. Tilgængelig fra:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1556086422004166>

36. Reck M, Rodríguez–Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csósz T, Fülöp A, et al. Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or Greater. *Journal of Clinical Oncology* [internet]. 2019;37(7):537–46. Tilgængelig fra:
<https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.18.00149>



5. Sammensætning af fagudvalg

Medicinerådets fagudvalg vedrørende lungekræft

Forperson

Lotte Holm Land
Overlæge

Indstillet af

Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Selskab for
Klinisk Onkologi

Medlemmer

Anja Pagh
Afdelingslæge

Region Nordjylland

Hjørdis Hjalting Schmidt
Afdelingslæge

Region Midtjylland

Svetlana Borissova
Afdelingslæge

Region Hovedstaden

Annie Lorenzen
Klinisk farmaceut

Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse

Amal Durakovic
Overlæge

Dansk Lungemedicinsk Selskab

Steen Riisgaard de Blanck
Afdelingslæge

Dansk Selskab for Klinisk Onkologi

Sidsel Arnsfang Pedersen
Læge

Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi

Finn Klausen
Patient/patientrepræsentant

Danske Patienter

Lisbeth Søbæk Hansen
Patient/patientrepræsentant

Danske Patienter

Tidligere medlemmer, som har bidraget til arbejdet

Daniela Zitnjak
Overlæge

Region Sjælland



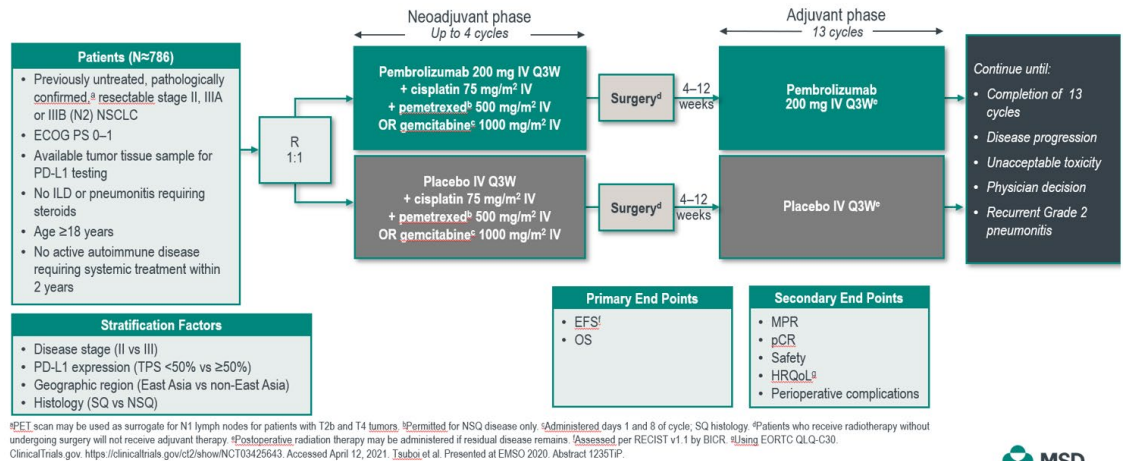
6. Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	28. august 2024	Godkendt af Medicinrådet.

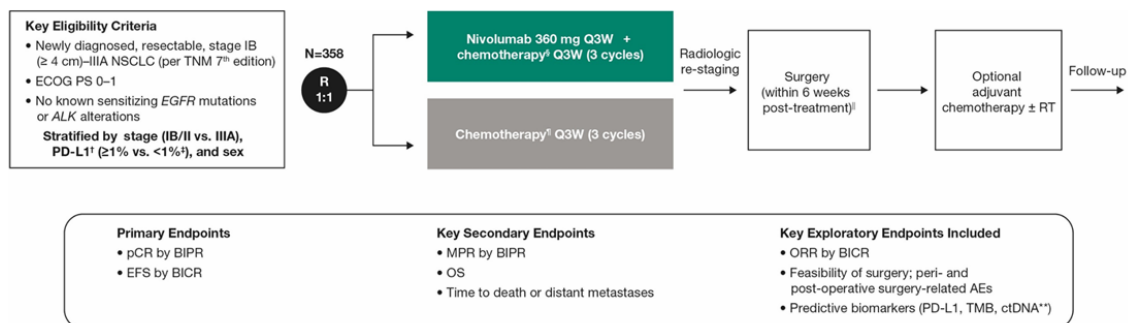


7. Bilag

7.1 Studiedesign Keynote-671



7.2 Studiedesign CheckMate-816



* NCT02998528.

