

Baggrund for
Medicinrådets anbefaling
vedrørende
pembrolizumab i
kombination med
kemoterapi til behandling
af ikke-plano-cellulær ikke-
småcellet lungekræft

Om Medicinrådet

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

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

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

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

Om anbefalingen

Anbefalingen er Medicinrådets vurdering af, om omkostningerne ved behandling med lægemidlet er rimelige i forhold til lægemidlets kliniske værdi.

Lægemidlet vurderes efter Metodehåndbog for Medicinrådets arbejde med at udarbejde fælles regionale vurderinger af nye lægemidlers og nye indikationers kliniske merværdi – version 1. Se Medicinrådets [metodehåndbog](#) for yderligere information.

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	10. april 2019
Ikrafttrædelsesdato	10. april 2019
Dokumentnummer	46780
Versionsnummer	1.0

© Medicinrådet, 2019. Publikationen kan frit refereres med tydelig kildeangivelse.

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

www.medicinraadet.dk

Sprog: dansk

Format: pdf

Udgivet af Medicinrådet, 10. april 2019

Indhold

1	Lægemiddelinformationer	3
2	Medicinrådets anbefaling.....	3
3	Formål.....	4
4	Baggrund.....	4
4.1	Sagsbehandlingstid og proces for Medicinrådets vurdering.....	4
5	Medicinrådets vurdering af samlet klinisk merværdi	5
6	Høring.....	5
7	Resumé af økonomisk beslutningsgrundlag	5
8	Overvejelser omkring alvorlighed/forsigtighed.....	6
9	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet.....	7
10	Versionslog.....	8
11	Bilag.....	9

1 Lægemiddelinformationer

Lægemidlets oplysninger	
Handelsnavn	Keytruda
Generisk navn	Pembrolizumab i kombination med platinbaseret kemoterapi
Firma	MSD Danmark ApS
ATC-kode	Pembrolizumab L01XC18 Pemetrexed L01BA04 Cisplatin/carboplatin L01XA01/L01XA02
Virkningsmekanisme	Monoklonalt, humaniseret antistof rettet mod PD-1-receptoren.
Administration/dosis	Kombinationsbehandlingen består af fire serier med pembrolizumab 200 mg i kombination med pemetrexed 500 mg/m ² og enten carboplatin area under curve (AUC) 5 eller cisplatin 75 mg/m ² . Serierne gives med tre ugers mellemrum.
EMA-indikation	KEYTRUDA i kombination med pemetrexed og platinbaseret kemoterapi er indiceret til førstelinjebehandling af voksne med metastatisk ikke-planocellulær ikke-småcellet lungekræft uden EGFR eller ALK mutationer i tumor.

2 Medicinrådets anbefaling

Medicinrådet **anbefaler** pembrolizumab i kombination med platinbaseret kemoterapi som mulig standardbehandling i første linje til patienter med ikke-planocellulær ikke-småcellet lungekræft med PD-L1-ekspression $\geq 1\%$ og $< 50\%$.

Medicinrådet **anbefaler ikke** pembrolizumab i kombination med platinbaseret kemoterapi som mulig standardbehandling til patienter med ikke-planocellulær ikke-småcellet lungekræft med PD-L1-ekspression $< 1\%$.

Medicinrådet **anbefaler ikke** pembrolizumab i kombination med platinbaseret kemoterapi som mulig standardbehandling til patienter med ikke-planocellulær ikke-småcellet lungekræft med PD-L1-ekspression $\geq 50\%$.

Medicinrådet gør opmærksom på, at anbefalingen gælder for vægtbaseret dosis af pembrolizumab.

De kliniske spørgsmål, som ligger til grund for anbefalingen, er som følger:

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

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

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

3 Formål

Formålet med Baggrund for Medicinrådets anbefaling vedrørende pembrolizumab i kombination med platinbaseret kemoterapi som mulig standardbehandling til ikke-planocellulær ikke-småcellet lungekræft er at skabe gennemsigtighed om det materiale, der ligger til grund for Medicinrådets anbefaling.

4 Baggrund

Omtrent 4.600 danskere diagnosticeres årligt med lungekræft. En stor del af patienterne har uhelbredelig (lokal fremskreden eller metastatisk sygdom) på diagnosetidspunktet. For disse patienter er behandlingsmålet symptomlindring og livsforlængelse.

Yderligere baggrundsinformation findes i ”Medicinrådet vurdering af kliniske merværdi af pembrolizumab i kombination med kemoterapi til ikke-småcellet lungekræft” (bilag 4).

4.1 Sagsbehandlingstid og proces for Medicinrådets vurdering

Medicinrådet modtog den foreløbige ansøgning fra MSD den 15. juni 2018 og accepterede den endelige ansøgning den 3. december 2018.

Rådet drøftede et udkast til anbefalingen på rådsmødet 20. februar 2019. Rådet bad om et estimat for, hvor mange patienter der fortsætter fra første- til andenlinjebehandling og om et mere konkret og realistisk estimat for omkostningerne, herunder omkostningerne for andenlinjebehandling.

Ansøgningen har været i udvidet fagligt clockstop fra den 20. februar til den 28. marts.

Medicinrådet har gennemført vurderingen på 13 uger og 1 dage.

5 Medicinrådets vurdering af samlet klinisk merværdi

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

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

6 Høring

Ansøger har den 5. februar 2019 indgivet et høringssvar, som ikke opponerer mod kategoriseringen af den kliniske merværdi.

Høringssvaret er vedlagt som bilag 3.

7 Resumé af økonomisk beslutningsgrundlag

Amgros har udarbejdet en hovedanalyse, som vurderer de gennemsnitlige meromkostninger pr. patient og budgetkonsekvenser ved brug af pembrolizumab i kombination med kemoterapi i første linje.

Hovedanalysen viser, at omkostningerne ved at behandle med pembrolizumab i kombination med kemoterapi er betydeligt højere end omkostningerne ved at behandle med komparator for alle tre populationer. De højere omkostninger skyldes en højere pris på lægemidlet, samt en længere behandlingstid.

Amgros har desuden udarbejdet en følsomhedsanalyse, hvor omkostninger til andenlinjebehandling er inkluderet. Denne analyse er udarbejdet for gruppen af patienten, der har PD-L1-ekspresion $\geq 1\%$ og $< 50\%$. Der er betydelige usikkerheder ved denne følsomhedsanalyse.

Medicinrådet vurderer dog, at følsomhedsanalysen bedst afspejler den kliniske virkelighed og baserer sin anbefaling på denne.

For patienter med PD-L1-ekspresion $\geq 1\%$ og $< 50\%$ var den kliniske merværdi af kombinationsbehandlingen vigtig, bl.a. på grund af en betragtelig længere overlevelse og progressionsfri overlevelse end ved behandling med kemoterapi alene. Medicinrådet vurderer på den baggrund, at der for patienter med PD-L1 ekspresion $\geq 1\%$ og $< 50\%$ er et rimeligt forhold mellem den kliniske effekt og de omkostninger, kombinationsbehandlingen forventes at have.

For patienter med PD-L1 ekspresion $< 1\%$ var den kliniske merværdi af kombinationsbehandlingen lille, bl.a. fordi der ikke var en konsistent forlængelse af både overlevelse og progressionsfri overlevelse og fordi overlevelsesgevinsten var lavere end for patienter med højere PD-L1 ekspresion. Medicinrådet vurderer derfor, at der ikke er et rimeligt forhold mellem den kliniske effekt og de omkostninger, kombinationsbehandlingen forventes at have.

For patienter med PD-L1 ekspresion $\geq 50\%$ kunne der ikke dokumenteres en merværdi af pembrolizumab i kombination med platinbaseret kemoterapi sammenlignet med pembrolizumab alene. Derfor vurderer

Medicinrådet, at der ikke er et rimeligt forhold mellem den kliniske effekt og de omkostninger, kombinationsbehandlingen forventes at have.

Amgros' beslutningsgrundlag og Amgros' sundhedsøkonomiske analyse (baseret på SAIP-priser) er vedlagt som bilag 1 og 2.

8 Overvejelser omkring alvorlighed/forsigtighed

Medicinrådet har ikke fundet anledning til at inddrage forhold vedrørende alvorlighed eller forsigtighed i anbefalingen.

9 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende lungekræft

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

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. th. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 medicinraadet@medicinraadet.dk
Sekretariatets arbejdsgruppe: Jane Skov (projekt- og metodeansvarlig) Hjalte Holm Andersen (projektdeltager) Nicoline Kerzel Duel (projektdeltager) Charlotte Wulff Johansen (fagudvalgs koordinator) Tenna Bekker (teamleder)

10 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	10. april 2019	Godkendt af Medicinrådet.

11 Bilag

Bilagsliste:

- Amgros' beslutningsgrundlag for pembrolizumab
- Amgros' sundhedsøkonomiske analyse for pembrolizumab
- Høringssvar fra ansøger vedr. pembrolizumab
- Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi for pembrolizumab i kombination med kemoterapi til ikke-planocellulær ikke-småcellet lungekræft
- Ansøgers endelige ansøgning vedr. pembrolizumab
- Supplerende opgørelse vedr. pembrolizumab
- Protokol for Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi for pembrolizumab i kombination med kemoterapi til ikke-planocellulær ikke-småcellet lungekræft

Beslutningsgrundlag til Medicinrådet

Dette dokument er Amgros' vurdering af pembrolizumab (Keytruda) til 1.linjebehandling af voksne med metastatisk ikke-planocellulær ikke-småcellet lungekræft uden Epidermal vækstfaktorreceptor (EGFR) eller Anaplastisk lymfom kinase (ALK) mutationer i tumor, i kombination med pemetrexed og platinbaseret kemoterapi. Vurderingen er baseret på lægemidlets gennemsnitlige inkrementelle omkostninger, baseret på SAIP (sygehusapotekets indkøbspris) sammenholdt med Medicinrådets vurdering af den kliniske merværdi.

Dato for Medicinrådsbeslutning	10-04-2019
Firma	MSD (ansøger)
Lægemiddel	Pembrolizumab (Keytruda)
Indikation	Behandling af voksne 1. linjebehandling af voksne med metastatisk ikke-planocellulær ikke-småcellet lungekræft uden EGFR eller ALK mutationer i tumor, i kombination med pemetrexed og platinbaseret kemoterapi

Amgros' vurdering

- Amgros vurderer, at der **ikke** er et rimeligt forhold mellem meromkostningerne og den kliniske merværdi for pembrolizumab (Keytruda) som mulig 1. linjebehandling til patienter med metastatisk ikke-planocellulær ikke-småcellet lungekræft uden EGFR eller ALK mutationer i tumor, i kombination med pemetrexed og platinbaseret kemoterapi for population P1, P2 og P3. ■

Overordnet konklusion

Medicinrådet har vurderet, at pembrolizumab (Keytruda) sammenlignet med pembrolizumab monoterapi (P1) og pemetrexed med cisplatin (P2 og P3) giver:

- **Ikke** dokumenterbar klinisk merværdi til patientpopulation P1
- **Vigtig** klinisk merværdi til patientpopulation P2
- **Lille** klinisk merværdi til patientpopulation P3

Behandling med pembrolizumab (Keytruda) er forbundet med meromkostninger sammenlignet med alle komparatorer. Amgros vurderer at forholdet mellem klinisk merværdi og omkostning **ikke** er rimeligt i P1, P2 og P3.

Andre overvejelser

Det kliniske spørgsmål stillet i protokollen for vurderingen af den kliniske merværdi inkluderer ikke efterfølgende behandlingslinjer. Derfor er efterfølgende behandlingslinjer ikke inkluderet i Amgros' hovedanalyse.

I dansk klinisk praksis vil en del af de patienter, der modtager 1. linjebehandling modtage efterfølgende behandlingslinjer. Amgros har derfor lavet en følsomhedsanalyse på inklusionen af 2. linjebehandling vedrørende patientpopulation P2. Inklusionen af denne vil reducere meromkostningerne og budgetkonsekvenserne væsentligt for pembrolizumab (Keytruda).

De inkrementelle meromkostninger for P2 er ca. [REDACTED] DKK og når der inkluderes 2. linjebehandling, er meromkostningerne ca. [REDACTED] DKK. Budgetkonsekvenserne for 1. linjebehandling er [REDACTED] mio. DKK og når der inkluderes 2. linjebehandling, er budgetkonsekvenserne ca. [REDACTED] mio. DKK, justeret for markedsoptag på 95% og at 90% af patienter går videre til 2. linjebehandling. Der er dog betydelige usikkerheder forbundet med denne følsomhedsanalyse.

Amgros har en gældende kontrakt med MSD indtil 31-12-2019. Aftalen indeholder en trinvis rabat. På nuværende tidspunkt indkøbes pembrolizumab (Keytruda) på højeste rabattrin.

Konklusion for populationen

Tabel 3 Merværdi, meromkostninger og Amgros' vurdering (baseret på SAIP)

Population	Komparator	Merværdi	Usikkerhed for klinisk merværdi	Amgros' konklusion om forholdet mellem meromkostninger og merværdi
P1: Voksne patienter med NSCLC (stadie IIIB-IV) ikke-planocellulær histologi, PD-L1 ekspression $\geq 50\%$ og uden ALK- eller aktiverende EGFR-mutation	Pembrolizumab monoterapi	Ikke dokumenterbar klinisk merværdi	Evidenskvalitet kan ikke defineres	Ikke rimeligt
P2: Voksne patienter med NSCLC (stadie IIIB-IV), ikke-planocellulær histologi, PD-L1-ekspression $\geq 1\%$ og $< 50\%$, uden ALK- eller aktiverende EGFR-mutation	Pemetrexed og cisplatin Evt. vedligeholdelsesbehandling med pemetrexed	Vigtig klinisk merværdi	Lav evidenskvalitet	Ikke rimeligt
P3: Voksne patienter med NSCLC (stadie IIIB-IV), ikke-planocellulær histologi, PD-L1-ekspression $< 1\%$, uden ALK- eller aktiverende EGFR-mutation	Pemetrexed og cisplatin Evt. vedligeholdelsesbehandling med pemetrexed	Lille klinisk merværdi	Lav evidenskvalitet	Ikke rimeligt

Supplerende informationer (resumé af resultaterne fra afrapporteringen)

Konklusion på omkostnings- og budgetkonsekvensanalyserne

Resultatet fra Amgros' afrapportering på omkostningsanalyserne er gengivet i det følgende. For uddybende gennemgang af analyse og resultater henvises til afrapporteringen på <http://www.amgros.dk>.

Amgros' afrapportering - Inkrementelle omkostninger per patient

Behandling med pembrolizumab (Keytruda) er forbundet med meromkostninger sammenlignet med behandling med pembrolizumab monoterapi (P1) og pemetrexed med cisplatin (P2 og P3).

- P1: Voksne patienter med NSCLC (stadie IIIB-IV) ikke-planocellulær histologi, PD-L1 ekspression $\geq 50\%$ og uden ALK- eller aktiverende EGFR-mutation
- P2: Voksne patienter med NSCLC (stadie IIIB-IV), ikke-planocellulær histologi, PD-L1-ekspression $\geq 1\%$ og $< 50\%$, uden ALK- eller aktiverende EGFR-mutation
- P3: Voksne patienter med NSCLC (stadie IIIB-IV), ikke-planocellulær histologi, PD-L1-ekspression $< 1\%$, uden ALK- eller aktiverende EGFR-mutation

I **Fejl!** Henvissningskilde ikke fundet.³ ses de inkrementelle omkostninger for pembrolizumab (Keytruda) og komparatorer i SAIP.

Amgros' hovedanalyse resulterer i gennemsnitlige meromkostninger per patient for pembrolizumab (Keytruda) sammenlignet med komparator på ca. [redacted] for P1, ca. [redacted] for P2 og ca. [redacted] for P3.

Hvis analysen udføres på baggrund af AIP, bliver lægemiddelomkostningerne for pembrolizumab (Keytruda) ca. 976.000 for P1, ca. 916.000 DKK for P2 og ca. 631.000 DKK for P3. De totale inkrementelle omkostninger bliver ca. 620.000 DKK for P1, ca. 730.000 DKK for P2 og ca. 470.000 DKK for P3 per patient.

Tabel 4: Resultat af Amgros' hovedanalyse for P1, P2 og P3, SAIP, vægtjusteret dosis, DKK.

Population	Pembrolizumab, pemetrexed og cisplatin	Pembrolizumab monoterapi (P1) Pemetrexed og cisplatin (P2, P3)	Inkrementelle omkostninger
P1	[redacted]	[redacted]	[redacted]
P2	[redacted]	[redacted]	[redacted]
P3	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Amgros' afrapportering – Budgetkonsekvenser

Amgros vurderer at anbefaling af pembrolizumab (Keytruda) som mulig standardbehandling vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [redacted] mio. DKK for P1, ca. [redacted] mio. DKK for P2 og ca. [redacted] mio. DKK for P3 i SAIP. I tabel 4 ses Amgros' estimater af budgetkonsekvenserne for alle tre populationer. Baseret på en populationsstørrelse på 349 patienter i alle tre populationer.

Hvis analysen udføres på baggrund af AIP, så vil de årlige budgetkonsekvenser tre populationer på ca. 214 mio. DKK for P1 populationen, 252 mio. DKK for P2 populationen og 164 mio. DKK for P3 populationen i AIP.

Tabel 5: Amgros' estimat af budgetkonsekvenserne for alle tre patientpopulationer ved anbefaling, SAIP, år 1, mio. DKK.

Population	Budgetkonsekvenser (349 patienter per population)
P1	[redacted]
P2	[redacted]
P3	[redacted]

PEMBROLIZUMAB (KEYTRUDA)

METASTATISK IKKE-PLANOCELLULÆR IKKE-SMÅCELLET LUNGEKRÆFT

OPSUMMERING

Baggrund

Pembrolizumab (Keytruda) er indiceret til 1. linjebehandling af patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk ikke-planocellulær ikke-småcellet lungekræft (NSCLC).X

Analyse

I analysen sammenlignes behandling med pembrolizumab (Keytruda) med den nuværende standardbehandling i tre forskellige populationer. Disse tre populationer består af voksne patienter med varierende grad af tumorkrøer og opdeles i følgende populationer:

- P1: Voksne patienter med NSCLC (stadie IIIB-IV) ikke-planocellulær histologi, PD-L1 ekspresion $\geq 50\%$ og uden ALK- eller aktiverende EGFR-mutation
- P2: Voksne patienter med NSCLC (stadie IIIB-IV), ikke-planocellulær histologi, PD-L1-ekspresion $\geq 1\%$ og $< 50\%$, uden ALK- eller aktiverende EGFR-mutation
- P3: Voksne patienter med NSCLC (stadie IIIB-IV), ikke-planocellulær histologi, PD-L1-ekspresion $< 1\%$, uden ALK- eller aktiverende EGFR-mutation

Disse tre populationer bliver behandlet med pembrolizumab (Keytruda) monoterapi (P1), kemoterapi bestående af pemetrexed/ vinorelbin, cisplatin/carboplatin og eventuel pemetrexed vedligeholdelsesbehandling (P2 og P3).

I Amgros' hovedanalyse er dosis for Pembrolizumab (Keytruda) vægtbaseret.

Inkrementelle omkostninger og budgetkonsekvenser

Amgros har vurderet de gennemsnitlige meromkostninger per patient ved brug af pembrolizumab (Keytruda) sammenlignet med komparator. Meromkostninger er angivet i sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP).

I scenariet Amgros mener er mest sandsynligt, er de gennemsnitlige meromkostninger for pembrolizumab (Keytruda) ca. [REDACTED] DKK for P1, [REDACTED] for P2 og [REDACTED] DKK for P3. Hvis analysen udføres på baggrund af listepreiser (AIP), er de gennemsnitlige meromkostninger for pembrolizumab (Keytruda) ca. 621.000 DKK for P1, ca. 726.000 DKK for P2 og ca. 473.000 DKK for P3.

Amgros vurderer, at budgetkonsekvenserne for regionerne per år ved anbefaling af pembrolizumab (Keytruda) er henholdsvis [REDACTED] for P1, [REDACTED] for P2 og [REDACTED] for P3. Hvis analysen udføres med lægemiddelpriser i AIP, så vil budgetkonsekvenserne for regionerne per år, ved anbefaling af pembrolizumab (Keytruda) som standardbehandling, være ca. 214 mio. DKK for P1 populationen, 252 mio. DK for P2 populationen og 164 mio. DKK for P3 populationen.

Konklusion

Behandling med pembrolizumab (Keytruda) er forbundet med betydelige meromkostninger sammenlignet med behandling med komparator. Meromkostningerne er primært drevet af lægemiddelomkostninger og forskel i behandlingslængde mellem pembrolizumab (Keytruda) og komparator.

Liste over forkortelser

AIP	Apotekernes indkøbspris
ALK	Anaplastisk lymfom kinase
DKK	Danske kroner
DRG	Diagnose Relaterede Grupper
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
NSCLC	Ikke-planocellulær ikke-småcellet lungekræft
OS	Overall survival
PD-L1	Programmed Death-Ligand 1
PD-1	Programmed Death-1
PF	Progression-free
PD	Progressive-disease stadie
PFS	Progression free survival
RMST	Restricted mean survival time
SAIP	Sygehusapotekernes indkøbspriser
SPC	Summary of Product Characteristics
TKI	Tyrosinkinasehæmmere
TNM	Tumor, Node, Metastasis

INDHOLD

Opsummering	2
Liste over forkortelser	3

1 Baggrund	6
1.1 Problemstilling	6
1.2 Patientpopulation	6
1.3 Behandling med pembrolizumab (Keytruda)	7
1.3.1 Komparator	7
1.4 Medicinrådets kliniske spørgsmål	8

2 Vurdering af indsendt økonomisk analyse	9
2.1 Model, metode og forudsætninger	9
2.1.1 Modelbeskrivelse	9
2.1.2 Analyseperspektiv	10
2.1.3 Omkostninger	10
2.2 Følsomhedsanalyser	14

3 Resultater	15
3.1 Ansøgers hovedanalyse	15
3.1.1 Population 1	15
3.1.2 Population 2	15
3.1.3 Population 3	15
3.2 Amgros' hovedanalyse	16
3.2.1 Population 1	16
3.2.2 Population 2	16
3.2.3 Population 3	17
3.2.3 Amgros' følsomhedsanalyser	17

4 Budgetkonsekvenser	19
4.1 Ansøgers estimater	19
4.1.1 Patientpopulation og markedsandel	19
4.1.2 Estimat af budgetkonsekvenser	19
4.2 Amgros' estimater af budgetkonsekvenser	20
4.2.1 Amgros' følsomhedsanalyser	20

5 Diskussion	22
---------------------	-----------

6 referencer	23
---------------------	-----------

LOG

Ansøgning	
Lægemiddelfirma:	MSD
Handelsnavn:	Keytruda
Generisk navn:	Pembrolizumab
Indikation:	1. linjebehandling af voksne med metastatisk ikke-planocellulær ikke-småcellet lungekræft uden EGFR eller ALK mutationer i tumor, i kombination med pemetrexed og platinbaseret kemoterapi
ATC-kode:	L01XC18

Proces	
Ansøgning modtaget hos Amgros:	19-09-2018
Endelig rapport færdig:	28-03-2019
Sagsbehandlingstid fra endelig ansøgning:	191 dage
Arbejdsgruppe:	Mark Friborg Louise Greve Dal Line Brøns Jensen Lianna Geertsen Pernille Winther Johansen

Priser
Denne rapport bygger på analyser udført på baggrund sygehusapotekernes indkøbspriser (SAIP). Enkelte steder er analysens resultat yderligere angivet på baggrund af listepreiser (AIP).