† Determined by the programmed death ligand 1 (PD-L1) IHC 28-8 pharmDx assay (Dako).

‡ Included patients with PD-L1 expression status not evaluable and indeterminate.

§ Nonsquamous: pemetrexed + cisplatin or paclitaxel + carboplatin; squamous: gemcitabine + cisplatin or paclitaxel + carboplatin.

¶ Vinorelbine + cisplatin, docetaxel + cisplatin, gemcitabine + cisplatin (squamous only), pemetrexed + cisplatin (nonsquamous only), or paclitaxel + carboplatin.

|| Postoperative assessments with CT with contrast of the chest including the adrenal glands and CT or MRI of other additional suspected/known sites of disease. The first tumor assessment should occur 12 weeks (± 7 days) after definitive surgery per RECIST 1.1 and then should occur every 12 weeks (± 7 days) for 2 years (104 weeks), then every 6 months (24 weeks ± 7 days) for 3 years, and then every year (52 weeks ± 7 days) for 5 years or until disease recurrence or progression confirmed by BICR.

** Performed using tumor-guided personalized circulating tumor DNA (ctDNA) panel (ArcherDX Personalized Cancer Monitoring).

AEs denotes adverse events, *ALK* anaplastic lymphoma kinase, BICR blinded independent central review, BIPR blinded independent pathological review, CT computed tomography, ctDNA circulating tumor DNA, ECOG PS Eastern Cooperative Oncology Group performance-status score, EFS event-free survival, *EGFR* epidermal growth factor receptor, MPR major pathological response, MRI magnetic resonance imaging, NSCLC non-small-cell lung cancer, ORR objective response rate, OS overall survival, pCR pathological complete response, Q3W every 3 weeks, R randomized, RECIST Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RT radiotherapy, TMB tumor mutational burden



7.3 Subgruppemanalyse fra Keynote-671 – EFS

	Pembro + Chemo/ Pembro (N=397)		Placebo + Chemo/ Placebo (N=400)		Pembro + Chemo/ Pembro vs Placebo + Chemo/ Placebo Hazard Ratio (95% CI)*
	N	Number (%) of Events	N	Number (%) of Events	
Overall	397	174 (43.8)	400	248 (62.0)	0.59 (0.48, 0.72)
Age category					
< 65	221	88 (39.8)	214	136 (63.6)	0.51 (0.39, 0.67)
≥ 65	176	86 (48.9)	186	112 (60.2)	0.70 (0.52, 0.92)
Age category					
< 65	221	88 (39.8)	214	136 (63.6)	0.51 (0.39, 0.67)
65-74	153	71 (46.4)	152	91 (59.9)	0.68 (0.50, 0.93)
75-84	23	15 (65.2)	34	21 (61.8)	0.83 (0.43, 1.63)
Gender					
Male	279	127 (45.5)	284	178 (62.7)	0.62 (0.49, 0.78)
Female	118	47 (39.8)	116	70 (60.3)	0.52 (0.36, 0.75)
Race					
White	250	109 (43.6)	239	151 (63.2)	0.56 (0.44, 0.72)
All Others	134	57 (42.5)	145	85 (58.6)	0.63 (0.45, 0.88)
Overall cancer staging					
II	118	40 (33.9)	121	62 (51.2)	0.59 (0.40, 0.88)
III	279	134 (48.0)	279	186 (66.7)	0.58 (0.46, 0.72)
Detail Overall cancer staging					
IIA	22	7 (31.8)	19	9 (47.4)	0.59 (0.22, 1.58)
IIB	96	33 (34.4)	102	53 (52.0)	0.59 (0.38, 0.92)
IIIA	217	100 (46.1)	224	145 (64.7)	0.57 (0.44, 0.74)
IIIB	62	34 (54.8)	55	41 (74.5)	0.57 (0.36, 0.90)
Region (EU vs Ex EU)					
EU	136	59 (43.4)	131	79 (60.3)	0.60 (0.43, 0.85)
Ex EU	261	115 (44.1)	269	169 (62.8)	0.58 (0.46, 0.74)
Region (East-Asia vs Non-East Asia)					
East Asia	123	51 (41.5)	121	70 (57.9)	0.63 (0.44, 0.91)
Non-East Asia	274	123 (44.9)	279	178 (63.8)	0.57 (0.45, 0.72)
Histology					
Squamous	171	72 (42.1)	173	117 (67.6)	0.51 (0.38, 0.69)
Non-Squamous	226	102 (45.1)	227	131 (57.7)	0.66 (0.51, 0.86)
PDL1 expression level (50% cutoff)					
TPS≥ 50%	132	41 (31.1)	134	70 (52.2)	0.48 (0.33, 0.71)
TPS<50%	265	133 (50.2)	266	178 (66.9)	0.63 (0.51, 0.79)
PDL1 expression level					
TPS≥ 50%	132	41 (31.1)	134	70 (52.2)	0.48 (0.33, 0.71)
TPS=1-49%	127	55 (43.3)	115	76 (66.1)	0.52 (0.36, 0.73)
TPS<1%	138	78 (56.5)	151	102 (67.5)	0.75 (0.56, 1.01)
Smoking status					
Never	54	25 (46.3)	47	25 (53.2)	0.77 (0.44, 1.35)
Former	247	105 (42.5)	250	155 (62.0)	0.59 (0.46, 0.75)
Current	96	44 (45.8)	103	68 (66.0)	0.53 (0.36, 0.77)
ECOG					
0	253	105 (41.5)	246	150 (61.0)	0.57 (0.45, 0.74)
1	144	69 (47.9)	154	98 (63.6)	0.62 (0.46, 0.84)
EGFR activating mutation status					
Yes	14	5 (35.7)	19	13 (68.4)	0.32 (0.11, 0.91)
No	111	42 (37.8)	124	72 (58.1)	0.55 (0.38, 0.81)
Unknown/Missing	272	127 (46.7)	257	163 (63.4)	0.62 (0.49, 0.79)
ALK translocation status					
No	104	42 (40.4)	132	85 (64.4)	0.50 (0.35, 0.73)
Unknown/Missing	281	126 (44.8)	259	160 (61.8)	0.62 (0.49, 0.78)
EGFR OR ALK mutation					
EGFR or ALK yes	25	11 (44)	27	15 (55.6)	0.56 (0.25, 1.26)

* For overall population, analysis is based on stratified Cox regression model with treatment as a covariate. For subgroups, analysis is based on unstratified Cox regression model with treatment as a covariate.

If any level of a subgroup variable has fewer than 30 participants, subgroup analysis is not performed in that level of the subgroup variable.