1 BAGGRUND

Pembrolizumab (Keytruda) er indiceret til 1. linjebehandling af patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk ikke-planocellulær ikke-småcellet lungekræft (NSCLC). MSD (herefter omtalt som ansøger) er markedsføringsstilladelsesindehaver af pembrolizumab (Keytruda) og har den 19.09.2018 indsendt en ansøgning til Medicinrådet om anbefaling af pembrolizumab (Keytruda) som standardbehandling på danske hospitaler af den nævnte indikation. Amgros vurderer, på vegne af Medicinrådet de økonomiske analyser, ansøger har indsendt som en del af den samlede ansøgning til Medicinrådet. Denne rapport er Amgros' vurdering af de fremsendte økonomiske analyser (herefter omtalt som analysen).

1.1 Problemstilling

Formålet med analysen er at estimere meromkostningerne forbundet med behandling af NSCLC, i form af de gennemsnitlige meromkostninger per patient og de samlede budgetkonsekvenser for regionerne ved anbefaling af pembrolizumab (Keytruda) som standardbehandling på danske hospitaler af den nævnte indikation. I analyserne sammenlignes behandling med pembrolizumab (Keytruda) med behandling med pembrolizumab (Keytruda) monoterapi og pemetrexed eller vinorelbin i kombination med cisplatin eller carboplatin efterfulgt af vedligeholdelsesbehandling med pemetrexed, hvor sidstnævnte er defineret i Medicinrådets protokol som nuværende standardbehandling(1).

1.2 Patientpopulation

Omtrent 4.600 danskere diagnosticeres årligt med lungekræft, og dermed er lungekræft en af de hyppigst forekommende kræftsygdomme i Danmark(2,3). Af de diagnosticerede har ca. 85-90 % NSCLC(4). I slutningen af 2015 levede knap 10.450 personer med lungekræft, mens cirka 3.700 personer årligt dør af lungekræft(3). Lungekræft er inddelt i stadier afhængigt af udbredelsesgrad, jævnfør Tumor, Node, Metastasis (TNM)-klassifikation for lungekræft. Den 1. januar 2018 indførtes International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) TNM version 8, og indtil da blev version 7 anvendt. De nedenstående epidemiologiske data er relateret til version 7(5). I henhold til denne har patienter med spredning til lymfeknuder svarende til N3-sygdom i stadium IIIB, mens stadium IV betegner metastatisk sygdom. Disse stadier betragtes som udgangspunkt som uhelbredelig NSCLC.

I 2016 var 376 danskere med lungekræft registreret med stadium IIIB-sygdom og 2.062 med stadium IV-sygdom(6). I 2015 var 1-årsoverlevelsesraten for patienter med lungekræft, stadiet IIIB, på 48,3 % og for stadiet IV på 25,6 %, mens den observerede 5-årsoverlevelse var 7,5 % ved stadiet IIIB og 2,1 % ved stadiet IV(6). Det estimeres, at ca. 25 % af patienter med stadium IV-sygdom har tumor af planocellulær histologi og ca. 75 % af ikke-planocellulær histologi. Langt de fleste tumorer af ikke-planocellulær histologi er adenokarcinomer(7).

Der kendes mange tumormarkører, hvoraf enkelte har betydning for behandlingen: aktiverende Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)-mutationer samt anaplastisk lymfom kinase (ALK)-mutationer. Over de seneste år er targeteret (målrettet) behandling med tyrosinkinasehæmmere (TKI) indført som standardbehandling for patienter med påvist EGFR-mutation og siden til patienter med påvist ALK-mutation(8).

Den store mængde af mutationer, der ses i lungekræftceller, gør dem til mål for angreb fra immunsystemets T-lymfocytter. Imidlertid kan kræftcellerne afværge disse angreb vha. et overfladeprotein, der er benævnt Programmed Death-Ligand 1 (PD-L1). Det interagerer med Programmed Death-1 (PD-1), som findes på overfladen af T-lymfocytterne. Interaktionen gør, at T-lymfocytten inaktiveres. PD-L1 findes i en mængde, der varierer fra tumor til tumor (fra patient til patient). Der er udviklet stoffer, der kan hæmme PD-L1's hæmmende effekt på immunsystemet. Det er vist, at forekomsten af PD-L1 på overfladen af kræftcellerne (PD-L1-ekspressionen) hos patienter med lungekræft er korreleret til effekten af disse stoffer. PD-L1 er dermed en prædiktiv markør for denne behandling, der benævnes immunterapi. PD-L1-ekspressionen kan angives som andelen af tumorceller med PD-L1-ekspression på overfladen(8,9).

1.3 Behandling med pembrolizumab (Keytruda)

Indikation

Pembrolizumab (Keytruda), i kombination med pemetrexed og platinholdigt kemoterapi, er indiceret til behandling af voksne med metastatisk ikke-planocellulær ikke-småcellet lungekræft uden EGFR eller ALK mutationer i tumor.

Denne indikationsudvidelse til voksne med NSCLC vil indgå i følgende behandlinger:

- **P1:** Voksne patienter med NSCLC (stadie IIIB-IV) ikke-planocellulær histologi, PD-L1 ekspression $\geq 50\%$ og uden ALK- eller aktiverende EGFR-mutation
- **P2:** Voksne patienter med NSCLC (stadie IIIB-IV), ikke-planocellulær histologi, PD-L1-ekspression $\geq 1\%$ og $< 50\%$, uden ALK- eller aktiverende EGFR-mutation
- **P3:** Voksne patienter med NSCLC (stadie IIIB-IV), ikke-planocellulær histologi, PD-L1-ekspression $< 1\%$, uden ALK- eller aktiverende EGFR-mutation

Pembrolizumab (Keytruda) har i forvejen følgende indikationer:

- Fremskredent (inoperabelt eller metastatisk) melanom
- Lokalt fremskreden eller metastatisk ikke-småcellet lungekræft, som udtrykker PD-L1
- Recidiverende eller refraktært klassisk Hodgkins lymfom efter autolog stamcelletransplantation (hvis muligt) og behandling med brentuximab vedotin
- Lokalt fremskredent eller metastatisk urotelialt karcinom
- Recidiverende eller metastatisk planocellulær hoved-halskræft, som udtrykker PD-L1 med sygdomsprogression under eller efter platinbaseret kemoterapi

Virkningsmekanisme

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

Dosering

Pembrolizumab (Keytruda) administreres således:

- Hver tredje uge gives pembrolizumab 200 mg i kombination med pemetrexed 500 mg/m² og enten carboplatin AUC 5 eller cisplatin 75 mg/m² i fire serier
- Det er muligt for patienten at fortsætte i vedligeholdelsesbehandling med pembrolizumab 200 mg i kombination med pemetrexed 500 mg/m² hver tredje uge indtil progression i sygdommen eller uacceptable bivirkninger(9)

1.3.1 Komparator

P1: Medicinrådet har defineret komparator som pembrolizumab (Keytruda) monoterapi 200 mg hver tredje uge i op til 35 doser (8). Se tabel 1

P2: Medicinrådet har defineret komparator som pemetrexed eller vinorelbin i kombination med cisplatin eller carboplatin. Efterfulgt af evt. vedligeholdelsesbehandling med pemetrexed. Dette regime svarer til standardbehandling (8). Se tabel 1

P3: Medicinrådet har defineret komparator som pemetrexed eller vinorelbin i kombination med cisplatin eller carboplatin. Efterfulgt af evt. vedligeholdelsesbehandling med pemetrexed. Dette regime svarer til standardbehandling (8). Se tabel 1

Tabel 1: Definerede populationer og komparatorer.

Population	Komparator
P1: Voksne patienter med NSCLC (stadie IIIB-IV) ikke-planocellulær histologi, PD-L1 ekspression $\geq 50\%$ og uden ALK- eller aktiverende EGFR-mutation	Pembrolizumab monoterapi
P2: Voksne patienter med NSCLC (stadie IIIB-IV), ikke-planocellulær histologi, PD-L1-ekspression $\geq 1\%$ og $< 50\%$, uden ALK- eller aktiverende EGFR-mutation	Pemetrexed/vinorelbin i kombination med cisplatin/carboplatin Evt. vedligeholdelsesbehandling med pemetrexed
P3: Voksne patienter med NSCLC (stadie IIIB-IV), ikke-planocellulær histologi, PD-L1-ekspression $< 1\%$, uden ALK- eller aktiverende EGFR-mutation	Pemetrexed/vinorelbin i kombination med cisplatin/carboplatin Evt. vedligeholdelsesbehandling med pemetrexed

1.4 Medicinrådets kliniske spørgsmål

Medicinrådet har vurderet den kliniske merværdi af behandling med pembrolizumab (Keytruda) sammenlignet med pembrolizumab som monoterapi for følgende populationer(9):

- **P1:** Voksne patienter med NSCLC (stadie IIIB-IV), ikke-planocellulær histologi, PD-L1-ekspression $\geq 50\%$ og uden ALK- eller aktiverende EGFR-mutation

Medicinrådet har vurderet den kliniske merværdi af behandling med pembrolizumab (Keytruda) sammenlignet med pemetrexed eller vinorelbin i kombination med cisplatin eller carboplatin. Efterfulgt af evt. vedligeholdelsesbehandling med pemetrexed for følgende populationer(9):

- **P2:** Voksne patienter med NSCLC (stadie IIIB-IV), ikke-planocellulær histologi, PD-L1-ekspression $\geq 1\%$ og $< 50\%$, uden ALK- eller aktiverende EGFR-mutation

Medicinrådet har vurderet den kliniske merværdi af behandling med pembrolizumab (Keytruda) sammenlignet med pemetrexed eller vinorelbin i kombination med cisplatin eller carboplatin. Efterfulgt af evt. vedligeholdelsesbehandling med pemetrexed for følgende populationer(9):

- **P3:** Voksne patienter med NSCLC (stadie IIIB-IV), ikke-planocellulær histologi, PD-L1-ekspression $< 1\%$, uden ALK- eller aktiverende EGFR-mutation

2 VURDERING AF INDSENDT ØKONOMISK ANALYSE

I analysen af gennemsnitlige behandlingsomkostninger per patient sammenlignes behandling med pembrolizumab (Keytruda) i kombination med pemetrexed og cisplatin med behandling med pembrolizumab (Keytruda) monoterapi i P1 og med pemetrexed og cisplatin i P2 og P3.

Den kliniske vurdering af merværdi er foretaget på baggrund af en narrativ sammenligning mellem den aktive arm med pembrolizumab i kombination med pemetrexed og platinbaseret kemoterapi fra KN189 studiet og den aktive arm med pembrolizumab (Keytruda) monoterapi fra KN024(10,11).

Amgros havde flere indvendinger til den første model, som ansøger indsendte. Det er kun den senest indsendte model, som præsenteres herunder.

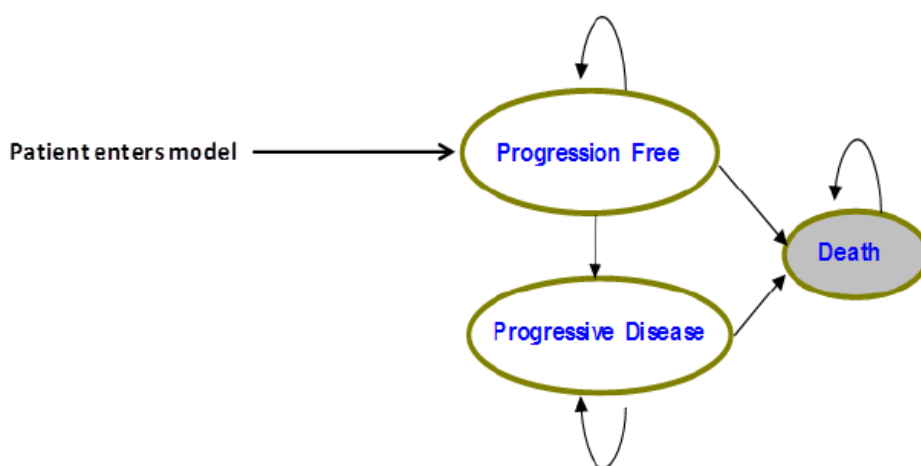
2.1 Model, metode og forudsætninger

2.1.1 Modelbeskrivelse

Ansøger har indsendt en omkostningsmodel for behandling af patienter i de nævnte populationer. Ansøger anvender en partitioned survival model. Der er udført særskilte omkostningsanalyser for P1, P2 og P3. I analyserne er pembrolizumab (Keytruda) sammenlignet med pembrolizumab (Keytruda) monoterapi (P1) eller pemetrexed og cisplatin (P2 og P3).

I modellen antages det, at alle patientpopulationer behandles i 12 måneder for pembrolizumab (Keytruda). Patienterne går ind i modellen med en gennemsnitsalder på 63 år og starter i Progression-free (PF) stadiet som er defineret som starten på behandlingen indtil sygdomsprogression eller død. Herfra kan patienten blive eller gå til en af to stadier, progressive-disease (PD) eller død. Patienten kan ikke gå tilbage til PF stadiet men kan gå fra PD til død.

- Progression-free stadie (PF): Patienten starter i dette stadie. Her begyndes behandling og patienten bliver her indtil sygdomsprogression eller død
- Progressive-disease stadie (PD): Patienter der progredierte går til dette stadie og kan kun blive eller gå til død herfra
- Death: Absorberende stadie som patienter kan gå til fra både PF og PD stadiet



Figur 1 Indsendte analyses modelstruktur.

Proportionen af patienter der skifter til et nyt stadie efter hver cyklus er beregnet ud fra progression-free survival (PFS) kurven og overall survival (OS) kurven. PF-stadiet er beregnet ud fra PFS kurven. Død stadiet er 1-OS

kurven, altså 1 fratrukket andelen af patienter der fortsat er i live. PD-stadiet er andelen af patienter der er i live (OS) fratrukket de patienter der ikke har progredieret endnu (PFS). Frafald inkluderes ikke i analysen.

Den observerede data fra KN189 studiet har en median opfølgningstid på 10,5 måneder og i en range på 0,2 til 20,4 måneder. Ansøgers har i deres model ekstrapoleret overlevelses data til en tidshorisont på 2 år. Jævnfør KN189 studiet og SPC'et har ansøger antaget et maksimum på 35 serier kemoterapi svarende til 2 års behandling(10,11).

Cykluslængden for modellen er 1 uge. Data brugt i modellen kommer fra KN024 og KN189 som er indirekte sammenlignet med Buchers metode for at kompensere for at KN024 indeholdt data for pembrolizumab monoterapi og KN189 indeholdt data for pembrolizumab kombineret med kemoterapi(9,10).

Amgros' vurdering

Amgros vurderer at model-strukturen og -tilgangen er logisk. Modellen vurderes at være hensigtsmæssig for at vurdere meromkostningerne for pembrolizumab (Keytruda) sammenlignet med pembrolizumab monoterapi eller kemoterapi til behandling af patienter med NSCLC i 1. linjebehandling.

2.1.2 Analyseperspektiv

Analysen inkluderer lægemiddelomkostninger, hospitalsomkostninger, omkostninger til intravenøs infusion og behandlingskrævende bivirkninger. Tidshorisonten i analysen er fra første dosis og 12 måneder frem.

Amgros' vurdering

Analysens perspektiv er i tråd med Amgros' retningslinjer, Jf. Amgros metodevejledning for økonomisk analyse(12).

Amgros vurderer, at tidshorisonten er tilstrækkeligt lang til at opfange betydelige relevante forskelle mellem de sammenlignede interventioner i analysen for de angivne populationer. Ansøgers ekstrapolering viste at patienter ikke modtager behandling i mere end 1 år og derfor vurderer Amgros at en tidshorisont på 1 år er acceptabelt.

Amgros godtager analysens perspektiv og tidshorisont.

2.1.3 Omkostninger

Lægemiddelomkostninger

Ansøger har for pembrolizumab (Keytruda) anvendt doser fra SPC'et(11). Alle anvendte lægemiddelpriser er i SAIP. Ansøger antager at alle patienter modtager den fulde kemoterapi dosis frem til behandlingsophør. Denne tilgang kan potentielt overestimere omkostningerne da patienter der stopper behandling inden sygdomsprogression vil medføre færre omkostninger. Ansøger har ikke medtaget spild for hverken komparator eller interventionen. Ansøger har anvendt laveste pris pr. mg. på lægemidler hvor det har været muligt.

Tabel 2 viser de lægemiddelpriser, som anvendes i analysen.

Tabel 2: Anvendte lægemiddelpriser, SAIP (marts 2018).

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	Pris pr pakning [DKK]	Kilde
Pembrolizumab (Keytruda)	25 mg/ml, IV	4 ml.	████████	Amgros
Cisplatin	100 mg/ml, IV	100 ml.	██████	Amgros
Pemetrexed	500 mg, IV	1 hætteglas	████████	Amgros
Docetaxel	80 mg/4 ml	4 ml.	██████	Amgros

Til population P1 er det muligt at administrere pembrolizumab (Keytruda) med en dosis på 200 mg hver tredje uge i op til 24 måneder i kombination med cisplatin i en dosis på 75 mg/m² hver tredje uge i 4 serier og pemetrexed i en dosis af 500 mg/m² hver tredje uge i 4 serier efterfulgt af en vedligeholdelsesbehandling med pemetrexed. Komparator for P1 populationen er pembrolizumab monoterapi med en dosis på 200 mg hver tredje uge i op til 35 serier.

Population P2 modtager den aktive arm pembrolizumab (Keytruda), cisplatin, pemetrexed og docetaxel. P2 modtager samme dosis protokol som P1. Docetaxel gives først i progressionsstadiet af 75 mg/m² hver tredje uge. Pembrolizumab (Keytruda) som komparator gives kun i tilfælde af 2. linjebehandling medtages og indregnes derfor ikke i de gennemsnitlige lægemiddelomkostninger per patient per år. Det inkluderes dog i en følsomhedsanalyse.

I population P3 modtager patienten samme dosis og behandling som i P2 populationen.

Tabel 3,4 og 5 viser doseringen af lægemidlerne, som anvendes i ansøgers analyser og prisen per patient for hver population.

Tabel 3: Gennemsnitlig dosis og lægemiddelomkostninger per patient over år 1 for P1, fast dosis, DKK, SAIP.

Behandlingsregime P1	Styrke	Administrationer	I alt for 1 år
Pembrolizumab (Keytruda)	200 mg. IV	18,2	████████
Cisplatin	136,5 mg. IV	4	██
Pemetrexed	910 mg. IV	18,2	████████
Samlet for P1 intervention			████████
Komparator			
Pembrolizumab (Keytruda)	200 mg. IV	10,7	████████
Samlet for P1 Komparator			████████

Tabel 4: Gennemsnitlig dosis og lægemiddelomkostninger per patient over år 1 for P2, fast dosis, DKK.

Behandlingsregime P2	Styrke	Administrationer	I alt for 1 år
Pembrolizumab (Keytruda)	200 mg. IV	17,1	████████
Cisplatin	136,5 mg. IV	4	██
Pemetrexed	910 mg. IV	17,1	████████
Docetaxel (vedligehold) (efter progression, 2. linje)	136,5 mg. IV	9	████
Samlet for P2 intervention			████████

Komparator			
Cisplatin	136,5 mg. IV	4	■
Pemetrexed	910 mg. IV	11,8	■
Pembrolizumab (Keytruda) (efter progression, 2. linje)	200 mg. IV	9,1	■
Samlet for P2 Komparator			■

Tabel 5: Gennemsnitlig dosis og lægemiddelomkostninger per patient over år 1 for P3, fast dosis, DKK.

Behandlingsregime P3	Styrke	Administrationer	I alt for 1 år
Pembrolizumab (Keytruda)	200 mg. IV	11,8	■
Cisplatin	136,5 mg. IV	4	■
Pemetrexed	910 mg. IV	11,8	■
Samlet for P3 intervention			■
Komparator			
Cisplatin	136,5 mg. IV	4	■
Pemetrexed	910 mg. IV	9,5	■
Samlet for P3 Komparator			■

Hospitalsomkostninger

Ansøger har opdelt hospitalsomkostninger i intravenøs infusion og omkostninger til behandlingskrævende bivirkninger. Ansøger antager at opfølgning, monitorering og scanning er ens for komparator og intervention. Derfor er disse ikke inkluderet i beregningerne.

Omkostninger til intravenøse infusioner er opgjort efter en analyse på forskelle i ressourceforbrug baseret på behandling af brystkræft af Sørensen et al.(12). Det er herefter tilpasset i ansøgers model med baggrund i de respektive SPC'er vedrørende infusionstid. Derudover har ansøger indlagt tidsforbrug for sygeplejersker på 10 minutter hver gang 30 minutters infusionstid eller hydreringstid er forbrugt med baggrund i vurderinger fra sygeplejersker på en Onkologisk afdeling.

Bivirkningerne er indskrænket til de bivirkninger der kræver behandling og som viser sig i mere end 5 % af patienterne med en sværhedsgrad på Grade ≥ 3 . Data på frekvensen af disse bivirkninger er fra studierne KN189 og KN024(10,11). Bivirkningerne er derudover udvalgt ud fra kriterierne at de skal være behandlingskrævende og skal forekomme med en forskel i frekvens over 2 % i forhold til komparator.

Patientomkostninger

Patientomkostningerne er afgrænset til den del af behandlingen der vedrører intravenøs infusion. Derfor er omkostninger til monitorering og yderligere behandling ikke inkluderet i ansøgers analyse, da ansøger antager at intervention og komparator har ens omkostninger på disse områder.

Amgros' vurdering

Amgros finder ansøgers tilgang og modelkonstruktion rimelig. Modellen er relativ simpel og antager at interventionen og komparator har mange identiske omkostninger som derfor ikke medtages. Amgros accepterer disse antagelser.

Modellen er primært drevet af lægemiddelomkostningerne. Ansøger argumenterer at en konservativ tilgang er valgt i deres hovedanalyse, der tager udgangspunkt i ekstrapolering af Kaplan-Meier data fra de tilgængelige studier KN189 og KN024(10,11). Ansøger har hverken inkluderet spild eller eventuelle dosisjusteringer af patienter. Ansøger har valgt at antage at alle patienter modtager fuld dosis indtil sygdomsprogression som kan føre til overestimering af omkostningerne.