Database Cutoff Date: 10JUL2023



7.4 Subgruppeanalyse fra Keynote-671 – OS

	Pembro + Chemo/ Pembro (N=397)			Placebo + Chemo/ Placebo (N=400)			Pembro + Chemo/ Pembro vs Placebo + Chemo/ Placebo
	N	Number of Events	(%)	N	Number of Events	(%)	Hazard Ratio (95% CI)*
Overall	397	110	(27.7)	400	144	(36.0)	0.72 (0.56, 0.93)
Age category							
< 65	221	54	(24.4)	214	82	(38.3)	0.57 (0.40, 0.80)
≥ 65	176	56	(31.8)	186	62	(33.3)	0.96 (0.67, 1.38)
Age category							
< 65	221	54	(24.4)	214	82	(38.3)	0.57 (0.40, 0.80)
65-74	153	47	(30.7)	152	50	(32.9)	0.97 (0.65, 1.44)
75-84	23	9	(39.1)	34	12	(35.3)	1.01 (0.43, 2.41)
Gender							
Male	279	89	(31.9)	284	114	(40.1)	0.73 (0.55, 0.96)
Female	118	21	(17.8)	116	30	(25.9)	0.69 (0.39, 1.20)
Race							
White	250	73	(29.2)	239	97	(40.6)	0.66 (0.49, 0.90)
All Others	134	34	(25.4)	145	39	(26.9)	0.93 (0.59, 1.48)
Overall cancer staging							
II	118	26	(22.0)	121	39	(32.2)	0.67 (0.41, 1.10)
III	279	84	(30.1)	279	105	(37.6)	0.74 (0.55, 0.98)
Detail Overall cancer staging							
IIA	22	5	(22.7)	19	6	(31.6)	0.75 (0.23, 2.47)
IIB	96	21	(21.9)	102	33	(32.4)	0.65 (0.38, 1.13)
IIIA	217	62	(28.6)	224	79	(35.3)	0.74 (0.53, 1.03)
IIIB	62	22	(35.5)	55	26	(47.3)	0.69 (0.39, 1.22)
Region (EU vs Ex EU)							
EU	136	39	(28.7)	131	45	(34.4)	0.81 (0.53, 1.24)
Ex EU	261	71	(27.2)	269	99	(36.8)	0.68 (0.50, 0.92)
Region (East-Asia vs Non-East Asia)							
East Asia	123	32	(26.0)	121	30	(24.8)	1.05 (0.64, 1.73)
Non-East Asia	274	78	(28.5)	279	114	(40.9)	0.63 (0.48, 0.85)
Histology							
Squamous	171	61	(35.7)	173	80	(46.2)	0.71 (0.51, 0.99)
Non-Squamous	226	49	(21.7)	227	64	(28.2)	0.73 (0.50, 1.06)
PDL1 expression level (50% cutoff)							
TPS≥ 50%	132	23	(17.4)	134	39	(29.1)	0.55 (0.33, 0.92)
TPS<50%	265	87	(32.8)	266	105	(39.5)	0.79 (0.60, 1.06)
PDL1 expression level							
TPS≥ 50%	132	23	(17.4)	134	39	(29.1)	0.55 (0.33, 0.92)
TPS=1-49%	127	35	(27.6)	115	44	(38.3)	0.69 (0.44, 1.07)
TPS<1%	138	52	(37.7)	151	61	(40.4)	0.91 (0.63, 1.32)
Smoking status							
Never	54	10	(18.5)	47	9	(19.1)	1.00 (0.41, 2.46)
Former	247	69	(27.9)	250	87	(34.8)	0.76 (0.56, 1.05)
Current	96	31	(32.3)	103	48	(46.6)	0.59 (0.38, 0.93)
ECOG							
0	253	62	(24.5)	246	77	(31.3)	0.74 (0.53, 1.03)
1	144	48	(33.3)	154	67	(43.5)	0.72 (0.50, 1.04)
EGFR activating mutation status							
Yes	14	1	(7.1)	19	5	(26.3)	0.24 (0.03, 2.03)
No	111	20	(18.0)	124	33	(26.6)	0.64 (0.37, 1.11)
Unknown	272	89	(32.7)	257	106	(41.2)	0.75 (0.56, 0.99)
ALK translocation status							
No	104	22	(21.2)	132	38	(28.8)	0.70 (0.41, 1.18)
Unknown	281	87	(31.0)	259	105	(40.5)	0.72 (0.54, 0.96)
EGFR OR ALK mutation							
EGFR or ALK yes	25	2	(8)	27	5	(18.5)	0.20 (0.02, 1.70)

* For overall population, analysis is based on stratified Cox regression model with treatment as a covariate. For subgroups, analysis is based on unstratified Cox regression model with treatment as a covariate.

If any level of a subgroup variable has fewer than 30 participants, subgroup analysis is not performed in that level of the subgroup variable.

Database Cutoff Date: 10JUL2023



7.5 Centrale effektestimater fra ITT-populationer i Keynote-671 og CheckMate-816

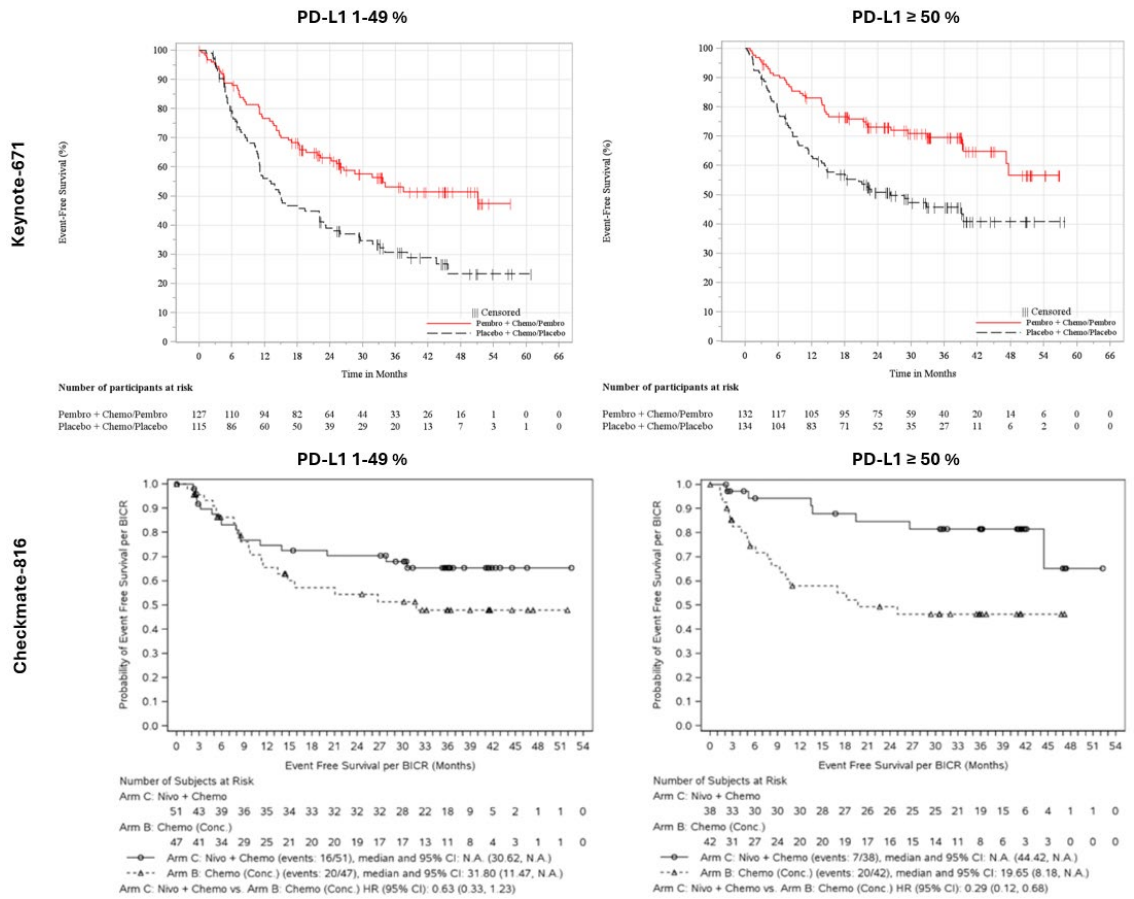
Tabel 15. Estimer for effekt fra Keynote-671 (ITT-population, 29,8 mdrs. opfølgning) og CheckMate-816 (ITT-population [stadie IB-IIIA, uanset PD-L1-status], 41,4 måneders opfølgning)

Effekt mål	Keynote-671		CheckMate-816	
	Pembrolizumab + SoC (N = 397)	SoC (N = 400)	Neoadj. nivolumab + SoC (N = 179)	SoC (N = 179)
EFS, antal events (%) og median (mdr.)	174 (43,8) 47,2 [32,9; IN]	248 (62,0) 18,3 [14,8; 22;1]	69 (38,5) IN [31,6; IN]	88 (49,2) 21,1 [14,8; 42,1]
Forskel	HR: 0,59 [0,48; 0,72]		HR: 0,68 [0,49; 0,93]	
OS, antal dødsfald (%) og median (mdr.)	110 (27,7) IN [IN; IN]	144 (36) IN [45,7; IN]	44 (24,6) IN [IN; IN]	67 (37,4) IN [46,8; IN]
Forskel	HR: 0,72 [0,56; 0,93]		HR: 0,62 [0,42; 0,90]	
pCR-rate, %	18,1 % [14,5; 22,3]	4,0 % [2,3; 6,4]	24,0 % [18,0; 31,0]	2,2 % [0,6; 5,6]
Forskel	14,2 %-point		21,6 %-point	

IN = Ikke nået. [] = 95 % CI.