Amgros mener at ansøgers valg af komparator samt beregninger af lægemiddelomkostninger er rimelige og indenfor protokollens rammer(7). Doseringen af lægemidlerne er i tråd med lægemidlernes SPC'er, men da dansk klinisk praksis er at anvende pembrolizumab (Keytruda) i en vægtbaseret dosis, udarbejder Amgros egen hovedanalyse hvor dosis er vægtbaseret.

Amgros accepterer den valgte tilgang for omkostningerne i analysen. Amgros vælger dog at anvende vægtbaseret dosis i egen hovedanalyse da dette er dansk praksis.(13,14).

2.2 Følsomhedsanalyser

Ansøger har udarbejdet følsomhedsanalyser for hver population i tillæg til hovedanalysen.

Der er udarbejdet de følgende fem følsomhedsanalyser for alle tre populationer:

- Den gennemsnitlige tid til PFS baseret på restricted mean survival time (RMST) i stedet for ekstrapolering med en opfølgningstid på 9 måneder
- Omkostninger til hospitalsydelser i progredieret sygdomsstadie
- Markedsoptag
- Budgetkonsekvenser ved RMST i stedet for ekstrapolering
- Lægemiddelomkostninger til 2. linjebehandling

Amgros' vurdering

Ansøger har indsendt en række følsomhedsanalyser. Analysen der inkluderer 2. linjebehandling findes relevant, da der formentlig vil være en reduktion af omkostninger forbundet med pembrolizumab (Keytruda) i 2. linjebehandling ved anbefaling af pembrolizumab (Keytruda) som 1. linjebehandling.

Amgros vælger ikke at præsentere resultaterne af ansøgers følsomhedsanalyser, da de er baseret på fast dosis af pembrolizumab (Keytruda), og dette ikke er i overensstemmelse med dansk klinisk praksis.

3 RESULTATER

3.1 Ansøgers hovedanalyse

3.1.1 Population 1

Ansøgers hovedanalyse resulterer i gennemsnitlige meromkostninger per patient for pembrolizumab (Keytruda) på ca. [REDACTED] sammenlignet med komparator. Resultatet er præsenteret i tabel 12.

Tabel 12: Samlede omkostninger for en gennemsnitspatient i P1, DKK (SAIP).

Enhedsomkostning i P1	Pembrolizumab, pemetrexed og cisplatin	Pembrolizumab monoterapi	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalsomkostninger	38.085	13.695	24.390
Omkostninger for patienten og pårørende	12.794	5.071	7.724
Samlede omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

3.1.2 Population 2

Ansøgers hovedanalyse resulterer i gennemsnitlige omkostninger per patient for pembrolizumab (Keytruda) på ca. [REDACTED] sammenlignet med komparator. Resultatet er præsenteret i tabel 13.

Tabel 13: Samlede omkostninger for en gennemsnitspatient i P2, DKK (SAIP).

Enhedsomkostning i P2	Pembrolizumab, pemetrexed og cisplatin	Pemetrexed og cisplatin	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalsomkostninger	32.010	21.353	10.657
Omkostninger for patienten og pårørende	12.238	8.481	3.758
Samlede omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

3.1.3 Population 3

Ansøgers hovedanalyse resulterer i gennemsnitlige meromkostninger per patient for pembrolizumab (Keytruda) på ca. [REDACTED] sammenlignet med komparator. Resultatet er præsenteret i tabel 14.

Tabel 14: Samlede omkostninger for en gennemsnitspatient i P3, DKK (SAIP).

Enhedsomkostning i P3	Pembrolizumab, pemetrexed og cisplatin	Pemetrexed og cisplatin	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	████████	████████	████████
Hospitalsomkostninger	25.142	18.921	6.221
Omkostninger for patienten og pårørende	9.539	7.555	1.984
Samlede omkostninger	████████	████████	████████

3.2 Amgros' hovedanalyse

Baseret på Amgros' kritiske vurdering af den tilsendte model, har Amgros udarbejdet sin egen hovedanalyse.

Amgros har bedt regionerne udpege klinikere med ekspertise indenfor NSCLC, og bedt de valgte klinikere om at validere ansøgers grundlæggende antagelser og estimater. Regionerne udpegede to klinikere, der svarede på spørgsmål angående ansøgers antagelser og estimater. På baggrund af deres svar har Amgros justeret nedenstående:

- Amgros anvender vægtbaseret dosis på pembrolizumab (Keytruda)

3.2.1 Population 1

Amgros' hovedanalyse for P1 resulterer i gennemsnitlige meromkostninger per patient for pembrolizumab (Keytruda) på ca. ██████████ sammenlignet med komparator, se tabel 16.

Hvis analysen udføres på baggrund af AIP, bliver de inkrementelle omkostninger ca. 620.000 DKK for P1.

Tabel 16: Samlede omkostninger for en gennemsnitspatient i P1, vægtbaseret dosis, DKK (SAIP).

Enhedsomkostning i P1	Pembrolizumab, pemetrexed og cisplatin	Pembrolizumab monoterapi	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	████████	████████	████████
Hospitalsomkostninger	38.085	13.695	24.390
Omkostninger for patienten og pårørende	12.794	5.071	7.724
Samlede omkostninger	████████	████████	████████

3.2.2 Population 2

Amgros' hovedanalyse for P2 resulterer i gennemsnitlige meromkostninger per patient for pembrolizumab (Keytruda) på ca. ██████████ sammenlignet med komparator, se tabel 17.

Hvis analysen udføres på baggrund af AIP, bliver de inkrementelle omkostninger ca. 730.000 DKK for P2.

Tabel 17: Samlede omkostninger for en gennemsnitspatient i P2, vægtbaseret dosis, DKK (SAIP).

Enhedsomkostning i P2	Pembrolizumab, pemetrexed og cisplatin	Pemetrexed og cisplatin	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	██████	██████	██████
Hospitalsomkostninger	32.010	21.353	10.657
Omkostninger for patienten og pårørende	12.238	8.481	3.758
Samlede omkostninger	██████	██████	██████

3.2.3 Population 3

Amgros' hovedanalyse for P3 resulterer i gennemsnitlige meromkostninger per patient for pembrolizumab (Keytruda) på ca. ██████ sammenlignet med komparator, se tabel 18.

Hvis analysen udføres på baggrund af AIP, bliver de inkrementelle omkostninger ca. 470.000 DKK for P3.

Tabel 18: Samlede omkostninger for en gennemsnitspatient i P3, vægtbaseret dosis, DKK (SAIP).

Enhedsomkostning i P3	Pembrolizumab, pemetrexed og cisplatin	Pemetrexed og cisplatin	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	██████	██████	██████
Hospitalsomkostninger	25.142	18.921	6.221
Omkostninger for patienten og pårørende	9.539	7.555	1.984
Samlede omkostninger	██████	██████	██████

3.2.3 Amgros' følsomhedsanalyser

Amgros har udført en følsomhedsanalyse der undersøger effekten af at inkludere omkostninger til 2. linjebehandling for P2.

Da der ikke er en merværdi for 2. linjebehandling for populationen P2, kan Amgros ikke vurdere om forholdet mellem klinisk merværdi og meromkostninger er rimeligt.

Derudover er der store usikkerheder forbundet med følgende parametre.

- Behandlingslængde for 2. linjebehandling, særligt for docetaxel
- Andel af patienter der fortsætter til 2. linjebehandling. Mellem 50% og 100 % af 1. linje patienter er vurderet til at fortsætte til 2. linjebehandling af kliniske eksperter
- Andel af patienter der bliver behandlet med docetaxel. Dette er vurderet til at være den primære 2. linjebehandling, dog kan der være risiko for patienter bliver behandlet med andet kemoterapi som paclitaxel. Dog er prisen meget lig docetaxel
- Antal patienter der reelt vil modtage behandling med pembrolizumab i forhold til deres performance status. Patienter med performance status ≥ 2 vil sandsynligvis ikke modtage behandling med pembrolizumab (Keytruda) i 1. linjebehandling. Da denne behandling er særlig hård for patienter, vil visse patienter ikke være i stand til at modtage behandlingen

- Ansøger antager at tiden patienter tilbringer i 2. linjebehandling svarer til forskellen mellem PFS og OS tiden. Denne antagelse har Amgros anvendt, men mener dog at den er behæftet med en vis usikkerhed

De kliniske eksperter vurderede at enten kemoterapi eller pembrolizumab kunne blive seponeret løbende i 1. linjebehandling og man ville fortsætte med en af de to muligheder hvis patienten viste stærk påvirkning. Dette er der ikke taget højde for i analysen. Dette ville dog sænke meromkostningerne yderligere. Derudover er der blevet taget et gennemsnit af klinikers estimer på andelen af patienter i der går videre til 2. linjebehandling. Det vurderes på baggrund heraf at ca. 90 % af patienterne vil fortsætte til 2. linjebehandling.

Behandlingslængderne er beskrevet i tabel 18. Disse behandlingslængder beror på ansøgers ekstrapolering af studiedata. Disse behandlingslængder er også anvendt i hovedanalysen.

Tabel 18: Behandlingslængder i måneder for begge linjer i anbefalet og ikke anbefalet scenarie. Måneder.

Lægemiddel	Behandlingslængde ved anbefaling	Behandlingslængde ved afvisning
Pembrolizumab (Keytruda)	11,81	6,26
Cisplatin	3	3
Pemetrexed	11,81	8,12
Docetaxel (2. linjebehandling)	6,18	-

Tabel 19 viser meromkostninger for hver linje behandling i population P2. Justeret for 90 % af patienter går videre til 2. linjebehandling.

Tabel 19: Meromkostninger for begge linjer i anbefalet og ikke anbefalet scenarie. SAIP, DKK

Lægemiddel	Meromkostning ved anbefaling	Meromkostning ved ikke anbefaling	Inkrementelle omkostninger
1. linjebehandling	██████	██████	██████
2. linjebehandling	██████	██████	██████
Samlede omkostninger	██████	██████	██████

4 BUDGETKONSEKVENSER

Budgetkonsekvenserne tager udgangspunkt i en antagelse om at pembrolizumab (Keytruda) vil blive anbefalet som standardbehandling. Man ser derfor to scenarier:

- Pembrolizumab (Keytruda) bliver anbefalet som standardbehandling af Medicinrådet til indikationen, som denne analyse omhandler
- Pembrolizumab (Keytruda) bliver ikke anbefalet som standardbehandling af Medicinrådet

Budgetkonsekvenserne bliver differentieret mellem budgetkonsekvenserne i de to scenarier.

4.1 Ansøgers estimater

4.1.1 Patientpopulation og markedsandel

Ansøgers model estimerer antallet af patienter, som kvalificerer til behandling med pembrolizumab (Keytruda) ud fra Dansk Lunge Cancer Register årsrapport fra 2016(5). Antallet af patienter der opfylder kriterierne for NSCLC (stadie IV) indikationen med ikke-planocellulær histologi er 669 patienter. Fordelingen af patienter op de tre populationer er baseret på data fra KN189 studiet(11). P1 indeholder derfor 207 patienter, P2 indeholder 209 patienter og P3 indeholder 215 patienter. Af de 669 patienter antages det at 39 patienter ikke kan PD-L1 testes(11). Ansøger antager at markedsandelen vil være 100 % hvis pembrolizumab (Keytruda) anbefales som standardbehandling.

Amgros' vurdering

Amgros vurderer, at ansøgers estimater af patientantal og markedsandel virker rimelige.

4.1.2 Estimat af budgetkonsekvenser

Ansøger har inkluderet de samme omkostninger i budgetkonsekvensanalysen, som der er inkluderet i omkostningsanalysen med undtagelse af patientomkostninger.

Med de indlagte antagelser estimerer ansøger, at anvendelse af pembrolizumab (Keytruda) vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [redacted] per år for P1, ca. [redacted] per år for P2 og ca. [redacted] per år for P3, se tabel 20.

Ansøgers estimat af budgetkonsekvenserne ved anbefaling af pembrolizumab (Keytruda) for en tidshorisont på 1 år til de tre patientpopulationer er præsenteret i tabel 20.

Tabel 20: Ansøgers estimat af budgetkonsekvenserne for alle tre patientpopulationer ved anbefaling, SAIP, år 1, mio. DKK.

Population	Budgetkonsekvenser i mio. DKK
P1	[redacted]
P2	[redacted]
P3	[redacted]

Det estimerede antal patienter per år i de samlede populationer illustreres i tabel 21, 22 og 23.

Tabel 21: Ansøgers estimat af antal patienter per år for P1, År 1.

Anbefales som standardbehandling		Anbefales IKKE som standardbehandling	
Pembrolizumab, pemetrexed og cisplatin	207	Pembrolizumab, pemetrexed og cisplatin	0
Pembrolizumab monoterapi	0	Pembrolizumab monoterapi	207

Tabel 22: Ansøgers estimat af antal patienter per år for P2, År 1.

Anbefales som standardbehandling		Anbefales IKKE som standardbehandling	
Pembrolizumab, pemetrexed og cisplatin	209	Pembrolizumab, pemetrexed og cisplatin	0
Pemetrexed og cisplatin	0	Pemetrexed og cisplatin	209

Tabel 23: Ansøgers estimat af antal patienter per år for P3, År 1.

Anbefales som standardbehandling		Anbefales IKKE som standardbehandling	
Pembrolizumab, pemetrexed og cisplatin	215	Pembrolizumab, pemetrexed og cisplatin	0
Pemetrexed og cisplatin	0	Pemetrexed og cisplatin	215

Amgros' vurdering

Amgros vurderer, at omkostningerne til lægemidler er overestimeret, da dansk klinisk praksis er vægtbaseret dosis.

Amgros udarbejder egen budgetkonsekvensanalyse, hvor dosis er vægtbaseret som i Amgros hovedanalysen. Amgros accepterer estimaterne af fordelingen af patienter ved anbefaling af pembrolizumab (Keytruda). Amgros har dog senere fået et estimat af fagudvalget på 349 patienter per population som anvendes i Amgros' hovedanalyse.

4.2 Amgros' estimater af budgetkonsekvenser

I budgetkonsekvensanalysen anvendes Amgros' estimater for meromkostningsanalysen og ansøgers antagelser for budgetkonsekvensanalysen.

Amgros har dog under behandlingen af denne ansøgning andre estimater på patientpopulationen som er blevet understøttet af fagudvalget for lungekræft. Det andet estimat er på 349 patienter per population.

Derudover er der blevet udført følsomhedsanalyser for P2 subpopulationen i henhold til inklusionen af 2. linjebehandling i analysen samt en følsomhedsanalyse på ansøgers patientpopulationsestimat.

Med de indlagte antagelser estimerer Amgros, at anvendelse af pembrolizumab (Keytruda) vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [redacted] for P1, ca. [redacted] for P2 og ca. [redacted] for P3, se tabel 27.

Hvis analysen udføres med AIP bliver budgetkonsekvenser ca. 214 mio. DKK for P1, ca. 252 mio. DKK for P2 og ca. 164 mio. DKK for P3.

Tabel 27: Amgros' estimat af budgetkonsekvenserne for alle tre patientpopulationer ved anbefaling, SAIP, år 1, mio. DKK.

Population	Budgetkonsekvenser (349 patienter per population)
P1	[redacted]
P2	[redacted]
P3	[redacted]

4.2.1 Amgros' følsomhedsanalyser

Amgros foretager en følsomhedsanalyse på patientpopulationen P2 da vi mener at det er særlig interessant for budgetkonsekvenserne om 2. linjebehandling inkluderes i beregningerne.

I analysen er der antaget at 349 patienter behandles i 1. linjebehandling. Derudover antages det at 90 % af patienterne fortsætter til 2. linjebehandling baseret på estimat fra dansk klinisk ekspert. Det vil sige 314 patienter behandles i 2. linjebehandling. Budgetkonsekvenserne er beregnet for hver linje og efterfølgende fratrukket hinanden. De er præsenteret i tabel 28.

Der er blevet lavet en antagelse om 95 % markedsoptag, som er lignende ansøgers antagelser.

Tabel 28: Budgetkonsekvenser for pembrolizumab P2, 1.- og 2. linjebehandling. mio., DKK, SAIP

Linje	Anbefales	Anbefales ikke	Difference/Resultat
1. linje	■	■	■
2. linje	■	■	■
Samlet	■	■	■

Justeret for markedsoptag på 95% og 90 % af patienter går videre til 2. linjebehandling.

Forholdet mellem budgetkonsekvenserne og andelen af patienter der videregår til 2. linjebehandling er invers. Det betyder at jo færre patienter der bliver behandlet i 2. linje, jo højere er budgetkonsekvenserne. Dette er af vigtig betydning da der ikke forefindes data på denne andel af patienter. Det laveste estimat Amgros modtag fra en dansk klinisk ekspert var på 50 %. Altså 50 % af patienter forsætter til 2. linjebehandling.

5 DISKUSSION

De tre afgørende faktorer for meromkostningerne af pembrolizumab (Keytruda) ved behandling af NSCLC er fremskrivningen af overlevelse ud over studietiden, behandlingstid og dermed lægemiddelomkostninger for pembrolizumab (Keytruda), samt omkostningerne forbundet med behandling af pembrolizumab efter sygdomsprogression. Disse tre faktorer driver primært modellen og dermed meromkostningerne for behandling med pembrolizumab (Keytruda). Beregninger er foretaget på SAIP-priser og viser pembrolizumab (Keytruda) er forbundet med betydelige meromkostninger.

Hospitalsomkostninger, tværsektorielle omkostninger og patientomkostninger har alle relativ lille betydning for resultatet.

Den anvendte model har visse begrænsninger men viser overordnet et retvisende billede af virkeligheden.

Den anbefalede dosis for pembrolizumab (Keytruda) adskiller sig fra dansk klinisk praksis, hvor en vægtbaseret dosis anvendes. Forskellen mellem en fast dosis og en vægtbaseret dosis har indflydelse på meromkostningerne.

Ansøger har indsendt en analyse af meget afgrænset omfang, hvor kun lægemiddelomkostninger og omkostninger til IV-infusion er inkluderet. Det er valgt ud fra en antagelse om at andre parametre vil være identisk for pembrolizumab (Keytruda) og komparator. Da analysen er afgrænset, har lægemiddelpris og behandlingstid altså overvejende betydning for meromkostningerne.

6 REFERENCER

1. Medicinrådets fagudvalg vedrørende lungekræft. No Title [Internet]. 2018 [cited 2018 Dec 18]. Available from: <https://medicinraadet.dk/media/10070/medicinraadets-protokol-for-vurdering-af-klinisk-mervaerdi-for-pembrolizumab-i-kombination-med-kemoterapi-til-behandling-af-ikke-planocellulaer-ikke-smaacellet-lungekraeft-10.pdf>
2. Kræftens Bekæmpelse - Digital redaktør Ida Nymand Ammundsen og seniorstatistiker Gerda Engholm. De hyppigste kræftformer [Internet]. 2018 [cited 2018 Dec 18]. Available from: <https://www.cancer.dk/hjaelp-viden/fakta-om-kraeft/kraeft-i-tal/de-hyppigste-kraeftformer/>
3. NORDCAN A of the NCR-. Kræftstatistik: Nøgletal og figurer. Danmark - Lunge (inkl. luftrør). 2014;4–5.
4. Novello S, Barlesi F, Califano R, Cufer T, Ekman S, Levra MG, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol* [Internet]. 2016 Sep [cited 2018 Dec 18];27(suppl_5):v1–27. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27664245>
5. Dansk Lunge Cancer Gruppe & Dansk Lunge Cancer Register. Årsrapport 2016 [Internet]. 2016 [cited 2018 Dec 18]. Available from: www.lungecancer.dk
6. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS). Baggrundsnotat for medicinsk behandling af ikke-småcellet lungecancer (NSCLC) i stadium IV [Internet]. 2015 [cited 2018 Dec 18]. Available from: www.rads.dk
7. Medicinrådets fagudvalg vedrørende lungekræft. Medicinrådets protokol for vurdering af klinisk merværdi for pembrolizumab i kombination med kemoterapi til behandling af ikke- planocellulær ikke-småcellet lungekræft.
8. Dansk Onkologisk Lungecancer Gruppe (DOLG). Referenceprogram 2017. Kapitel 4 - NSCLC stadie IV [Internet]. 2018 [cited 2018 Dec 18]. Available from: <http://www.dolg.dk/dokumenter/referenceprogram/referenceprogram-kap4.pdf>
9. Medicinrådets fagudvalg vedrørende lungekræft. Medicinrådets protokol for vurdering af klinisk merværdi for pembrolizumab i kombination med kemoterapi til behandling af ikke-planocellulær ikke-småcellet lungekræft [Internet]. 2018 [cited 2018 Dec 18]. Available from: <https://medicinraadet.dk/media/10070/medicinraadets-protokol-for-vurdering-af-klinisk-mervaerdi-for-pembrolizumab-i-kombination-med-kemoterapi-til-behandling-af-ikke-planocellulaer-ikke-smaacellet-lungekraeft-10.pdf>
10. Martin Reck, M.D., Ph.D., Delvys Rodríguez-Abreu MD, Andrew G. Robinson, M.D., Rina Hui, M.B., B.S., Ph.D., Tibor Csőszi, M.D., Andrea Fülöp, M.D., Maya Gottfried, M.D., Nir Peled, M.D. PD, Ali Tafreshi, M.D., Sinead Cuffe, M.D., Mary O'Brien, M.D., Suman Rao, M.D., Katsuyuki Hotta, M.D., Ph.D., Melanie A. Leiby, Ph.D., Gregory M. Lubiniecki, M.D., Yue Shentu, Ph.D., Reshma Rangwala, M.D., Ph.D., and Julie R. Brahmer, M.D. for the K-024 I. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1–Positive Non–Small-Cell Lung Cancer Martin. *N Engl J Med*. 2016;56(8):1439–44.
11. L. Gandhi, D. Rodríguez-Abreu, S. Gadgeel, E. Esteban EF, F. De Angelis, M. Domine, P. Clingan, M.J. Hochmair, S.F. Powell, S.Y.-S. Cheng, H.G. Bischoff, N. Peled, F. Grossi, R.R. Jennens, M. Reck, R. Hui, E.B. Garon, M. Boyer, B. Rubio-Viqueira, S. Novello, T. Kurata, J.E. Gray, J. Vida, Z. Wei, J. Yang, H. Raf for the K-189 I. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2018;NEJMoa1810865. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1810865>
12. Sørensen J. Analyse af forskelle i ressourceforbrug og omkostninger ved intravenøs og subkutan administration af MabThera til behandling af lymfeknudekræft Jan Sørensen. *Hosp (Lond 1886)* [Internet]. 2014;(978). Available from: http://www.sdu.dk/-/media/files/om_sdu/centre/cast/pdf_filer/mabtherarapport_januar2014+final.pdf
13. DOLG. Klinisk Retningslinje | Kræft DLCC [Internet]. [cited 2019 Jan 23]. Available from: www.dmccg.dk/kliniske-retningslinjer
14. Werner Hansen Dorte Nielsen Knut Borch-Johnsen Jan Maxwell Nørgaard Leif Vestergaard Petersen Doris Hovgaard Niels Lauge Johannesen Per Jørgensen Peter Sørensen S, Brixen Morten Noreng Niels Henrik Holländer Søren Brostrøm K. 24. møde i Koordineringsrådet for ibrugtagning af sygehusmedicin (KRIS) [Internet]. 2017 [cited 2019 Jan 23]. Available from: <https://www.regioner.dk/media/4875/kris-referat-20042017-til-offentliggørelse.pdf>

Medicinrådet
Jane Skov

København, den 5. februar 2019

Kære Jane Skov

Høringssvar fra MSD Danmark vedrørende vurdering af den klinisk merværdi af pembrolizumab i kombination med kemoterapi til behandling af 1L ikke - planocellulær ikke - småcellet lungekræft

MSD Danmark takker for muligheden for at komme med bemærkninger til Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi af pembrolizumab i kombination med kemoterapi til behandling af 1L ikke - planocellulær ikke - småcellet lungekræft. Denne vurdering vedrører en patientgruppe, hvor en del af patienterne i dag ikke når at modtage 2L behandling, fordi deres almen tilstand er for dårlig til yderligere behandling efter 1L behandling. En hurtig adgang for 1L patienter til behandling med pembrolizumab i kombination med kemoterapi har derfor højeste prioritet for MSD Danmark og derfor har vi ikke set anledning til, at der skal ændres i kategoriseringerne af den kliniske merværdi.

Vi mener, at vurderingerne afspejler metodebeskrivelsen, men at udvalgte effektmål i protokollen er medvirkende til at undervurdere den kliniske merværdi af pembrolizumab i kombination med kemoterapi, særligt for populationen med PD-L1 <1%. For denne population vurderer Medicinrådet og fagudvalget, at pembrolizumab i kombination med kemoterapi har en vigtig klinisk merværdi vurderet på det kritiske effektmål OS. Fagudvalget fremhæver, at der ikke er en negativ merværdi på "alvorlige bivirkninger" men, vurderer pembrolizumab i kombination med kemoterapi til at have en negative klinisk merværdi på effektmålet "behandlingsophør grundet bivirkninger".

MSD mener, at "behandlingsophør grundet bivirkninger" er et relevant effektmål. Det bør dog overvejes, hvordan det måles, idet det ikke afspejler den sande merværdi kun at måle på "ophør". Vi mener, at det også er værdifuldt, at patienterne kan gennemføre behandlingen. Patienter behandlet med pembrolizumab-kemoterapi havde ved data cut-off næsten dobbelt så stor chance for fortsat at være i behandling sammenlignet med patienter behandlet med nuværende dansk standardbehandling (33,8% vs. 17,8%). Når "behandlingsophør" vælges som effektmål til vurdering af klinisk merværdi, så bør andelen af patienter, der bliver på behandlingen indgå med lige så stor vægt.

Vi bemærker endvidere, at Medicinrådet har vedtaget en ny praksis, hvor den sundhedsøkonomiske analyse baseres på fremskrivning af forløbsdata ud over opfølgningstid i studier. Sammenlignet med foregående Medicinråds vurdering af pembrolizumab som standardbehandling medfører dette en væsentlig omkostningsstigning, som udelukkende skyldes metodeændring. Særligt for populationen med PD-L1 <1% øges inkrementelle omkostninger fra 330.000 til 472.000 pr patient ved den nye metode og beregnet på AIP-priser før rabat. MSD mener, at det er u hensigtsmæssigt, hvis Medicinrådet utilsigtet kommer til at afvise ny livredende behandling, som i de første to år af rådets virke ville være blevet anbefalet som standard behandling til danske patienter.

Med venlig hilsen

Simon Leth
Chef for sundhedsøkonomi

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

Om Medicinrådet

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

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

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

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

Om vurderingen af klinisk merværdi

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

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

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

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	30.01.2019
Ikrafttrædelsesdato	30.01.2019
Dokumentnummer	39530
Versionsnummer	1.0

© Medicinrådet, 2019. Publikationen kan frit refereres med tydelig kildeangivelse.

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

www.medicinraadet.dk

Sprog: dansk

Format: pdf

Udgivet af Medicinrådet, 30.01.2019

Indhold

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

1 Lægemiddelinformationer

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

2 Medicinrådets konklusion vedrørende klinisk merværdi

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

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

Medicinrådet kategoriserer lægemidlers kliniske merværdi i en af følgende kategorier:

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

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

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

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

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

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

3 Forkortelser

ALK:	Anaplastisk lymfom kinase
ARR:	Absolut risikoreduktion
AUC:	<i>Area under curve</i>
CI:	Konfidensinterval
DOLG:	Dansk Onkologisk Lungecancer Gruppe
EGFR:	Epidermal vækstfaktorreceptor (<i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>)
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EORTC	
QLQ-C30:	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-life Questionnaire Core 30</i>
EPAR:	European public assessment report
GRADE:	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation System</i>
HR:	<i>Hazard Ratio</i>
ITT:	<i>Intention to treat</i>
LL:	Nedre konfidensgrænse (<i>Lower confidence limit</i>)
NSCLC:	Ikke-småcellet lungekræft (<i>Non small-cell lung cancer</i>)
OR:	Odds ratio
ORR:	Objektiv responsrate / <i>overall response rate</i>
OS:	Overlevelse (<i>Overall survival</i>)
PD-1:	<i>Programmed Death-1</i>
PD-L1:	<i>Programmed Death-Ligand 1</i>
PFS:	<i>Progression-Free Survival</i>
TKI:	Tyrosinkinasehæmmer (<i>tyrosine kinase inhibitor</i>)
UL:	Øvre konfidensgrænse (<i>Upper confidence limit</i>)

4 Formål

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

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

5 Baggrund

Ikke-planocellulær NSCLC

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

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

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

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

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

Nuværende behandling

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

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

Tabel 1. Dansk standardbehandling

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

Anvendelse af det nye lægemiddel

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

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

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

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

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

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

6 Metode

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

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

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

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

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

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

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

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

7 Litteratursøgning

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

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

Tabel 2. Publikationer inkluderet i analysen af den kliniske merværdi

Reference	Klinisk forsøg	Direkte sammenligning mellem
Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. Gandhi L et al. 2018. N Engl J Med. [7]	KEYNOTE-189	Pembrolizumab i kombination med platinbaseret kemoterapi og platinbaseret kemoterapi
Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study. Langer CJ et al. 2016. Lancet Oncol. [8]	KEYNOTE-021G	Pembrolizumab i kombination med platinbaseret kemoterapi og platinbaseret kemoterapi
Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1 positive Non-Small-Cell Lung Cancer. Reck M et al. 2016. N Engl J Med. [9]	KEYNOTE-024	Pembrolizumab monoterapi og platinbaseret kemoterapi

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

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

8 Databehandling

Indirekte og direkte sammenligninger

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

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

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

Tidshorisont

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

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

Vurdering af datagrundlag

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

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

9 Klinisk merværdi

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

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

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

9.1.1 Gennemgang af studier

Karakteristika

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

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

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

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

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

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

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

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

Populationer

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

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

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

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

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

9.1.2 Resultater og vurdering

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

Overlevelse (kritisk)

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

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

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

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

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

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

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

Behandlingsophør grundet bivirkninger (kritisk)

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

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

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

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

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

Der er ikke indleveret relative forskelle på dette effektmål

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

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

Progressionsfri overlevelse (vigtig)

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

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

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

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

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

Bivirkninger grad 3-5 (vigtig)

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

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

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

Der er ikke indleveret relative forskelle på dette effektmål.

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

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

Livskvalitet (vigtig)

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

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

Objektiv responsrate (vigtig)

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

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

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

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

9.1.3 Evidensens kvalitet

Data for de øvrige GRADE-kriterier er ikke vurderet systematisk. Det skyldes, at der er tale om en naiv samstilling af data fra to forskellige studier. Derfor er evidensen iht. GRADE som udgangspunkt af lav kvalitet. Der er som minimum basis for at nedgradere til meget lav kvalitet på grund af indirectness.

Da fagudvalget derudover ikke har mulighed for at kategorisere merværdien ved de enkelte effektmål grundet manglende evidens, kan den samlede evidenskvalitet ikke defineres.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

9.2.1 Gennemgang af studier

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

9.2.2 Resultater og vurdering

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

Overlevelse (kritisk)

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

Table 5. Vurdering af klinisk merværdi: Overlevelse

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

LL: nedre konfidensgrænse

UL: øvre konfidensgrænse

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

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

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

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

Behandlingsophør grundet bivirkninger (kritisk)

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

Tabel 6. Vurdering af klinisk merværdi: Behandlingsophør grundet bivirkninger

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

LL: nedre konfidensgrænse

UL: øvre konfidensgrænse

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

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

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

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

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

Progressionsfri overlevelse (vigtig)

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

Tabel 7. Vurdering af klinisk merværdi: Progressionsfri overlevelse

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

LL: nedre konfidensgrænse

UL: øvre konfidensgrænse

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

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

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

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

Bivirkninger grad 3-5 (vigtig)

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

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

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

LL: nedre konfidensgrænse

UL: øvre konfidensgrænse

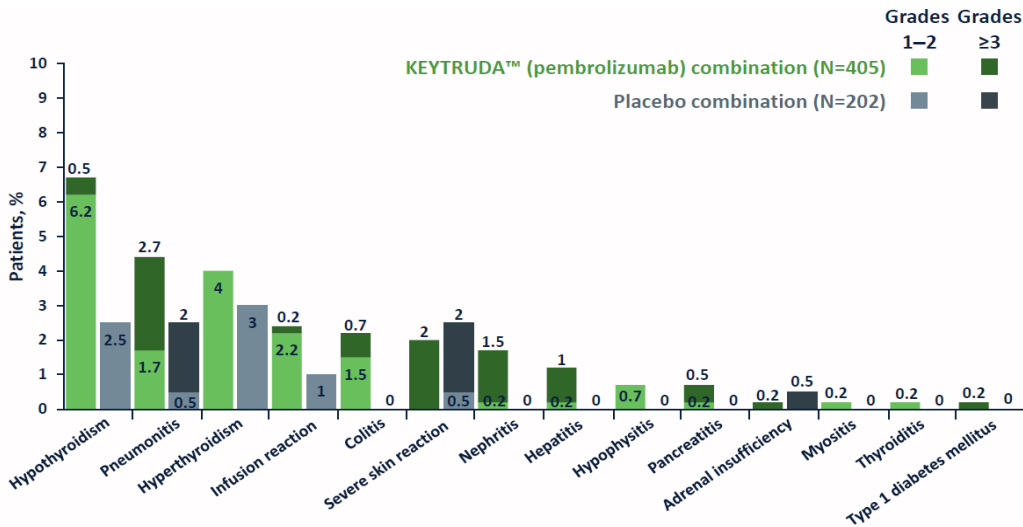
Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering

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

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

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

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



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

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

Livskvalitet (vigtig)

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

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

Objektiv responsrate (vigtig)

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

Tablet 9. Vurdering af klinisk merværdi: Objektiv responsrate

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

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

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

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

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

Der er ikke angivet en relativ effektforskel.

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

9.2.3 Evidensens kvalitet

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

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

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

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

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

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

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

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

9.3 Konklusion for patienter med PD-L1 < 1 %

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

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

9.3.1 Gennemgang af studier

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

9.3.2 Resultater og vurdering

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

Overlevelse (kritisk)

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

Tabel 11. Vurdering af klinisk merværdi: Overlevelse

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

LL: nedre konfidensgrænse

UL: øvre konfidensgrænse

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

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

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

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

Behandlingsophør grundet bivirkninger (kritisk)

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

Tablet 12. Vurdering af klinisk merværdi: Behandlingsophør grundet bivirkninger

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

LL: nedre konfidensgrænse

UL: øvre konfidensgrænse

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

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

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

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

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

Progressionsfri overlevelse (vigtig)

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

Tabel 13. Vurdering af klinisk merværdi: Progressionsfri overlevelse

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

LL: nedre konfidensgrænse

UL: øvre konfidensgrænse

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

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

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

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

Bivirkninger grad 3-5 (vigtig)

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

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

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

LL: nedre konfidensgrænse

UL: øvre konfidensgrænse

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

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

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

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

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

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

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

Livskvalitet (vigtig)

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

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

Objektiv responsrate (vigtig)

For dette effektmål er data indsendt fra KEYNOTE-189.

Tabel 15. Vurdering af klinisk merværdi: Objektiv responsrate

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

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

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

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

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

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

Der er ikke angivet en relativ forskel.

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

9.3.3 Evidensens kvalitet

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

9.3.4 Konklusion for patienter med PD-L1 < 1 %

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

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

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

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

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

10 Andre overvejelser

I protokollen ønskede fagudvalget supplerende data med følgende begrundelse:

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

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

Spørgsmålet kan ikke besvares på dette grundlag.

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

11 Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

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

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

12 Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

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

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

13 Relation til eksisterende behandlingsvejledning

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

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

14 Referencer

1. Kræftens Bekæmpelse. De hyppigste kræftformer [internet]. 2018. Tilgængelig fra: <https://www.cancer.dk/hjaelp-viden/fakta-om-kræft/kraeft-i-tal/de-hyppigste-kræftformer/>
2. NORDCAN - Association of the Nordic Cancer Registries. Kræftstatistik: Nøgletal og figurer. Danmark - Lunge (inkl. luftrør) [internet]. 2017. s. 2. Tilgængelig fra: <http://www-dep.iarc.fr/NORDCAN/DK/StatsFact.asp?cancer=180&country=208>
3. Novello S, Barlesi F, Califano R, Cufer T, Ekman S, Levra MG, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2016;27(July):V1–27.
4. American Joint Committee On Cancer. Lung Cancer Staging. *Am Jt Comm Lung Cancer Staging.* 2009;1–2.
5. Dansk Lunge Cancer Gruppe & Dansk Lunge Cancer Register. Årsrapport. Copenhagen; 2016.
6. Dansk Onkologisk Lungecancer Gruppe (DOLG). Referenceprogram 2017. Kapitel 4 - NSCLC stadie IV [internet]. 2018. Tilgængelig fra: <http://www.dolg.dk/dokumenter/referenceprogram/referenceprogram-kap4.pdf>
7. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018;NEJMoa1801005.
8. Langer CJ, Gadgeel SM, Borghaei H, Papadimitrakopoulou VA, Patnaik A, Powell SF, et al. Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study. *Lancet Oncol.* 2016;17(11):1497–508.
9. Martin Reck, M.D., Ph.D., Delvys Rodríguez-Abreu, M.D., Andrew G. Robinson, M.D., Rina Hui, M.B., B.S., Ph.D., Tibor Csőszi, M.D., Andrea Fülöp, M.D., Maya Gottfried, M.D., Nir Peled, M.D., Ph.D., Ali Tafreshi MD, Sinead Cuffe, M.D., Mary O’Brien, M.D., Suman Rao, M.D., Katsuyuki Hotta, M.D., Ph.D., Melanie A. Leiby, Ph.D., Gregory M. Lubiniecki, M.D., Yue Shentu, Ph.D., Reshma Rangwala, M.D., Ph.D., and Julie R. Brahmer M. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1 positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2016;375(19):1823–33.
10. Common Terminology Criteria for Advers Events v4.0 (CTCAE). National Cancer Institute Cancer Therapy Evaluation Program; 2010 jun.

15 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende lungekræft

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

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. th. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 medicinraadet@medicinraadet.dk
Sekretariatets arbejdsgruppe: Jane Skov (projekt- og metodeansvarlig) Nicoline Kerzel Duel (projektdeltager) Charlotte Wulff Johansen (fagudvalgskoordinator) Tenna Bekker (teamleder)

16 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	30.01.2019	Godkendt af Medicinrådet.

17 Bilag 1: GRADE-evidensprofiler

17.1 Cochrane Risk of Bias

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

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

Bias	Vurdering	Begrundelse
Random sequence generation (Selection bias)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> 	"Randomization was stratified according to PD-L1 expression (tumor proportion score, $\geq 1\%$ vs. $< 1\%$), choice of platinum-based drug (cisplatin vs. carboplatin), and smoking history (never vs. former or current)."
Allocation concealment (Selection bias)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> 	"Randomization was performed by means of an integrated interactive voice-response and Webresponse system"
Blinding of participants and personnel (Performance bias)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> 	"Double-blind treatment"
Blinding of outcome assessment (Detection bias)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> 	De primære effektmål OS og PFS "assessed by blinded, independent central radiologic review"
Incomplete outcome data (Attrition bias)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias for efficacy (OS, PFS, ORR),</u> • <u>uklar risiko for bias for safety</u> • <u>høj risiko for bias for livskvalitet</u> 	"Efficacy was assessed in the intention-to-treat population, which included all the patients who had undergone randomization. Safety was assessed in the as-treated population, which included all patients who had undergone randomization and received at least one dose of the assigned combination therapy."
Selective reporting (Reporting bias)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> 	De effektmål der beskrives i metodeafsnittet er rapporteret i studiet.
Other bias	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> 	

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

Evidensens kvalitet vurderet for klinisk spørgsmål 2

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

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

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

Explanations

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

Evidensens kvalitet vurderet for klinisk spørgsmål 3

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

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

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

Explanations

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

Ansøgning om vurdering af den kliniske merværdi af Keytruda (pembrolizumab) + kemoterapi til førstelinie behandling af metastatisk ikke-plano-cellulær ikke-småcellet lungecancer (NSCLC)

Version 1.1

Contents

1	Basisinformation.....	4
2	Forkortelser	6
3	Resume	7
4	Litteratursøgning	7
4.1	Relevante studier.....	8
4.2	Hovedkarakteristika af de inkluderede studier	9
5	Kliniske spørgsmål	12
5.1	Hvad er den kliniske merværdi af pembrolizumab i kombination med kemoterapi til patienter med uhelbredelig NSCLC med ikke-planocellulær histologi og PD-L1 \geq 50% sammenlignet med pembrolizumab som monoterapi?.....	12
5.1.1	Præsentation af relevante studier.....	12
5.1.2	Resultater per studie	12
5.1.3	Komparative analyser.....	13
5.2	Hvad er den kliniske merværdi af pembrolizumab i kombination med kemoterapi til patienter med uhelbredelig NSCLC med ikke-planocellulær histologi og PD-L1 \geq 1% og $<$ 50% sammenlignet med platinbaseret kemoterapi?	17
5.2.1	Præsentation af relevante studier.....	17
5.2.2	Resultater per studie	17
5.2.3	Komparative analyser.....	18
5.3	Hvad er den kliniske merværdi af pembrolizumab i kombination med kemoterapi til patienter med uhelbredelig NSCLC med ikke-planocellulær histologi og PD-L1 $<$ 1% sammenlignet med platinbaseret kemoterapi?	22
5.3.1	Præsentation af relevante studier.....	22
5.3.2	Resultater per studie	22
5.3.3	Komparative analyser.....	23
6	Referencer	27
7	Appendix.....	30

General information

This is a template of the application form to be submitted to the Danish Medicines Council (*Medicinrådet*) for the assessment of the clinically added value of new medicines and new indications. The purpose of the form is to provide an overview of the basic information, literature search, study, and analysis results that will serve as the basis for the assessment. It indicates the minimum required information needed for the assessment.

The assessment of the pharmaceutical will be based on the outcomes defined in the protocol. Results for all critical and important outcomes (*kritiske og vigtige effektmål*) must be addressed in the application. The results of less important outcomes (*mindre vigtige effektmål*) do not need to be addressed. For all the data provided, a reference is mandatory.

During the completion of this form, elements should not be removed from the document. All sections should be filled in (if a section is not applicable, state “not applicable” and explain why). Table examples are provided in the form. Layout may deviate from the template to accommodate data; however, all requested information must be stated. We accept submission of appendices. Audits of data analyses and literature searches will occur.

In order to minimize any translation errors between the application and the assessment report, submission in the Danish language is preferred.

If confidential data are submitted, highlight the data in yellow and write the expected publication date in a comment. If confidential data are submitted in an appendix, the document must in addition be watermarked as “confidential.”

The application will be published simultaneously with the final assessment and recommendation report on the Danish Medicines Council’s web page (www.medicinraadet.dk). Any data that will be considered in the assessment report will be published with the final application.

Checklist before submitting the application form:

- Are all relevant fields in the application form filled in?
- Is the application explicit and self-explanatory?
- Does the application meet the general requirements defined in the *Process and Methods Guide* of the Danish Medicines Council for new medicines and new indications?
- Does the application meet the specific requirements in the protocol?
- Are deviation(s) from the protocol (if any) described?
- Are deviation(s) from the protocol (if any) justified?

1 Basisinformation

Table 1 Contact information

Name	Katrine Skaarup
Title	Medical Advisor
Area of responsibility	Medical affairs
Phone	+45 21321197
E-mail	katrine.skaarup@merck.com
Name	Thomas Graham
Title	Sundhedsøkonom
Area of responsibility	Health economy
Phone	+45 23119491
E-mail	thomas.graham4@merck.com

Table 2 Overview of the pharmaceutical

Proprietary name	Keytruda
Generic name	Pembrolizumab
Marketing authorization holder in Denmark	MSD Danmark ApS
ATC code	L01XC18
Pharmacotherapeutic group	Antineoplastic agents
Active substance(s)	Pembrolizumab
Pharmaceutical form(s)	Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning. Koncentrat til infusionsvæske, opløsning.
Mechanism of action	Keytruda er et humaniseret monoklonalt antistof, der binder til programmed cell death-1 (PD-1)-receptoren og blokerer dets interaktion med liganderne PD-L1 og PD-L2. Keytruda aktiverer T-cellemedieret respons, herunder anti-tumorrespons, ved at blokere PD-1-bindingen til PD-L1 og PD-L2, som er udtrykt i antigenpræsenterende celler, og som kan udtrykkes af tumorer eller andre celler i tumorens mikromiljø.
Dosage regimen	200 mg intravenøst (i.v.). hver 3. uge
Therapeutic indication relevant for assessment (as defined by the European Medicines Agency, EMA)	Keytruda i kombination med pemetrexed og platinbaseret kemoterapi er indiceret til førstelinjebehandling af metastatisk ikke-planocellulær NSCLC hos voksne uden EGFR- eller ALK-positive mutationer i tumorer.
Other approved therapeutic indications	<ul style="list-style-type: none"> • Keytruda som monoterapi er indiceret til behandling af fremskredent (inoperabelt eller metastatisk) melanom hos voksne. • Keytruda som monoterapi er indiceret til førstelinjebehandling af metastatisk NSCLC hos voksne, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med tumour proportion score (TPS) \geq 50% uden EGFR- eller ALK-positive mutationer i tumor.

	<ul style="list-style-type: none"> • Keytruda som monoterapi er indiceret til behandling af lokalt fremskredent eller metastatisk NSCLC hos voksne efter tidligere behandling med minimum én kemoterapi, og hvis tumorer udtrykker PD-L1 med TPS $\geq 1\%$. Patienter med EGFR- eller ALK-positive mutationer i tumor bør også have været i targeteret behandling inden behandling med Keytruda. • Keytruda som monoterapi er indiceret til behandling af recidiverende eller refraktært klassisk Hodgkins lymfom (cHL) hos voksne, som har oplevet svigt af autolog stamcelletransplantation (ASCT) og svigt af behandling med brentuximab vedotin (BV), eller som er uegnede til transplantation og har oplevet svigt af behandling med BV. • Keytruda som monoterapi er indiceret til behandling af lokalt fremskredent eller metastatisk urotelialt karcinom hos voksne, som tidligere har fået platinbaseret kemoterapi. • Keytruda som monoterapi er indiceret til behandling af lokalt fremskredent eller metastatisk urotelialt karcinom hos voksne, som er uegnede til cisplatinbaseret kemoterapi, og hvis tumorer udtrykker PD-L1 med en kombineret positiv score (CPS) ≥ 10. • Keytruda som monoterapi er indiceret til behandling af recidiverende eller metastatisk planocellulært hoved-hals karcinom (HNSCC) hos voksne, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med TPS $\geq 50\%$ og med sygdomsprogression under eller efter platinbaseret kemoterapi.
Will dispensing be restricted to hospitals?	Udleveringsgruppe: BEGR
Combination therapy and/or co-medication	-
Packaging – types, sizes/number of units, and concentrations	<p>Styrke: 100 mg KEYTRUDA 25 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning. Et hætteglas med 4 ml koncentrat indeholder 100 mg pembrolizumab. Hver ml koncentrat indeholder 25 mg pembrolizumab. Pakning: 1 stk. konc.t.inf.væske.</p> <p>Styrke: 50 mg KEYTRUDA 50 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning. Efter rekonstitution indeholder 1 ml koncentrat 25 mg pembrolizumab. Pakning: 1 stk. pulv.t.konc.t.inf.væske</p>
Orphan drug designation	Nej

2 Forkortelser

1L: Førstelinie

2L: Andelinie

AE: Adverse event

ALK: Anaplastisk lymfom kinase

ARR: Absolut risiko reduktion

AUC: Area under the curve

CI: Konfidensinterval

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor

EMA: European Medicines Agency

EPAR: European Public Assessment Report

HR: Hazard ratio

I.v.: Intravenøst

ITT: Intention to treat

LS: Least squares

NR: Not reached

NSCLC: Non-small cell lung cancer

ORR: Objective response rate

OS: Overall survival

PD-1: Programmed cell death protein 1

PD-L1: Programmed death ligand 1

PFS: Progression free survival

PS: Performance score

RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors

RR: Risk ratio

SPC: Summary of product characteristics

TPS: Tumor proportion score

3 Resume

Keytruda (pembrolizumab) er godkendt af Europakommissionen til førstelinie (1L) behandling af ikke-planocellulær metastatisk NSCLC hos voksne i kombination med platin-baseret kemoterapi og pemetrexed uden EGFR og ALK mutationer [1,2].

Denne ansøgning dokumenterer den kliniske merværdi af pembrolizumab + kemoterapi (platin-baseret kemoterapi + pemetrexed) sammenlignet med dansk klinisk praksis til 1L behandling af ikke-planocellulær metastatisk NSCLC på baggrund af data fra KEYNOTE-189 studiet [3].

Den endelige ansøgning indeholder data for de populationer, komparatorer, effektmål og øvrige overvejelser, som Medicinrådet har efterspurgt i den fremsendte protokol.

EMA godkendelsen af pembrolizumab er baseret på evidens fra KEYNOTE-189, som er et dobbelt-blindet, multicenter fase 3 studie, som har undersøgt pembrolizumab i kombination med kemoterapi overfor kemoterapi alene [3]. KEYNOTE-189 dokumenterer en statistisk signifikant og klinisk betydningsfuld behandlingseffekt for overall survival (OS) for pembrolizumab + kemoterapi. Den forlængede OS af pembrolizumab kombinationsbehandling er dokumenteret på tværs af PD-L1 subgrupper – et klinisk betydningsfuldt resultat da overlevelse er det relevante behandlingsmål for onkologisk behandling af metastatisk NSCLC. I KEYNOTE-189 studiet observerede man, at frekvensen af grad 3-5 bivirkninger for pembrolizumab + kemoterapi var på niveau med kemoterapi. Pembrolizumab øger dermed ikke frekvensen af alvorlige bivirkninger, når det gives i kombination med kemoterapi. Bivirkninger for både pembrolizumab og kemoterapi er i øvrigt velkendte og håndterbare i klinisk praksis.

4 Litteratursøgning

Databaser og søgestrategi

Der er gennemført en systematisk litteratursøgning i MEDLINE/PubMed og Cochrane Central. Søgningen indeholder søgeord, som er beskrivende for området, og der er søgt på lægemidlets generiske navn og handelsnavn.

To medarbejdere hos MSD gennemførte uafhængigt af hinanden litteratursøgningen på baggrund af den fastlagte søgestrategi. Efter fjernelse af evt. dubletter blev alle referencer screenet på titel og abstract niveau efter fastlagte in- og eksklusionskriterier, og fuldtekstartikler blev udvalgt til gennemgang. Herefter blev fuldtekstartikler gennemlæst af Medical Advisor. Ekskluderede fuldtekstartikler med begrundelse fremgår af separat bilag (se 7 Appendix). Den fuldstændige søgning og selektion af litteratur fremgår af PRISMA flow diagram (se 7 Appendix).

Der er inkluderet håndsøgt litteratur herunder 1 abstract, som endnu ikke findes publiceret som fuldtekstartikel. Håndsøgt litteratur indgår i PRISMA flow diagram i Appendix.

Dato for søgning: Litteratursøgning blev foretaget den 5. oktober 2018 i MEDLINE/PubMed samt Cochrane Central.

Tidsperiode: Søgningen er ikke blevet begrænset til en bestemt tidsperiode. Der er derfor søgt på al tilgængelig litteratur på baggrund af søgestrategien.

Søgestrategi MEDLINE/PubMed og Cochrane Central:

I protokollen af 2. oktober 2018 har Medicinrådet anført en række søgeord. Følgende søgestreng er udformet og anvendt til litteratursøgningen:

(pembrolizumab OR Keytruda OR mk-3475) AND

(NSCLC OR (non-small cell lung cancer) OR (non AND small AND cell AND lung AND cancer))

Resultat MEDLINE/PubMed: I alt 428 referencer

Resultat Cochrane Central: I alt 163 referencer

I tillæg til disse referencer vil EMA's European public assessment report (EPARs) og Summary of Product Characteristics (SPC) blive konsulteret samt studierapporten (hvis data ikke er publiceret som fuldtekstartikel eller abstract).

4.1 Relevante studier

Tabel 3 Relevante studier udvalgt til vurderingen

Reference (title, author, journal, year)	Trial name	NCT number	Dates of study (start and expected completion date)	Relevant for clinical question 1,2,3*
Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. Gandhi L et al. N Engl J Med 2018 [3]	KEYNOTE-189	02578680	January 15, 2016 - April 15, 2019	Klinisk spørgsmål 1, 2, 3
Health-Related Quality of Life in the KEYNOTE-189 Study of Pembrolizumab or Placebo Plus Pemetrexed and Platinum for Metastatic NSCLC. Garassino et al. J Clin Oncol 2018 (ASCO abstract) [4]	KEYNOTE-189	02578680	January 15, 2016 - April 15, 2019	Klinisk spørgsmål 1, 2, 3
Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. Reck M et al. N Engl J Med 2016 [5]	KEYNOTE-024	02142738	August 25, 2014 - May 31, 2019	Klinisk spørgsmål 1
Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab versus Platinum-based Chemotherapy for Advanced NSCLC with PD-L1 TPS ≥50%. Brahmer J et al. J Thorac Oncol 2017 (WCLC abstract) [6]	KEYNOTE-024	02142738	August 25, 2014 - May 31, 2019	Klinisk spørgsmål 1
Health-related quality-of-life results for pembrolizumab versus chemotherapy in advanced, PD-L1 positive NSCLC (KEYNOTE-024) a multicentre, international, randomized, open-label phase 3 trial. Brahmer et al. Lancet Oncol 2017 [7]	KEYNOTE-024	02142738	August 25, 2014 - May 31, 2019	Klinisk spørgsmål 1
Progression After the Next Line of Therapy (PFS2) and Updated OS Among Patients with Advanced NSCLC and PD-L1 TPS ≥ 50% enrolled in KEYNOTE-024. Brahmer J et al. J Clin Oncol 2017 (ASCO abstract) [8]	KEYNOTE-024	02142738	August 25, 2014 - May 31, 2019	Klinisk spørgsmål 1

Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomized, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study. Langer et al. Lancet Oncol 2016 [9]	KEYNOTE-021G	02039674	February 21, 2014 – October 18, 2021	Klinisk spørgsmål 1, 2, 3
24-Month Overall Survival From KEYNOTE-021 Cohort G: Pemetrexed and Carboplatin With or Without Pembrolizumab As First-Line Therapy for Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. Borghaei et al. J Thorac Oncol 2018 [10]	KEYNOTE-021G	02039674	February 21, 2014 – October 18, 2021	Klinisk spørgsmål 1, 2, 3
<i>*when multiple clinical questions are defined in the protocol</i>				

4.2 Hovedkarakteristika af de inkluderede studier

Hovedkarakteristika af de udvalgte studier er præsenteret i tabel A2 (A2a-A2c). Der redegøres for relevante forskelle imellem studierne i afsnit 5.1.1 og 5.1.2 samt for eventuel betydning for resultaterne af de komparative analyser i afsnit 5.1.3.

Der er udvalgt tre primære studier, KEYNOTE-189 [3], KEYNOTE-024 [5], og KEYNOTE-021G [9], som belyser de patientpopulationer og komparatorer, som de kliniske spørgsmål er relateret til i protokollen fra Medicinrådet. Der forefindes to fuldtekstartikler af KEYNOTE-021G studiet som beskriver hhv. den primære analyse med en median follow-up tid på 10.6 måneder [9] samt en opdateret OS analyse baseret på en median follow-up tid på 23.9 måneder [10]. I tillæg til de 5 fuldtekstartikler er der inkluderet tre abstracts. De tre abstracts (livskvalitetsdata fra KEYNOTE-189 fra ASCO 2018 [4], opdaterede OS data fra KEYNOTE-024 fra WCLC 2017 [6], samt PFS2 analyse fra KEYNOTE-024 fra ASCO 2017 [8]) er endnu ikke publiceret som fuldtekstartikler, men er relevante i forhold til de kliniske spørgsmål defineret af Medicinrådet.

Det primære studie som er relevant for denne ansøgning er KEYNOTE-189. Dette studie er et randomiseret, dobbelt-blindet fase 3 studie der har undersøgt effekt og sikkerhed af pembrolizumab (200 mg i.v. hver tredje uge) i kombination med platin-baseret kemoterapi (4 serier) og pemetrexed overfor platin-baseret kemoterapi (4 serier) og pemetrexed til 1L behandling af ikke-planocellulær metastatisk NSCLC [3]. 410 patienter blev randomiseret til pembrolizumab + kemoterapi gruppen og 206 patienter randomiseret til kemoterapi gruppen. Anvendelsen af kemoterapi i studiet var baseret på investigators eget valg, hvor det var muligt at vælge enten cisplatin eller carboplatin i kombination med pemetrexed. I begge behandlingsgrupper fortsatte patienterne i pemetrexed vedligeholdelsesbehandling. Dosis af cisplatin var 75 mg/m², dosis af carboplatin var area under curve (AUC) 5 mg/ml/min, og dosis af pemetrexed var 500 mg/m². Randomisering blev stratificeret efter PD-L1 ekspresion (PD-L1 tumor proportion score (TPS), ≥ 1% vs. <1%), valg af platin-baseret kemoterapi (carboplatin vs. cisplatin) og ryge historik (aldrig vs. tidligere eller nuværende ryger). Patienterne i kemoterapi gruppen som fik progression dokumenteret ved blindet uafhængigt centralt radiologisk review var tilladt at krydse over til behandling med pembrolizumab monoterapi. I KEYNOTE-189 indgik patienter uafhængigt af PD-L1 ekspresion. I protokollen for KEYNOTE-189 var det præspecificeret som et inklusionskriterie, at der skulle foreligge en tumorbiopsi fra patienten med henblik på at foretage PD-L1 analyse. PD-L1 analysen blev foretaget i et centralt laboratorium med PD-L1 IHC 22C3 pharmDx assay (Agilent) i formalin-fikserede tumor biopsier. Studiet var designet til at dokumentere en forskel i behandlingseffekt for den totale intention to treat (ITT) population (uafhængigt af PD-L1 TPS). Analyse af OS, PFS og ORR i specifikke PD-L1 TPS subgrupper var præspecificerede

subgruppeanalyser i den kliniske protokol for KEYNOTE-189 (og blev bestemt med nominale 95% konfidensintervaller (CI)). KEYNOTE-189 udgør det kliniske datagrundlag for, at pembrolizumab er blevet EMA godkendt til 1L behandling i kombination med kemoterapi til ikke-planocellulær metastatisk NSCLC i EU [1,2].

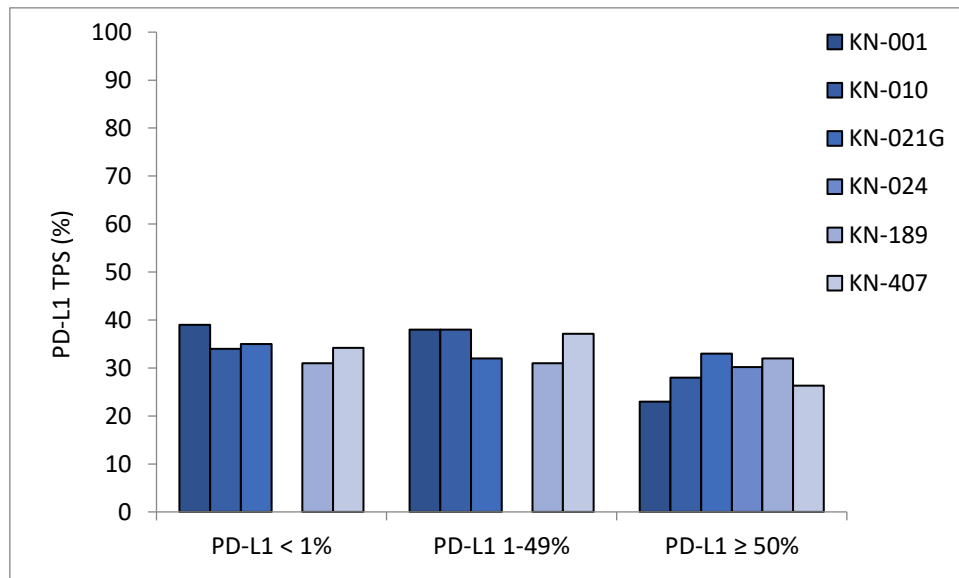
Forud for KEYNOTE-189, blev KEYNOTE-21G studiet gennemført [9]. KEYNOTE-021G er et randomiseret, open-label fase 2 multi-cohorte studie, som har undersøgt effekt og sikkerhed af pembrolizumab (200 mg i.v. hver 3. uge) i kombination med 4 serier carboplatin og pemetrexed overfor 4 serier carboplatin og pemetrexed til 1L behandling af ikke-planocellulær metastatisk NSCLC. 60 patienter blev randomiseret til pembrolizumab + kemoterapi gruppen og 63 patienter randomiseret til kemoterapi gruppen. Studiet blev gennemført udelukkende i USA og Taiwan. I KEYNOTE-021G var det valgfrit om patienten fortsatte i pemetrexed vedligeholdelsesbehandling. Da KEYNOTE-021G er et fase 2 studie med kun 123 randomiserede patienter, er OS og PFS data kun opgjort for ITT populationen og ikke i PD-L1 subgrupper [9].

Da protokollen fra Medicinrådet har defineret 3 kliniske spørgsmål i specifikke PD-L1 subgrupper, vil OS og PFS data fra KEYNOTE-021G ikke indgå i ansøgningen for vurdering af klinisk merværdi af pembrolizumab + kemoterapi. Bivirkningsdata fra KEYNOTE-021G vil blive anvendt i ansøgningen og beskrevet narrativt som supplement til data fra KEYNOTE-189. Dette er i lighed med EPAR for KEYNOTE-189, hvor bivirkningsdata fra KEYNOTE-021G også er inkluderet som en del af datagrundlaget for vurdering af bivirkningsprofilen af pembrolizumab + kemoterapi af EMA [1]. Til vurdering af den kliniske merværdi af pembrolizumab + kemoterapi vil data for behandlingseffekt i KEYNOTE-189 derfor blive anvendt, da data for OS, PFS og ORR er rapporteret i PD-L1 subgrupper [3]. Endvidere er de anvendte standardbehandlinger i KEYNOTE-189 (investigators valg af cisplatin eller carboplatin i kombination med pemetrexed efterfulgt af pemetrexed vedligeholdelsesbehandling) identisk med dansk klinisk praksis beskrevet i Dansk Onkologisk Lungecancer Gruppens (DOLG) referenceprogram for behandling af stadie IV NSCLC med PD-L1 ekspresion < 50% [11]. Det kan endvidere tilføjes, at to onkologiske afdelinger i Danmark har deltaget i KEYNOTE-189 studiet.

KEYNOTE-024 er et randomiseret, open-label fase 3 studie, som har undersøgt effekt og sikkerhed af pembrolizumab (200 mg i.v. hver 3. uge) overfor investigator's valg af platin-baseret doublet kemoterapi (4-6 serier) som 1L behandling af metastatisk NSCLC med PD-L1 \geq 50% (både ikke-planocellulær og planocellulær histologi) [5]. 154 patienter blev randomiseret til pembrolizumab gruppen og 151 patienter randomiseret til kemoterapi gruppen. Anvendelsen af kemoterapi i studiet var baseret på investigators valg, hvor der kunne vælges imellem: Carboplatin eller cisplatin + pemetrexed (kun ikke-planocellulær NSCLC), carboplatin eller cisplatin + gemcitabin, eller carboplatin + paclitaxel. Dosis af carboplatin, cisplatin og pemetrexed var identisk med KEYNOTE-189 beskrevet ovenfor. Patienterne i kemoterapi gruppen som fik progression dokumenteret ved blindet uafhængigt centralt radiologisk review var tilladt at krydse over til behandling med pembrolizumab monoterapi. PD-L1 analysen blev foretaget i et centralt laboratorium med PD-L1 IHC 22C3 pharmDx assay (Agilent) i formalin-fikserede tumor biopsier. Data fra KEYNOTE-024 danner grundlag for, at pembrolizumab er EMA godkendt som monoterapi til 1L behandling af metastatisk NSCLC med PD-L1 \geq 50% i EU [2]. Pembrolizumab er på denne baggrund blevet anbefalet af KRIS (i februar 2017) og implementeret som standardbehandling til denne patientpopulation i Danmark jf. DOLG's referenceprogram for stadie IV NSCLC [11]. Pembrolizumab monoterapi baseret på KEYNOTE-024 er dermed relevant komparator for 1L behandling af metastatisk ikke-planocellulær NSCLC.

I både KEYNOTE-189 og KEYNOTE-024 blev tumor respons vurderet ved centralt, uafhængigt radiologisk review ifølge 'Response Evaluation Criteria In Solid Tumors' (RECIST) version 1.1.

I alle gennemførte KEYNOTE studier med pembrolizumab til behandling af metastatisk NSCLC, har man analyseret PD-L1 ekspressionen i tumorceller med 22C3 klonen i tumor biopsier ved centralt review. Der ses en konsistens og ensartet fordeling af PD-L1 ekspression på tværs af de tre subgrupper (PD-L1 <1%, PD-L1 1-49% og PD-L1 ≥ 50%) og på tværs af studier, som vist nedenfor [3,5,9,12-14].



PD-L1 TPS ekspression i randomiserede NSCLC studier med pembrolizumab. Ref.: KEYNOTE-001 [12], KEYNOTE-010 [13], KEYNOTE-021G [9], KEYNOTE-024 [5], KEYNOTE-189 [3], KEYNOTE-407 [14].

5 Kliniske spørgsmål

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

5.1.1 Præsentation af relevante studier

Til besvarelse af klinisk spørgsmål 1 anmodes i protokollen om en sammenligning af pembrolizumab i kombination med kemoterapi overfor pembrolizumab monoterapi. Det vurderes relevant at anvende data for subgruppen af patienter med PD-L1 \geq 50% for henholdsvis pembrolizumab + kemoterapi fra KEYNOTE-189 [3,4], samt pembrolizumab monoterapi fra KEYNOTE-024 [5,6,7]. Nedenfor er de to studier beskrevet samt evt. forskelle:

KEYNOTE-189 [3]:

For pembrolizumab + kemoterapi anvendes data fra KEYNOTE-189. Patientpopulationen i KEYNOTE-189 er ensartet fordelt på tværs af de to behandlingsgrupper med hensyn til baseline karakteristika med undtagelse af, at andelen af mænd er højere i pembrolizumab + kemoterapi armen. Dette skønnes dog ikke at have betydning for den rapporterede behandlingseffekt eller være til fordel for pembrolizumab + kemoterapi gruppen. I KEYNOTE-189 indgik patienter uafhængigt af PD-L1 ekspresion, og der foreligger PD-L1 status på i alt 94.4% af patienterne i pembrolizumab + kemoterapi gruppen sammenlignet med 92.7% af patienterne i kemoterapi gruppen. Det mindre antal patienter som har ukendt PD-L1 status skyldtes et utilstrækkeligt antal tumorceller i vævsprøven til at kunne foretage PD-L1 analysen, og disse patienter blev ekskluderet fra OS og PFS analyser i PD-L1 subgrupper. Patienterne var ensartet fordelt på tværs af PD-L1 status: I pembrolizumab + kemoterapi gruppen havde 32.2% af patienterne PD-L1 \geq 50%, 31.2% af patienterne PD-L1 1-49%, og 31.0% af patienterne PD-L1 $<$ 1%. I kemoterapi gruppen havde 34.0% af patienterne PD-L1 \geq 50%, 28.2% af patienterne PD-L1 1-49% og 30.6% af patienterne PD-L1 $<$ 1%.

KEYNOTE-024 [5]:

For pembrolizumab monoterapi anvendes data fra KEYNOTE-024. ITT populationen i KEYNOTE-024 inkluderede NSCLC patienter med både ikke-planocellulær og planocellulær histologi med PD-L1 \geq 50%, hvoraf andelen af patienter med ikke-planocellulær histologi udgjorde 81.2% af de randomiserede patienter i pembrolizumab gruppen og 82.1% af de randomiserede patienter i kemoterapi gruppen. I KEYNOTE-024 var de to behandlingsgrupper ensartet fordelt med hensyn til baseline karakteristika med undtagelse af en højere andel af ikke-rygere i kemoterapiarmen og en højere andel af patienter med hjernemetastaser i pembrolizumab gruppen. Dette skønnes dog ikke at have en betydning for den rapporterede behandlingseffekt eller være til fordel for pembrolizumab gruppen.

5.1.2 Resultater per studie

Resultater per studie præsenteres i tabel A3a og A3b for henholdsvis KEYNOTE-189 og KEYNOTE-024. Endvidere er Kaplan-Meier kurver for OS inkluderet efter hver tabel for ITT populationen samt PD-L1 subgrupper.

Data for ITT anvendes ikke i de komparative analyser, men er medtaget da ITT var præspecificeret i de primære og sekundære endepunkter i studierne. Data i ITT fra KEYNOTE-189 danner endvidere baggrund for EMA's vurdering og godkendelse af pembrolizumab i kombination med platin-baseret kemoterapi og pemetrexed til 1L behandling af ikke-planocellulær metastatisk NSCLC hos voksne [1,2].

De definerede populationer i Medicinrådets protokol er baseret på specifikke PD-L1 subgrupper, hvorfor disse vil indgå i analyserne. For nogle af effektmålene defineret i Medicinrådets protokol findes data kun rapporteret for ITT populationen (dette gør sig gældende for behandlingsophør, bivirkninger og livskvalitet). Dette er tilsvarende set i tidligere ansøgninger i Medicinrådet indenfor bla. NSCLC, hvor bivirkninger og livskvalitet kun er rapporteret for ITT populationen (og ikke i PD-L1 subgrupper).

I Medicinrådets protokol ønskes vurderingen af klinisk merværdi baseret på en så lang tidshorisont som muligt. For KEYNOTE-189 foreligger der data med en median follow-up tid på 10.5 måneder [3]. For KEYNOTE-024 foreligger der data fra den primære analyse med en median follow-up tid på 11.2 måneder [5]. Der er endvidere foretaget en opdateret analyse af OS i KEYNOTE-024 baseret på en median follow-up tid på 25 måneder, men disse data er kun publiceret som abstract [6]. Til den komparative analyse i klinisk spørgsmål 1 anvendes derfor data for OS og PFS, som er rapporteret i den peer-reviewed artikel for KEYNOTE-024 med en median follow-up tid på 11.2 måneder [5]. I KEYNOTE-024 er der kun rapporteret på de effektmål der efterspørges i Medicinrådets protokol for ITT populationen (som inkluderede patienter med både ikke-planocellulær og planocellulær histologi med PD-L1 \geq 50%). Bivirkningsdata fra KEYNOTE-021G baseres på data med den længste mediane follow-up tid svarende til 23.9 måneder [10].

5.1.3 Komparative analyser

Resultater samt metodebeskrivelse per PICO fremgår af tabel A4a.

Overlevelse (tabel A4a):

Pembrolizumab + kemoterapi:

Til analysen af overlevelse anvendes data for patienter med ikke-planocellulær histologi med PD-L1 \geq 50% fra KEYNOTE-189 med en median follow-up tid på 10.5 måneder. I alt 132 patienter med PD-L1 \geq 50% var randomiseret i pembrolizumab + kemoterapi gruppen og tilsvarende 70 patienter i kemoterapi gruppen [3].

Pembrolizumab monoterapi:

Til analysen af overlevelse anvendes data for patienter med PD-L1 \geq 50% fra KEYNOTE-024. Der anvendes data med en median follow-up tid på 11.2 måneder [5].

Resultat:

KEYNOTE-024 rapporterer udelukkende outcome for ITT populationen (både planocellulær og ikke-planocellulær histologi med PD-L1 \geq 50%). På denne baggrund er der ikke foretaget en statistisk sammenligning af KEYNOTE-189 vs. KEYNOTE-024 til den komparative analyse i klinisk spørgsmål 1. I stedet er der kun foretaget en narrativ beskrivelse af data.

Der beskrives ikke en forskel i absolut effekt i overlevelse mellem KEYNOTE-189 og KEYNOTE-024 for subgruppen af patienter med PD-L1 \geq 50%, da median OS ikke er nået for denne subgruppe i KEYNOTE-189. Derimod kan OS raten ved 12-måneder beskrives narrativt i hhv. KEYNOTE-189 og KEYNOTE-024. I KEYNOTE-189 er OS raten ved 12 måneder 73% for subgruppen af patienter med PD-L1 \geq 50% i

pembrolizumab + kemoterapi gruppen [3]. I KEYNOTE-024 er OS-raten ved 12 måneder kun rapporteret i den opdaterede OS analyse med en median follow-up tid på 25 måneder. I denne analyse er OS raten ved 12 måneder 70.3% for pembrolizumab monoterapi i ITT populationen (både ikke-planocellulære og planocellulære patienter med PD-L1 \geq 50%) [6].

For den relative forskel i overlevelse, er der i KEYNOTE-024 kun foretaget en subgruppeanalyse af histologi (ikke-planocellulær vs. planocellulær) med HR som det eneste rapporterede effektmål for OS (ingen median overlevelse er rapporteret). HR for OS er 0.56 (95% 0.36-0.87) i KEYNOTE-024 for pembrolizumab monoterapi vs. kemoterapi i subgruppen af patienter med ikke-planocellulær histologi og PD-L1 \geq 50% [15]. Til sammenligning er der i KEYNOTE-189 rapporteret et HR for OS på 0.42 (95% CI 0.26-0.68) for pembrolizumab + kemoterapi vs. kemoterapi i subgruppen af patienter med PD-L1 \geq 50% [3]. HR for OS har dermed overlappende 95% CI for ikke-planocellulære patienter med PD-L1 \geq 50% i hhv. KEYNOTE-189 og KEYNOTE-024.

Både KEYNOTE-189 og KEYNOTE-024 dokumenterer således en signifikant forbedret overlevelse af pembrolizumab + kemoterapi eller pembrolizumab monoterapi sammenlignet med platin-baseret kemoterapi. Der foreligger endvidere data fra KEYNOTE-024, hvor man har lavet en analyse af PFS2 ('time from randomization to progressive disease per investigator review (RECIST v 1.1) after start of second-line therapy or death whichever occurred first), som inkluderer de patienter som krydsede over fra kemoterapi gruppen til efterfølgende behandling med immunterapi. PFS2 analysen dokumenterer en forbedret PFS2 og forlænget OS for patienter som startede pembrolizumab behandling i 1L sammenlignet med patienter som modtog kemoterapi i 1L og senere modtog immunterapi i anden linie (2L) [8]. Dette understreger vigtigheden af, at behandle med pembrolizumab i 1L for at opnå den største behandlingseffekt. Dette er yderligere detaljeret i appendix.

Behandlingsophør grundet bivirkninger (tabel A4a):

Behandlingsophør grundet bivirkninger er kun rapporteret for ITT populationen i hhv. KEYNOTE-189 [3] og KEYNOTE-024 [5], hvorfor dette effektmål ikke kan opgøres for subgruppen af patienter med PD-L1 \geq 50%. Nedenfor er beskrevet data for de to studier baseret på ITT populationen.

Resultat:

I KEYNOTE-189 stoppede 27.7% af patienterne i pembrolizumab + kemoterapi gruppen en eller flere af behandlingerne som følge af en bivirkning [3]. Dvs. de 27.7% dækker behandlingsophør af pembrolizumab, platin-baseret kemoterapi eller pemetrexed (eller ophør af flere af behandlingerne). Ses der udelukkende på den andel af patienter som stoppede pembrolizumab grundet bivirkninger var andelen på 20.2%.

I KEYNOTE-024 stoppede 7.1% af patienterne i pembrolizumab gruppen behandling som følge af en bivirkning [5].

Dvs. der er en absolut forskel i behandlingsophør grundet bivirkninger på 20.6% til fordel for pembrolizumab monoterapi.

I KEYNOTE-021G stoppede 17% af patienterne en eller flere af behandlingerne som følge af en bivirkning i pembrolizumab + kemoterapi gruppen [10].

Progressionsfri overlevelse (PFS) (tabel A4a):

Pembrolizumab + kemoterapi:

Til analysen af PFS anvendes data for patienter med ikke-planocellulær histologi med PD-L1 \geq 50% fra KEYNOTE-189 med en median follow-up tid på 10.5 måneder. I alt 132 patienter med PD-L1 \geq 50% var randomiseret i pembrolizumab + kemoterapi gruppen og tilsvarende 70 patienter i kemoterapi gruppen [3].

Pembrolizumab monoterapi:

Til analysen af PFS anvendes data for patienter med PD-L1 \geq 50% fra KEYNOTE-024. Der anvendes data med en median follow-up tid på 11.2 måneder [5].

Resultat:

I KEYNOTE-024 er der kun foretaget en subgruppeanalyse af histologi (ikke-planocellulær vs. planocellulær) med HR som det eneste rapporterede effektmål for PFS (ingen median PFS er rapporteret) [5]. Derfor kan der ikke beskrives en absolut forskel i PFS mellem KEYNOTE-189 og KEYNOTE-024 for subgruppen af patienter med ikke-planocellulær histologi og PD-L1 \geq 50%. For den relative forskel i PFS, er der rapporteret et HR for PFS på 0.36 (95% CI 0.25-0.52) i KEYNOTE-189 for pembrolizumab + kemoterapi vs. kemoterapi i subgruppen af patienter med PD-L1 \geq 50% [3] sammenlignet med et HR for PFS på 0.55 (95% 0.39-0.76) i KEYNOTE-024 for pembrolizumab monoterapi vs. kemoterapi i subgruppen af patienter med ikke-planocellulær histologi og PD-L1 \geq 50% [5]. HR for PFS har dermed overlappende 95% CI for ikke-planocellulære patienter med PD-L1 \geq 50% i hhv. KEYNOTE-189 og KEYNOTE-024.

Bivirkninger grad 3-5 (tabel A4a):

Bivirkninger grad 3-5 er kun rapporteret for ITT populationen i hhv. KEYNOTE-189 [3] og KEYNOTE-024 [5], hvorfor dette effektmål ikke kan opgøres for subgruppen af patienter med PD-L1 \geq 50%. Nedenfor er beskrevet data for de to studier baseret på ITT populationen.

Resultat:

I KEYNOTE-189 oplevede 67.2% af patienterne i pembrolizumab + kemoterapi gruppen en grad 3-5 bivirkning [3]. I KEYNOTE-024 oplevede 26.6% af patienterne i pembrolizumab gruppen en grad 3-5 bivirkning [5] (en absolut forskel på 40.6% til fordel for pembrolizumab monoterapi).

Forskellen i grad 3-5 bivirkninger reflekterer, at patienterne i kombinationsgruppen også modtog kemoterapi. De immun-relaterede bivirkninger for pembrolizumab var sammenlignelige for patienter behandlet med henholdsvis pembrolizumab i kombination med kemoterapi og pembrolizumab i monoterapi.

I KEYNOTE-021G oplevede 41% af patienterne en grad 3-5 bivirkning i pembrolizumab + kemoterapi gruppen [10]. Bivirkningsprofilen i KEYNOTE-021G var sammenlignelig med KEYNOTE-189.

En liste over grad 3-5 bivirkninger i KEYNOTE-189 er inkluderet i appendix fra den kliniske studierapport [16] samt fra EPAR [1]. De immun-relaterede bivirkninger der kan opstå under pembrolizumab behandling er velkendte og svarer til data fra tidligere pembrolizumab studier. Der er klinisk erfaring på de onkologiske afdelinger i forhold til at håndtere disse immun-relaterede bivirkninger.

Livskvalitet EORTC-QLQ-C30 (tabel A4a):

Livskvalitet målt ved EORTC-QLQ-C30 er kun rapporteret for ITT populationen i hhv. KEYNOTE-189 [1,4] og KEYNOTE-024 [7], hvorfor dette effektmål ikke kan opgøres for subgruppen af patienter med PD-L1 \geq 50%. Nedenfor er beskrevet data for de to studier baseret på ITT populationen.

I begge studier er livskvalitet målt ved EORTC-QLQ-C30 ved baseline og ved præspecificerede post-baseline tidspunkter jf. studieprotokollerne. Data er opgjort som den gennemsnitlige ændring fra baseline til uge 21 (i KEYNOTE-189) eller uge 15 (i KEYNOTE-024) i EORTC QLQ-C30 global health status/quality of life scoren. Data er angivet som leastsquares (LS) means, hvilket er forskel i gruppens middelværdi efter justering for kovariater. Der er inkluderet en mere detaljeret beskrivelse den statistiske analyse metode for livskvalitet målt ved EORTC-QLQ-C30 i tabel A4a.

Resultat:

I KEYNOTE-189 foreligger der livskvalitet data for EORTC-QLQ-C30 målt som forskel i LS mean imellem behandlingsgrupperne i uge 21. I uge 21 havde 62% af patienterne i pembrolizumab+ kemoterapi gruppen udfyldt spørgeskemaet sammenlignet med 46% i kemoterapi gruppen. I pembrolizumab + kemoterapi gruppen var EORTC-QLQ-C30 LS mean 1.3 vs. -4.0 i kemoterapi gruppen (en absolut forskel på 5.3 til fordel for pembrolizumab + kemoterapi gruppen) [1,4].

I KEYNOTE-024 foreligger der livskvalitet data for EORTC-QLQ-C30 målt som forskel i LS mean imellem behandlingsgrupperne i uge 15. I uge 15 havde 72% af patienterne i pembrolizumab gruppen udfyldt spørgeskemaet sammenlignet med 62% i kemoterapi gruppen. EORTC-QLQ-C30 LS mean i pembrolizumab gruppen var 6.9 vs. -0.9 i kemoterapi gruppen (en absolut forskel på 7.8 til fordel for pembrolizumab gruppen) [7].

Både KEYNOTE-189 og KEYNOTE-024 viser en ændring i livskvalitet på 5-10 point til fordel for pembrolizumab gruppen. Dette understøtter, at patienterne oplever en forbedret livskvalitet af pembrolizumab monoterapi eller pembrolizumab + kemoterapi behandling sammenlignet med kemoterapi alene.

Objektiv responsrate (tabel A4a):

I KEYNOTE-189 er ORR i subgruppen af patienter med PD-L1 \geq 50% 61.4% (95% CI 52.5-69.7) i pembrolizumab + kemoterapi gruppen (95% CI 13.7-34.3) [3]. I KEYNOTE-024 er ORR kun rapporteret for hele ITT populationen (både ikke-planocellulær og planocellulær NSCLC med PD-L1 \geq 50%) og ORR er rapporteret til 44.8% (95% CI 36.8-53.0) for pembrolizumab gruppen [5]. Dette giver en absolut forskel i ORR på 16.6% til fordel for pembrolizumab + kemoterapi.

Konklusion af komparative analyser, klinisk spørgsmål 1:

På baggrund af de publicerede data fra KEYNOTE-189 og KEYNOTE-024 har vi foretaget en narrativ beskrivelse. De statistiske usikkerheder er ikke kvantificerbare, hvorfor pembrolizumab + kemoterapi jævnfør Medicinrådets kategorisering indikerer en ikke dokumentarbar merværdi sammenlignet med pembrolizumab monoterapi til 1L behandling af ikke-planocellulær metastatisk NSCLC og PD-L1 ekspresion \geq 50%.

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

5.2.1 Præsentation af relevante studier

Til besvarelse af klinisk spørgsmål 2 anmodes i protokollen om en sammenligning af pembrolizumab i kombination med kemoterapi overfor platinbaseret kemoterapi. Det vurderes relevant at anvende KEYNOTE-189 studiet til denne analyse fokuseret på subgruppen af patienter med PD-L1 ekspresion på 1-49%:

KEYNOTE-189 [3]:

For pembrolizumab + kemoterapi anvendes data fra KEYNOTE-189. Patientpopulationen i KEYNOTE-189 er ensartet fordelt på tværs af de to behandlingsgrupper med hensyn til baseline karakteristika med undtagelse af, at andelen af mænd er højere i pembrolizumab + kemoterapi armen. Dette skønnes dog ikke at have betydning for den rapporterede behandlingseffekt eller være til fordel for pembrolizumab + kemoterapi gruppen. I KEYNOTE-189 indgik patienter uafhængigt af PD-L1 ekspresion, og der foreligger PD-L1 status på i alt 94.4% af patienterne i pembrolizumab + kemoterapi gruppen sammenlignet med 92.7% af patienterne i kemoterapi gruppen. Det mindre antal patienter som har ukendt PD-L1 status skyldtes et utilstrækkeligt antal tumorceller i vævsprøven til at kunne foretage PD-L1 analysen, og disse patienter blev ekskluderet fra OS og PFS analyser i PD-L1 subgrupper. Patienterne var ensartet fordelt på tværs af PD-L1 status: I pembrolizumab + kemoterapi gruppen havde 32% af patienterne PD-L1 $\geq 50\%$, 31% af patienterne PD-L1 1-49%, og 31% af patienterne PD-L1 $< 1\%$. I kemoterapi gruppen havde 34% af patienterne PD-L1 $\geq 50\%$, 28.1% af patienterne PD-L1 1-49% og 30.6% af patienterne PD-L1 $< 1\%$.

5.2.2 Resultater per studie

Resultater per studie præsenteres i tabel A3a for KEYNOTE-189. Endvidere er Kaplan-Meier kurver for OS inkluderet efter tabellen for ITT populationen samt PD-L1 subgrupper.

Data for ITT anvendes ikke i de komparative analyser, men er medtaget, da ITT var præspecificeret i de primære og sekundære endepunkter i studiet. Data i ITT danner endvidere baggrund for EMA's vurdering og godkendelse af pembrolizumab i kombination med platin-baseret kemoterapi og pemetrexed til 1L behandling af ikke-planocellulær metastatisk NSCLC hos voksne [1,2].

De definerede populationer i Medicinrådets protokol er baseret på specifikke PD-L1 subgrupper, hvorfor disse vil indgå i analyserne. For nogle af effektmålene defineret i Medicinrådets protokol findes data kun rapporteret for ITT populationen (dette gør sig gældende for behandlingsophør, bivirkninger og livskvalitet). Dette er tilsvarende set i tidligere ansøgninger i Medicinrådet indenfor bla. NSCLC, hvor bivirkninger og livskvalitet kun er rapporteret for ITT populationen (og ikke i PD-L1 subgrupper).

5.2.3 Komparative analyser

Resultater samt metodebeskrivelse per PICO fremgår af tabel A4b.

Overlevelse (tabel A4b):

Til analysen af overlevelse for subgruppen af patienter med PD-L1 1-49% anvendes data fra KEYNOTE-189 med en median follow-up tid på 10.5 måneder. I alt 128 patienter med PD-L1 1-49% var randomiseret i pembrolizumab + kemoterapi gruppen og tilsvarende 58 patienter i kemoterapi gruppen [3].

Resultat:

Medianen for OS er endnu ikke nået i pembrolizumab + kemoterapi gruppen, hvorfor det ikke er muligt at bestemme en absolut forskel i den mediane OS sammenlignet med kemoterapi. HR for OS for pembrolizumab + kemoterapi vs. kemoterapi er 0.55 (95% CI 0.34-0.90), hvilket er statistisk signifikant. Andelen af patienter i live ved 12-måneder var 69.2% i pembrolizumab + kemoterapi gruppen sammenlignet med 49.4% i kemoterapi gruppen (en absolut forskel på 19.8% til fordel for pembrolizumab + kemoterapi gruppen) [3].

Behandlingsophør grundet bivirkninger (tabel A4b):

Behandlingsophør grundet bivirkninger er kun rapporteret for ITT populationen i KEYNOTE-189 [3], hvorfor der ikke kan rapporteres for dette effektmål separat for subgruppen af patienter med PD-L1 1-49%. Nedenfor er beskrevet data for ITT populationen.

Resultat:

I KEYNOTE-189 var den gennemsnitlige behandlingsvarighed 7.4 ± 4.7 måneder i pembrolizumab + kemoterapi gruppen sammenlignet med 5.4 ± 4.3 måneder i kemoterapi gruppen [3]. I KEYNOTE-189 stoppede 27.7% af patienterne i pembrolizumab + kemoterapi gruppen en eller flere af behandlingerne som følge af en bivirkning sammenlignet med 14.9% i kemoterapi gruppen (en absolut forskel på 12.8% til fordel for kemoterapi gruppen) [3]. Andelen på 27.7% i pembrolizumab + kemoterapi gruppen dækker behandlingsophør af pembrolizumab, platin-baseret kemoterapi eller pemetrexed (eller ophør af flere af behandlingerne). Risk ratio (RR) for behandlingsophør grundet bivirkninger imellem de to behandlingsgrupper er 1.86 (95% CI 1.30-2.70). Ses der udelukkende på den andel af patienter som stoppede behandling med pembrolizumab grundet bivirkninger var andelen kun på 20.2% [3].

I KEYNOTE-021G stoppede 17% af patienterne en eller flere af behandlingerne som følge af en bivirkning i pembrolizumab + kemoterapi gruppen sammenlignet med 13% af patienterne i kemoterapi gruppen. Den mediane behandlingsvarighed i pembrolizumab + kemoterapi gruppen var 10.1 (0-29) måneder sammenlignet med 4.9 (0-31) måneder i kemoterapi gruppen [10].

Den mindste klinisk relevante forskel defineret for dette effektmål i Medicinrådets protokol er 5% ARR. Det bør overvejes om der ved den øget synergistiske behandlingseffekt af pembrolizumab + kemoterapi kan accepteres en svagt stigende andel af patienter med behandlingsophør grundet bivirkninger.

Overordnet set afspejler behandlingsophør grundet bivirkninger ikke hele merværdien af pembrolizumab + kemoterapi behandling. Bla. er der næsten dobbelt så mange patienter i pembrolizumab + kemoterapi gruppen, der er i fortsat behandling (33.8%) sammenlignet med kemoterapi gruppen (17.8%) i KEYNOTE-189 [3]. Endvidere er der studier som har rapporteret, at patienter kan vedblive med at have effekt af

pembrolizumab behandling (eller anden anti-PD-1/PD-L1 behandling) efter behandlingen er ophørt grundet den immun-aktiverende virkningsmekanisme kan resultere i langvarige behandlingsresponses [17-20]. Dette er yderligere detaljeret i appendix.

Progressionsfri overlevelse (PFS) (tabel A4b):

Til analysen af PFS for subgruppen af patienter med PD-L1 1-49% anvendes data fra KEYNOTE-189 med en median follow-up tid på 10.5 måneder. I alt 128 patienter med PD-L1 1-49% var randomiseret i pembrolizumab + kemoterapi gruppen og tilsvarende 58 patienter i kemoterapi gruppen [3].

Resultat:

Der findes en absolut forskel imellem pembrolizumab + kemoterapi vs. kemoterapi på 4.1 måneder til fordel for pembrolizumab + kemoterapi. HR imellem de to grupper er 0.55 (95% CI 0.37-0.81), hvilket er statistisk signifikant [3].

Bivirkninger grad 3-5 (tabel A4b):

Bivirkninger grad 3-5 er kun rapporteret for ITT populationen i KEYNOTE-189 [3], hvorfor der ikke kan rapporteres for dette effektmål separat for subgruppen af patienter med PD-L1 1-49%. Nedenfor er beskrevet data for ITT populationen.

Resultat:

I KEYNOTE-189 oplevede 67.2% af patienterne i pembrolizumab + kemoterapi gruppen en grad 3-5 bivirkning sammenlignet med 65.8% i kemoterapi gruppen (en absolut forskel på 1.4% til fordel for kemoterapi gruppen). RR imellem de to behandlingsgrupper er 1.02 (95% CI 0.91-1.16) [3].

I KEYNOTE-021G oplevede 41% af patienterne en grad 3-5 bivirkning i pembrolizumab + kemoterapi gruppen sammenlignet med 27% af patienterne i kemoterapi gruppen [10]. Det er relevant at nævne, at 85% af patienterne i pembrolizumab gruppen modtog pemetrexed som vedligeholdelsesbehandling sammenlignet med kun 69% af patienterne i kemoterapi gruppen [9]. Bivirkningsprofilen for pembrolizumab + kemoterapi i KEYNOTE-021G var sammenlignelig med KEYNOTE-189.

En liste over grad 3-5 bivirkninger i KEYNOTE-189 er inkluderet i appendix fra den kliniske studierapport [16] samt fra EPAR [1]. De bivirkninger der adskiller sig imellem behandlingsgrupperne er en højere frekvens af immun-relaterede bivirkninger for pembrolizumab + kemoterapi gruppen sammenlignet med kemoterapi gruppen. De opståede immun-relaterede bivirkninger er velkendte og svarer til data fra tidligere pembrolizumab studier. Der er klinisk erfaring på de onkologiske afdelinger i forhold til at håndtere disse immun-relaterede bivirkninger.

Den mindste klinisk relevante forskel defineret for dette effektmål i Medicinrådets protokol er 5% ARR. Det kan være vanskeligt at vise en absolut risiko reduktion i toksicitet, når man lægger immunterapi oveni standardbehandling. I dansk klinisk praksis anvendes kemoterapi som standardbehandling med en acceptabel toksicitet til 1L behandling af metastatisk NSCLC med PD-L1 < 50% [11]. I KEYNOTE-189 er det et klinisk relevant resultat, at pembrolizumab + kemoterapi ikke øger andelen af alvorlige bivirkninger grad 3-5 sammenlignet med kemoterapi alene. Den øget synergistiske behandlingseffekt af pembrolizumab + kemoterapi opnås således uden en øgning i grad 3-5 bivirkninger. Dette er også relevant set i betragtning af, at patienterne i kombinationsgruppen modtager mere behandling og bliver behandlet i længere tid end kemoterapi gruppen [3].

Der foreligger endvidere studier, der indikerer, at immun-relaterede bivirkninger kan være en markør for behandlingseffekt af pembrolizumab (eller andre anti-PD-1/PD-L1 behandlinger) grundet den immun-aktiverende virkningsmekanisme [21-24]. Forekomst af immun-relaterede bivirkninger kan derfor være en surrogat markør for effekt af immunterapi behandling.

Livskvalitet EORTC-QLQ-C30 (tabel A4b):

Livskvalitet målt ved EORTC-QLQ-C30 er kun rapporteret for ITT populationen i KEYNOTE-189 [1,4], hvorfor der ikke kan rapporteres for dette effektmål separat for subgruppen af patienter med PD-L1 1-49%. Nedenfor er beskrevet data for ITT populationen.

I KEYNOTE-189 blev livskvalitet målt ved EORTC-QLQ-C30 ved baseline og ved præspecificerede post-baseline tidspunkter jf. studieprotokollen. Data er opgjort som den gennemsnitlige ændring fra baseline til uge 21 i KEYNOTE-189 i EORTC QLQ-C30 global health status/quality of life scoren. Data er angivet som leastsquares (LS) means, hvilket er forskel i gruppens middelværdi efter justering for kovariater [1,4]. Der er inkluderet en mere detaljeret beskrivelse den statistiske analyse metode for livskvalitet målt ved EORTC-QLQ-C30 i tabel A4b.

Resultat:

I KEYNOTE-189 foreligger der livskvalitet data for EORTC-QLQ-C30 målt som forskel i LS mean imellem behandlingsgrupperne i uge 21. I uge 21 havde 62% af patienterne i pembrolizumab + kemoterapi gruppen udfyldt spørgeskemaet sammenlignet med 46% i kemoterapi gruppen. I pembrolizumab + kemoterapi gruppen var EORTC-QLQ-C30 LS mean 1.3 vs. -4.0 i kemoterapi gruppen (en absolut forskel på 5.3 til fordel for pembrolizumab + kemoterapi gruppen) [1,4].

KEYNOTE-189 viser en ændring i livskvalitet på 5-10 point til fordel for pembrolizumab + kemoterapi gruppen. Dette understøtter, at patienterne oplever en forbedret livskvalitet af pembrolizumab + kemoterapi behandling sammenlignet med kemoterapi alene.

Der foreligger også livskvalitet data fra KEYNOTE-189 for tid til forværring målt ved hoste, brystsmerte og dyspnø (Time to true deterioration in composite of cough (LC13-Q1), chest pain (LC13-Q10), or dyspnea (C30-Q8) based on the stratified log-rank test and the stratified Cox model with treatment as covariate). Median for tid til forværring var ikke nået i pembrolizumab + kemoterapi gruppen (NR, 95% CI 10.2-NR) sammenlignet med 7.0 måneder (95% 4.8-NR) i kemoterapi gruppen (HR= 0.81, 95% CI 0.60-1.09, p=0.081) [1,4].

Objektiv responsrate (tabel A4b):

I KEYNOTE-189 var ORR i subgruppen af patienter med PD-L1 1-49% 48.4% (95% CI 39.5-57.4) i pembrolizumab + kemoterapi gruppen vs. 20.7% (95% CI 11.2-33.4) i kemoterapi gruppen. Dette giver en absolut forskel i ORR på 28.5% (95% CI 13.9-41.1) til fordel for pembrolizumab + kemoterapi [3].

Konklusion af komparative analyser, klinisk spørgsmål 2:

Overlevelse er det mest kritiske effektmål for 1L behandling af metastatisk NSCLC, og bør derfor veje tungest i analysen jf. ESMO guidelines for Magnitude of Clinical Benefit Scale [25-26]. Dette er understøttet af en nyligt publiceret meta-analyse, som viser at OS er det mest relevante effektmål for anti-PD-1/PD-L1 behandling [27].

Behandlingsophør grundet bivirkninger tager ikke nødvendigvis højde for, at der ved behandling med pembrolizumab + kemoterapi kan etableres et langvarigt behandlingsrespons også efter behandlingsophør (grundet den immun-aktiverende virkningsmekanisme) [17-20]. Forskellen i behandlingsophør betragtes som lille imellem de to behandlingsgrupper, også set i lyset af den forskellige behandlingstid. Overordnet set vurderes det, særligt med baggrund i den signifikant forbedrede OS, at behandling med pembrolizumab + kemoterapi fører til merværdi sammenlignet med kemoterapi som 1L behandling af metastatisk NSCLC med ikke-planoepitelial histologi og PD-L1 ekspresion på $\geq 1\%$ og $<50\%$.

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

5.3.1 Præsentation af relevante studier

Til besvarelse af klinisk spørgsmål 3 anmodes i protokollen om en sammenligning af pembrolizumab i kombination med kemoterapi overfor platinbaseret kemoterapi. Det vurderes relevant at anvende KEYNOTE-189 studiet til denne analyse fokuseret på subgruppen af patienter med PD-L1 ekspresion på < 1%:

KEYNOTE-189 [3]:

For pembrolizumab + kemoterapi anvendes data fra KEYNOTE-189. Patientpopulationen i KEYNOTE-189 er ensartet fordelt på tværs af de to behandlingsgrupper med hensyn til baseline karakteristika med undtagelse af, at andelen af mænd er højere i pembrolizumab + kemoterapi armen. Dette skønnes dog ikke at have betydning for den rapporterede behandlingseffekt eller være til fordel for pembrolizumab + kemoterapi gruppen. I KEYNOTE-189 indgik patienter uafhængigt af PD-L1 ekspresion, og der foreligger PD-L1 status på i alt 94.4% af patienterne i pembrolizumab + kemoterapi gruppen sammenlignet med 92.7% af patienterne i kemoterapi gruppen. Det mindre antal patienter som har ukendt PD-L1 status skyldtes et utilstrækkeligt antal tumorceller i vævsprøven til at kunne foretage PD-L1 analysen, og disse patienter blev ekskluderet fra OS og PFS analyser i PD-L1 subgrupper. Patienterne var ensartet fordelt på tværs af PD-L1 status: I pembrolizumab + kemoterapi gruppen havde 32% af patienterne PD-L1 \geq 50%, 31% af patienterne PD-L1 1-49%, og 31% af patienterne PD-L1 < 1%. I kemoterapi gruppen havde 34% af patienterne PD-L1 \geq 50%, 28.1% af patienterne PD-L1 1-49% og 30.6% af patienterne PD-L1 < 1%.

5.3.2 Resultater per studie

Resultater per studie præsenteres i tabel A3a for KEYNOTE-189. Endvidere er Kaplan-Meier kurver for OS inkluderet efter tabellen for ITT populationen samt PD-L1 subgrupper.

Data for ITT anvendes ikke i de komparative analyser, men er medtaget, da ITT var præspecificeret i de primære og sekundære endepunkter i studiet. Data i ITT danner endvidere baggrund for EMA's vurdering og godkendelse af pembrolizumab i kombination med platin-baseret kemoterapi og pemetrexed til 1L behandling af ikke-planocellulær metastatisk NSCLC hos voksne [1,2].

De definerede populationer i Medicinrådets protokol er baseret på specifikke PD-L1 subgrupper, hvorfor disse vil indgå i analyserne. For nogle af effektmålene defineret i Medicinrådets protokol findes data kun rapporteret for ITT populationen (dette gør sig gældende for behandlingsophør, bivirkninger og livskvalitet). Dette er tilsvarende set i tidligere ansøgninger i Medicinrådet indenfor bla. NSCLC, hvor bivirkninger og livskvalitet kun er rapporteret for ITT populationen (og ikke i PD-L1 subgrupper).

5.3.3 Komparative analyser

Resultater samt metodebeskrivelse per PICO fremgår af tabel A4c.

Overlevelse (tabel A4c):

Til analysen af overlevelse for subgruppen af patienter med PD-L1 < 1% anvendes data fra KEYNOTE-189 med en median follow-up tid på 10.5 måneder. I alt 127 patienter med PD-L1 < 1% var randomiseret i pembrolizumab + kemoterapi gruppen og tilsvarende 63 patienter i kemoterapi gruppen [3].

Resultat:

Der findes en absolut forskel i den mediane overlevelse imellem pembrolizumab + kemoterapi og kemoterapi på 3.2 måneder til fordel for pembrolizumab + kemoterapi. HR for overlevelse for pembrolizumab + kemoterapi vs. kemoterapi er 0.59 (95% CI 0.38-0.92), hvilket er statistisk signifikant. Andelen af patienter i live ved 12-måneder var 61.7% i pembrolizumab + kemoterapi gruppen sammenlignet med 52.2% i kemoterapi gruppen (en absolut forskel på 9.5% til fordel for pembrolizumab + kemoterapi gruppen) [3].

Det er her væsentligt at understrege, at Kaplan-Meier kurverne for OS i subgruppen af patienter med PD-L1 < 1% adskiller sig meget tidligt i behandlingsforløbet (se figur 2 i appendix efter tabel A3a). Allerede indenfor de to første måneder ses en tydelig adskillelse af OS kurverne for pembrolizumab + kemoterapi vs. kemoterapi, hvilket indikerer at behandlingseffekten er drevet af pembrolizumab [3].

Behandlingsophør grundet bivirkninger (tabel A4c):

Behandlingsophør grundet bivirkninger er kun rapporteret for ITT populationen i KEYNOTE-189 [3], hvorfor der ikke kan rapporteres for dette effektmål separat for subgruppen af patienter med PD-L1 < 1%. Nedenfor er beskrevet data for ITT populationen.

Resultat:

I KEYNOTE-189 var den gennemsnitlige behandlingsvarighed 7.4 ± 4.7 måneder i pembrolizumab + kemoterapi gruppen sammenlignet med 5.4 ± 4.3 måneder i kemoterapi gruppen [3]. I KEYNOTE-189 stoppede 27.7% af patienterne i pembrolizumab + kemoterapi gruppen en eller flere af behandlingerne som følge af en bivirkning sammenlignet med 14.9% i kemoterapi gruppen (en absolut forskel på 12.8% til fordel for kemoterapi gruppen). Andelen på 27.7% i pembrolizumab + kemoterapi gruppen dækker behandlingsophør af pembrolizumab, platin-baseret kemoterapi eller pemetrexed (eller ophør af flere af behandlingerne). RR for behandlingsophør grundet bivirkninger imellem de to behandlingsgrupper er 1.86 (95% CI 1.30-2.70). Ses der udelukkende på den andel af patienter som stoppede pembrolizumab grundet bivirkninger var andelen kun på 20.2%. [3].

I KEYNOTE-021G stoppede 17% af patienterne en eller flere af behandlingerne som følge af en bivirkning i pembrolizumab + kemoterapi gruppen sammenlignet med 13% af patienterne i kemoterapi gruppen. Den mediane behandlingsvarighed i pembrolizumab + kemoterapi gruppen var 10.1 (0-29) måneder sammenlignet med 4.9 (0-31) måneder i kemoterapi gruppen [10].

Den mindste klinisk relevante forskel defineret for dette effektmål i Medicinrådets protokol er 5% ARR. Det bør overvejes om der ved den øget synergistiske behandlingseffekt af pembrolizumab + kemoterapi kan accepteres en svagt stigende andel af patienter med behandlingsophør grundet bivirkninger.

Overordnet set afspejler behandlingsophør grundet bivirkninger ikke hele merværdien af pembrolizumab + kemoterapi behandling. Bla. er der næsten dobbelt så mange patienter i pembrolizumab + kemoterapi gruppen, der er i fortsat behandling (33.8%) sammenlignet med kemoterapi gruppen (17.8%) i KEYNOTE-189 [3]. Endvidere er der studier som har rapporteret, at patienter kan vedblive med at have effekt af pembrolizumab behandling (eller anden anti-PD-1/PD-L1 behandling) efter behandlingen er ophørt grundet den immun-aktiverende virkningsmekanisme kan resultere i langvarige behandlingsrespons [17-20]. Dette er yderligere detaljeret i appendix.

Progressionsfri overlevelse (PFS) (tabel A4c):

Til analysen af PFS for subgruppen af patienter med PD-L1 < 1% anvendes data fra KEYNOTE-189 med en median follow-up tid på 10.5 måneder. I alt 127 patienter med PD-L1 < 1% var randomiseret i pembrolizumab + kemoterapi gruppen og tilsvarende 63 patienter i kemoterapi gruppen [3].

Resultat:

Der findes en absolut forskel imellem pembrolizumab + kemoterapi vs. kemoterapi på 1.0 måneder til fordel for pembrolizumab + kemoterapi. HR imellem de to grupper er 0.75 (95% CI 0.53-1.05), hvilket ikke er signifikant [3].

Det er her væsentligt at understrege, at Kaplan-Meier kurverne for PFS i subgruppen af patienter med PD-L1 < 1% adskiller sig tidligt i behandlingsforløbet allerede indenfor de første måneder, hvilket indikerer at behandlingseffekten er drevet af pembrolizumab [3].

Pembrolizumab (og anden anti-PD-1/PD-L1 behandling) kan resultere i atypiske responsmønstre målt ved RECIST v 1.1 (feks. pseudoprogression), hvorfor PFS bestemt ved hjælp af RECIST v1.1 ikke nødvendigvis repræsenterer den sande behandlingseffekt af immunterapi. Derfor betragtes OS som den gyldne standard for onkologisk behandling af metastatisk NSCLC jf. ESMO guidelines for Magnitude of Clinical Benefit Scale [24-25]. Dette er understøttet af en nyligt publiceret meta-analyse, der viser at OS (fremfor PFS) er et bedre behandlingsmål for anti-PD-1/PD-L1 behandling [26]. Endvidere er det i EPAR nævnt, at den signifikante OS gevinst for pembrolizumab + kemoterapi i subgruppen af patienter med PD-L1 < 1% er et resultat der har klinisk værdi [1].

Bivirkninger grad 3-5 (tabel A4c):

Bivirkninger grad 3-5 er kun rapporteret for ITT populationen i KEYNOTE-189 [3], hvorfor der ikke kan rapporteres for dette effektmål separat for subgruppen af patienter med PD-L1 < 1%. Nedenfor er beskrevet data for ITT populationen.

Resultat:

I KEYNOTE-189 oplevede 67.2% af patienterne i pembrolizumab + kemoterapi gruppen en grad 3-5 bivirkning sammenlignet med 65.8% i kemoterapi gruppen (en absolut forskel på 1.4% til fordel for kemoterapi gruppen). RR imellem de to behandlingsgrupper er 1.02 (95% CI 0.91-1.16) [3].

I KEYNOTE-021G oplevede 41% af patienterne en grad 3-5 bivirkning i pembrolizumab + kemoterapi gruppen sammenlignet med 27% af patienterne i kemoterapi gruppen [10]. Det er relevant at nævne, at 85% af patienterne i pembrolizumab gruppen modtog pemetrexed som vedligeholdelsesbehandling sammenlignet med kun 69% af patienterne i kemoterapi gruppe [9]. Bivirkningsprofilen for pembrolizumab + kemoterapi i KEYNOTE-021G var sammenlignelig med KEYNOTE-189.

En liste over grad 3-5 bivirkninger i KEYNOTE-189 er inkluderet i appendix fra den kliniske studie rapport [16] samt fra EPAR [1]. De bivirkninger der adskiller sig imellem behandlingsgrupperne er en højere frekvens af immun-relaterede bivirkninger for pembrolizumab + kemoterapi gruppen sammenlignet med kemoterapi gruppen. De opståede immun-relaterede bivirkninger er velkendte og svarer til data fra tidligere pembrolizumab studier. Der er klinisk erfaring på de onkologiske afdelinger i forhold til at håndtere disse immun-relaterede bivirkninger.

Den mindste klinisk relevante forskel defineret for dette effektmål i Medicinrådets protokol er 5% ARR. Det kan være vanskeligt at vise en absolut risiko reduktion i toksicitet, når man lægger immunterapi oveni standardbehandling. I dansk klinisk praksis anvendes kemoterapi som standardbehandling med en acceptabel toksicitet til 1L behandling af metastatisk NSCLC med PD-L1 < 50% [11]. I KEYNOTE-189 er det et klinisk relevant resultat, at pembrolizumab + kemoterapi ikke øger andelen af alvorlige bivirkninger grad 3-5 sammenlignet med kemoterapi alene. Den øget synergistiske behandlingseffekt af pembrolizumab + kemoterapi opnås således uden en øgning i grad 3-5 bivirkninger. Dette er også relevant set i betragtning af, at patienterne i kombinationsgruppen modtager mere behandling og bliver behandlet i længere tid end kemoterapi gruppen [3].

Der foreligger endvidere studier, der indikerer, at immun-relaterede bivirkninger kan være en markør for behandlingseffekt af pembrolizumab (eller andre anti-PD-1/PD-L1 behandlinger) grundet den immun-aktiverende virkningsmekanisme [21-24]. Forekomst af immun-relaterede bivirkninger kan derfor være en surrogat markør for effekt af immunterapi behandling.

Livskvalitet EORTC-QLQ-C30 (tabel A4c):

Livskvalitet målt ved EORTC-QLQ-C30 er kun rapporteret for ITT populationen i KEYNOTE-189 [1,4], hvorfor det ikke er muligt at rapportere for dette effektmål separat for subgruppen af patienter med PD-L1 < 1%. Nedenfor er beskrevet data for ITT populationen.

I KEYNOTE-189 blev livskvalitet målt ved EORTC-QLQ-C30 ved baseline og ved præspecificerede post-baseline tidspunkter jf. studieprotokollen. Data er opgjort som den gennemsnitlige ændring fra baseline til uge 21 i KEYNOTE-189 i EORTC QLQ-C30 global health status/quality of life scoren. Data er angivet som leastsquares (LS) means, hvilket er forskel i gruppens middelværdi efter justering for kovariater [1,4]. Der er inkluderet en mere detaljeret beskrivelse af den statistiske analyse metode for livskvalitet målt ved EORTC-QLQ-C30 i tabel A4c.

Resultat:

I KEYNOTE-189 foreligger der livskvalitet data for EORTC-QLQ-C30 målt som forskel i LS mean imellem behandlingsgrupperne i uge 21. I uge 21 havde 62% af patienterne i pembrolizumab + kemoterapi gruppen udfyldt spørgeskemaet sammenlignet med 46% i kemoterapi gruppen. I pembrolizumab + kemoterapi gruppen var EORTC-QLQ-C30 LS mean 1.3 vs. -4.0 i kemoterapi gruppen (en absolut forskel på 5.3 til fordel for pembrolizumab + kemoterapi gruppen) [1,4].

KEYNOTE-189 viser en ændring i livskvalitet på 5-10 point til fordel for pembrolizumab + kemoterapi gruppen. Dette understøtter, at patienterne oplever en forbedret livskvalitet af pembrolizumab + kemoterapi behandling sammenlignet med kemoterapi alene.

Der foreligger også livskvalitet data fra KEYNOTE-189 for tid til forværring målt ved hoste, brystsmerte og dyspnø (Time to true deterioration in composite of cough (LC13-Q1), chest pain (LC13-Q10), or dyspnea (C30-Q8) based on the stratified log-rank test and the stratified Cox model with treatment as covariate).

Median for tid til forværring var ikke nået i pembrolizumab + kemoterapi gruppen (NR, 95% CI 10.2-NR) sammenlignet med 7.0 måneder (95% 4.8-NR) i kemoterapigruppen (HR= 0.81, 95% CI 0.60-1.09, p=0.081) [1,4].

Objektiv responsrate (tabel A4c):

I KEYNOTE-189 var ORR i subgruppen af patienter med PD-L1 < 1% 32.3% (95% CI 24.3-41.2) i pembrolizumab + kemoterapi gruppen vs. 14.3% (95% CI 6.7-25.4) i kemoterapi gruppen. Dette giver en absolut forskel i ORR på 17.4% (95% CI 4.3-28.6) til fordel for pembrolizumab + kemoterapi [3].

Konklusion af komparative analyser, klinisk spørgsmål 3:

Overlevelse er det mest kritiske effektmål for 1L behandling af metastatisk NSCLC, og bør derfor veje tungest i analysen jf. ESMO guidelines for Magnitude of Clinical Benefit Scale [25-26]. Dette er understøttet af en nyligt publiceret meta-analyse, som viser at OS er det mest relevante effektmål for anti-PD-1/PD-L1 behandling [27].

Behandlingsophør grundet bivirkninger tager ikke nødvendigvis højde for, at der ved behandling med pembrolizumab + kemoterapi kan etableres et langvarigt behandlingsrespons også efter behandlingsophør (grundet den immun-aktiverende virkningsmekanisme) [17-20]. Forskellen i behandlingsophør betragtes som lille imellem de to behandlingsgrupper, også set i lyset af den forskellige behandlingstidslængde. Overordnet set vurderes det, særligt med baggrund i den signifikant forbedrede OS, at behandling med pembrolizumab + kemoterapi fører til merværdi sammenlignet med kemoterapi som 1L behandling af metastatisk NSCLC med ikke-planocellulær histologi og PD-L1 ekspresion på < 1%.

6 Referencer

References should be formatted using the *Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals: Sample References* by the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) (www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html). Further details of the requirements can be found in *Citing Medicine* (www.nlm.nih.gov/citingmedicine). In-text citations should follow the Vancouver style and use square brackets ([x]).

- [1] Keytruda (pembrolizumab) European Public Assessment Report (EPAR) EMEA/H/C/003820/II/0043, 26 July 2018 (KEYNOTE-189)
- [2] Keytruda (pembrolizumab) Summary of Product Characteristics (SPC) 4. September 2018
- [3] Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018;378(22):2078-2092
- [4] Garassino MC, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F et al. Health-Related Quality of Life in the KEYNOTE-189 Study of Pembrolizumab or Placebo Plus Pemetrexed and Platinum for Metastatic NSCLC. *J.Clin Oncol* 2018 abstract #9021
- [5] Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2016; 10(2):93-105
- [6] Brahmer J, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A et al. Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab versus Platinum-based Chemotherapy for Advanced NSCLC with PD-L1 TPS $\geq 50\%$. *J Thorac Oncol* 2017; 12 (Suppl 2): 1793-4
- [7] Brahmer J, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A et al. Health-related quality-of-life results for pembrolizumab versus chemotherapy in advanced, PD-L1 positive NSCLC (KEYNOTE-024) a multicentre, international, randomized, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(12):1600-1609
- [8] Brahmer J, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A et al. Progression After the Next Line of Therapy (PFS2) and Updated OS Among Patients with Advanced NSCLC and PD-L1 TPS $\geq 50\%$ Enrolled in KEYNOTE-024. *J Clin Oncol* 2017; 35 (15, Suppl 1): 9000
- [9] Langer CJ, Gadgeel SM, Borghaei H, Papadimitrakopoulou VA, Patnaik A, Powell SF et al. Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomized, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study. *Lancet Oncol* 2016; 17(11):1497-1508
- [10] Borghaei H, Langer CJ, Gadgeel S, Papadimitrakopoulou VA, Patnaik A, Powell SF et al. 24-Month Overall Survival from KEYNOTE-021 Cohort G: Pemetrexed and Carboplatin with or without Pembrolizumab as First-Line Therapy for Advanced Nonsquamous Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2018 Aug 21. pii: S1556-0864(18)30942-0. doi: 10.1016/j.jtho.2018.08.004.
- [11] Referenceprogram NSCLC stadie IV. Dansk Onkologisk Lungecancer Gruppe (DOLG). 27. Maj 2018
- [12] Garon EB, Rizvi NA, Hui R, Leighl N, Balmanoukian AS, Eder JP et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2015;372(21):2018-28

- [13] Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han JY et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387(10027):1540-50.
- [14] Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, Tafreshi A, Gümüş M, Mazières J et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018 Sep 25. doi: 10.1056/NEJMoa1810865.
- [15] Keytruda (pembrolizumab) European Public Assessment Report (EPAR) EMEA/H/C/003820/II/0011, 15 December 2016 (KEYNOTE-024)
- [16] Keynote-189 Clinical Study Report P189V01MK3475
- [17] Herbst RS, Garon EB, Kim D-W, Cho BC, Gadgeel S, Lena H et al. KEYNOTE-010: Durable Clinical Benefit in Patients with Previously Treated, PD-L1 Expressing NSCLC Who Completed Pembrolizumab. *J Thorac Oncol* 2017; 12 (1, Suppl 1): S254-5
- [18] Tachihara M, Negoro S, Inoue T, Tamiya M, Akazawa Y, Uenami T et al. Efficacy of anti-PD-1/PD-L1 antibodies after discontinuation due to adverse events in non-small cell lung cancer patients (HANSHIN 0316). *BMC Cancer* 2018 18 (1):946 doi: 10.1186/s12885-018-4819-2
- [19] Schadendorf D, Wolchok JD, Hodi FS, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Rutkowski P et al. Efficacy and Safety Outcomes in Patients With Advanced Melanoma Who Discontinued Treatment With Nivolumab and Ipilimumab Because of Adverse Events: A Pooled Analysis of Randomized Phase II and III Trials. *J Clin Oncol* 2017; 35: 3807-14.
- [20] Martini DJ, Hamieh L, McKay RR, Harshman LC, Brandao R, Norton CK et al. Durable Clinical Benefit in Metastatic Renal Cell Carcinoma Patients Who Discontinue PD-1/PD-L1 Therapy for Immune-Related Adverse Events. *Cancer Immunol Res* 2018; 6(4): 402-8
- [21] Lisberg A, Tucker DA, Goldman JW, Wolf B, Carroll J, Hardy A et al. Treatment-Related Adverse Events Predict Improved Clinical Outcome in NSCLC Patients on KEYNOTE-001 at a Single Center. *Cancer Immunol Res* 2018; 6(3); 288–94
- [22] Freeman-Keller M, Kim Y, Cronin H, Richards A, Gibney G, and Weber JS. Nivolumab in Resected and Unresectable Metastatic Melanoma: Characteristics of Immune-Related Adverse Events and Association with Outcomes. *Clin Cancer Res* 2016; 22(4); 886–94
- [23] Toi Y, Sugawara S, Kawashima Y, Aiba T, Kawana S, Saito R et al. Association of Immune-Related Adverse Events with Clinical Benefit in Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Treated with Nivolumab. *Oncologist* 2018 Jun 22. pii: theoncologist.2017-0384. doi: 10.1634/theoncologist.2017-0384.
- [24] Grangeon M, Tomasini P, Chaleat S, Jeanson A, Souquet-Bressand M, Khobta N et al. Association Between Immune-Related Adverse Events and Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitors in Non-Small Cell Lung Cancer. *Clinical Lung Cancer* 2018 doi: <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2018.10.002>.
- [25] Cherny NI, Sullivan R, Dafni U, Kerst JM, Sobrero A, Zielinski C et al. A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). *Ann Oncol* 2015; 26: 1547-73

[26] Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J, Latino NJ, Pentheroudakis G, Douillard J-Y et al. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. *Ann Oncol.* 2017; 28(10): 2340-66

[27] Gyawali B, Hey SP, Kesselheim AS. Comparison of Response Patterns for Progression-Free Survival and Overall Survival Following Treatment for Cancer With PD-1 Inhibitors – A Meta-analysis of Correlation and Differences in Effect Sizes. *JAMA Network Open.* 2018;1(2):e180416.
doi:10.1001/jamanetworkopen.2018.0416

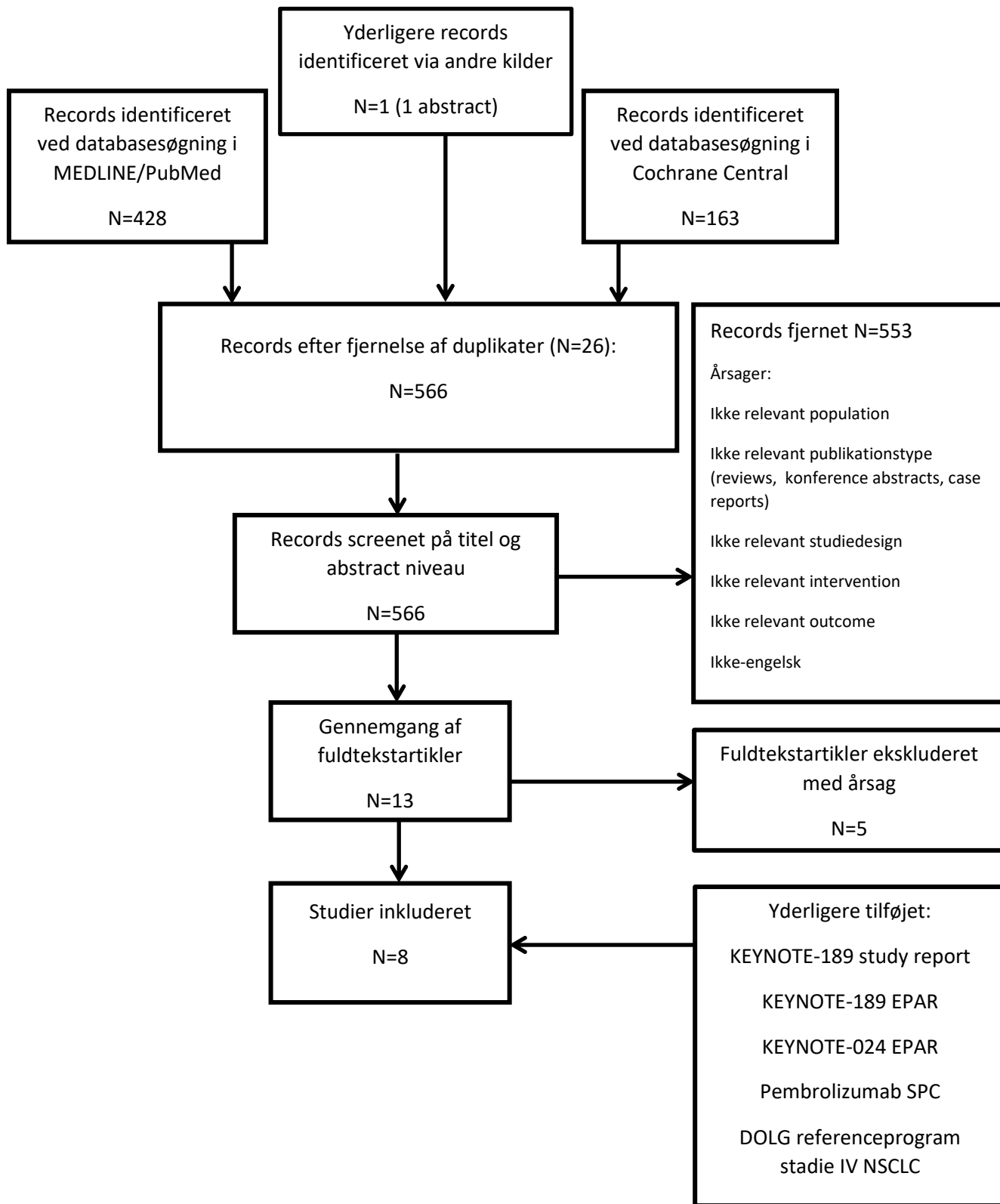
7 Appendix

Litteratursøgning

Table A1 Inclusion and exclusion criteria

Inclusion criteria	<p>Population: Voksne patienter ≥ 18 år med metastatisk ikke-småcellet lungekræft (NSCLC) som ikke har modtaget tidligere behandling for metastatisk sygdom.</p> <p>Intervention(s): Pembrolizumab + platin-baseret kemoterapi + pemetrexed/vinorelbine</p> <p>Comparator(s): Pembrolizumab monoterapi eller platin-baseret kemoterapi + pemetrexed/vinorelbine</p> <p>Outcomes: Overlevelse, overlevelse i PD-L1 subgrupper, alvorlige bivirkninger (3-4), progressionsfri overlevelse, livskvalitet (HQoL)</p> <p>Settings (if applicable): N/A</p> <p>Study design: Randomiseret klinisk studie</p> <p>Language restrictions: Engelsk</p> <p>Other search limits or restrictions applied: N/A</p>
Exclusion criteria	<p>Population: Metastatisk ikke-småcellet NSCLC som har modtaget tidligere behandling for metastatisk sygdom. NSCLC med EFGR/ALK mutationer.</p> <p>Intervention(s): Øvrige interventioner der ikke inkluderer kombination af pembrolizumab + platin-baseret kemoterapi + pemetrexed/vinorelbine</p> <p>Comparator(s): Øvrige interventioner udenfor PICO</p> <p>Outcomes: Outcomes udenfor PICO</p> <p>Settings (if applicable): N/A</p> <p>Study design: Ikke-randomiserede studier, fase I studier, observationelle eller retrospektive studier, case reports, PK/PD studier, reviews, sundhedsøkonomiske eller budget impact analyser, in vitro eller dyrestudier, metaanalyser (der inkluderer studier med 2. linie anti-PD-1 behandling)</p> <p>Language restrictions: Ikke-engelsksproget</p> <p>Other search limits or restrictions applied: Konference abstracts (hvis studie udelukkende er publiceret som abstract og primært studie ikke findes i fuld-tekst artikel)</p>

PRISMA Flowdiagram MEDLINE/PubMed og Cochrane Central



Oversigt over ekskluderede fuldtekstartikler

	Forfatter	Tidsskrift og år	Titel	Eksklusion årsag	Søgning
1	Afzal MZ, Dragnev K, Shirai K.	J Thorac Dis. 2018	A tertiary care cancer center experience with carboplatin and pemetrexed in combination with pembrolizumab in comparison with carboplatin and pemetrexed alone in non-squamous non-small cell lung cancer.	Retrospektivt enkelt-center studie. Ingen OS data er rapporteret og PD-L1 status kun tilgængeligt for 51.8% af patienterne.	PubMed/MEDLINE
2	Khan M, Lin J, Liao G, Tian Y, Liang Y, Li R, Liu M, Yuan Y.	Medicine (Baltimore). 2018	Comparative analysis of immune checkpoint inhibitors and chemotherapy in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials	Meta-analyse som inkluderer studier med anti-PD-1/PD-L1 som 2L behandling	PubMed/MEDLINE
3	Peng TR, Tsai FP, Wu TW.	Int Immunopharmacol. 2017	Indirect comparison between pembrolizumab and nivolumab for the treatment of non-small cell lung cancer: A meta-analysis of randomized clinical trials	Meta-analyse inkluderer studier med anti-PD-1/PD-L1 som 2L behandling	PubMed/MEDLINE
4	Wang C, Yu X, Wang W.	Medicine (Baltimore). 2016	A meta-analysis of efficacy and safety of antibodies targeting PD-1/PD-L1 in treatment of advanced nonsmall cell lung cancer	Meta-analyse inkluderer studier med anti-PD-1/PD-L1 som 2L behandling	PubMed/MEDLINE
5	Blumenthal GM, Zhang L, Zhang H, Kazandjian D, Khozin S, Tang S, Goldberg K, Sridhara R, Keegan P, Pazdur R	JAMA oncology, 2017	Milestone analyses of immune checkpoint inhibitors, targeted therapy, and conventional therapy in metastatic non-small cell lung cancer trials: a meta-analysis	Meta-analyse inkluderer studier med anti-PD-1/PD-L1 som 2L behandling (og en række andre targeterede behandlinger)	Cochrane Central

Hovedkarakteristika af udvalgte studier

Studie karakteristika

Tabel A2 Hoved karakteristika af studier

Table A2a KEYNOTE-189 [3]

Trial name	Study of Pemetrexed+Platinum Chemotherapy With or Without Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With First Line Metastatic Nonsquamous Non-small Cell Lung Cancer (MK-3475-189/KEYNOTE-189)
NCT number	02578680
Objective	To study efficacy and safety of pembrolizumab combined with pemetrexed/platinum chemotherapy versus pemetrexed/platinum chemotherapy alone in participants with advanced or metastatic non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC) who have not previously received systemic therapy for advanced disease and with any level of PD-L1 expression
Publications – title, author, journal, year	<ul style="list-style-type: none"> • Gandhi L et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2018;378(22):2078-2092 [3] • Garassino et al. Health-Related Quality of Life in the KEYNOTE-189 Study of Pembrolizumab or Placebo Plus Pemetrexed and Platinum for Metastatic NSCLC. J.Clin Oncol 2018 abstract #9021 [4]
Study type and design	Double-blind, phase 3 trial where patients were randomly assigned in a 2:1 ratio to receive pemetrexed and a platinum-based drug plus either 200 mg of pembrolizumab or placebo every 3 weeks for 4 cycles followed by pembrolizumab or placebo for up to a total of 35 cycles plus pemetrexed maintenance therapy. Randomization was performed by means of an integrated interactive voice-response and Web-response system. Randomization was stratified according to PD-L1 expression (tumor proportion score $\geq 1\%$ vs. $< 1\%$), choice of platinum-based drug (cisplatin vs. carboplatin), and smoking history (never vs. former or current). Crossover to pembrolizumab monotherapy was permitted among the patients in the placebo-combination group who had verified disease progression.
Follow-up time	Median follow-up 10.5 months (range 0.2-20.4)
Population (inclusion and exclusion criteria)	<p>Inclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Has a histologically-confirmed or cytologically confirmed diagnosis of stage IV nonsquamous NSCLC. • Has confirmation that epidermal growth factor receptor (EGFR) or anaplastic lymphoma kinase (ALK)-directed therapy is not indicated. • Has measurable disease. • Has not received prior systemic treatment for their advanced/metastatic NSCLC. • Can provide tumor tissue. • Has a life expectancy of at least 3 months. • Has a performance status of 0 or 1 on the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status. • Has adequate organ function • If female of childbearing potential, is willing to use adequate contraception for the course of the study through 120 days after the last dose of study medication or through 180 days after last dose of chemotherapeutic agents. • If male with a female partner(s) of child-bearing potential, must agree to use adequate contraception starting with the first dose of study medication

	<p>through 120 days after the last dose of study medication or through 180 days after last dose of chemotherapeutic agents.</p> <p>Exclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Has predominantly squamous cell histology NSCLC. • Is currently participating and receiving study therapy or has participated in a study of an investigational agent and received study therapy or used an investigational device within 4 weeks prior to administration of pembrolizumab. • Before the first dose of study medication: a) Has received prior systemic cytotoxic chemotherapy for metastatic disease, b) Has received antineoplastic biological therapy (e.g., erlotinib, crizotinib, cetuximab), c) Had major surgery (<3 weeks prior to first dose) • Received radiation therapy to the lung that is >30 Gy within 6 months of the first dose of study medication. • Completed palliative radiotherapy within 7 days of the first dose of study medication. • Is expected to require any other form of antineoplastic therapy while on study. • Received a live-virus vaccination within 30 days of planned start of study medication. • Has clinically active diverticulitis, intra-abdominal abscess, gastrointestinal obstruction, peritoneal carcinomatosis. • Known history of prior malignancy except if participant has undergone potentially curative therapy with no evidence of that disease recurrence for 5 years since initiation of that therapy, except for successful definitive resection of basal cell carcinoma of the skin, superficial bladder cancer, squamous cell carcinoma of the skin, in situ cervical cancer, or other in situ cancers. • Has known active central nervous system (CNS) metastases and/or carcinomatous meningitis. • Previously had a severe hypersensitivity reaction to treatment with another monoclonal antibody (mAb). • Known sensitivity to any component of cisplatin, carboplatin or pemetrexed. • Has active autoimmune disease that has required systemic treatment in past 2 years. • Is on chronic systemic steroids. • Is unable to interrupt aspirin or other nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), other than an aspirin dose ≤ 1.3 g per day, for a 5-day period (8-day period for long-acting agents, such as piroxicam). • Is unable or unwilling to take folic acid or vitamin B12 supplementation. • Had prior treatment with any other anti-programmed cell death-1 (PD-1), or PD-ligand 1 (PD-L1) or PD-L2 agent or an antibody targeting other immunoregulatory receptors or mechanisms. Has participated in any other pembrolizumab study and has been treated with pembrolizumab. • Has an active infection requiring therapy. • Has known history of Human Immunodeficiency Virus (HIV). • Has known active Hepatitis B or C. • Has known psychiatric or substance abuse disorder that would interfere with cooperation with the requirements of the trial. • Is a regular user (including "recreational use") of any illicit drugs or had a recent history (within the last year) of substance abuse (including alcohol). • Has symptomatic ascites or pleural effusion. • Has interstitial lung disease or a history of pneumonitis that required oral of IV glucocorticoids to assist with management.
--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

	<ul style="list-style-type: none"> Is pregnant or breastfeeding, or expecting to conceive or father children prior to 120 days after the last dose of study medication or through 180 days after last dose of chemotherapeutic agents. 																																																
Intervention	All patients received four cycles of the investigator's choice of intravenously (i.v.) administered cisplatin (75 mg per square meter of body surface area) or carboplatin (area under the concentration-time curve (AUC), 5 mg per milliliter per minute) plus pemetrexed (500 mg per square meter) every 3 weeks. In the intervention arm patients received the above treatments in combination with pembrolizumab 200 mg every third week administered i.v. for up to 35 cycles. 410 patients were randomized to the pembrolizumab-chemotherapy intervention group compared to 206 patients randomized in the chemotherapy control group.																																																
Baseline characteristics	<p>The baseline demographic and disease characteristics were generally well balanced between the two arms except the percentage of men was higher in the pembrolizumab + chemotherapy arm than in the chemotherapy arm. Baseline characteristics are listed in the table below.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Pembrolizumab + chemotherapy (n=410)</th> <th>Chemotherapy (n=206)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Age, median (range)</td> <td>65.0 (34.0-84.0)</td> <td>63.5 (34.0-84.0)</td> </tr> <tr> <td>Men/women (%)</td> <td>62%/38%</td> <td>52.9%/47.1%</td> </tr> <tr> <td>ECOG PS 0/1 (%)</td> <td>45.4%/53.9%</td> <td>38.8%/60.7%</td> </tr> <tr> <td>Smoking (%)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> Current/former</td> <td>88.3%</td> <td>87.9%</td> </tr> <tr> <td> Never</td> <td>11.7%</td> <td>12.1%</td> </tr> <tr> <td>Brain metastases (%)</td> <td>17.8%</td> <td>17.0%</td> </tr> <tr> <td>PD-L1 (%)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> <1</td> <td>31.0%</td> <td>30.6%</td> </tr> <tr> <td> 1-49%</td> <td>31.2%</td> <td>28.2%</td> </tr> <tr> <td> ≥50%</td> <td>32.2%</td> <td>34.0%</td> </tr> <tr> <td>Previous therapies for non-metastatic disease (%)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> Radiotherapy</td> <td>6.8%</td> <td>9.7%</td> </tr> <tr> <td> Neoadjuvant therapy</td> <td>1.2%</td> <td>2.9%</td> </tr> <tr> <td> Adjuvant therapy</td> <td>6.1%</td> <td>6.8%</td> </tr> </tbody> </table>		Pembrolizumab + chemotherapy (n=410)	Chemotherapy (n=206)	Age, median (range)	65.0 (34.0-84.0)	63.5 (34.0-84.0)	Men/women (%)	62%/38%	52.9%/47.1%	ECOG PS 0/1 (%)	45.4%/53.9%	38.8%/60.7%	Smoking (%)			Current/former	88.3%	87.9%	Never	11.7%	12.1%	Brain metastases (%)	17.8%	17.0%	PD-L1 (%)			<1	31.0%	30.6%	1-49%	31.2%	28.2%	≥50%	32.2%	34.0%	Previous therapies for non-metastatic disease (%)			Radiotherapy	6.8%	9.7%	Neoadjuvant therapy	1.2%	2.9%	Adjuvant therapy	6.1%	6.8%
	Pembrolizumab + chemotherapy (n=410)	Chemotherapy (n