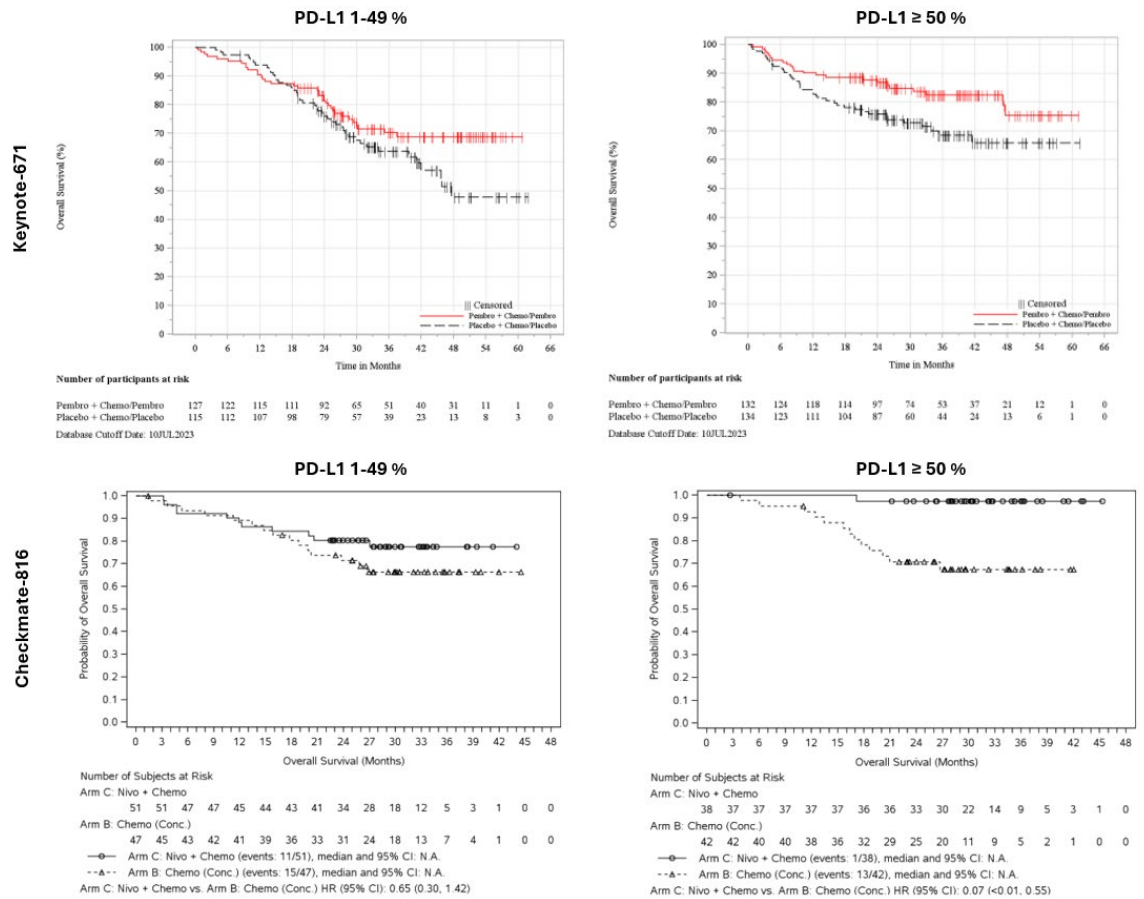
7.6 Kaplan-Meier-kurver for EFS fra Keynote-671 og Checkmate-816 hos patienter med PD-L1 1-49 % og ≥ 50 %.



Figur 8. Kaplan-Meier-kurver for EFS fra Keynote-671 (perioperativ pembrolizumab) øverst og Checkmate-816 (neoadjuverende nivolumab) nederst. Data er fra de relevante EPARs [12,13] samt ansøgningen.



7.7 Kaplan-Meier-kurver for OS fra Keynote-671 og Checkmate-816 hos patienter med PD-L1 1-49 % og ≥ 50 %.



Figur 9. Kaplan-Meier-kurver for OS fra Keynote-671 (perioperativ pembrolizumab) øverst og Checkmate-816 (neoadjuverende nivolumab) nederst. Data er fra de relevante EPARs [12,13] samt ansøgningen.

Medicinrådets sekretariat

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

+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk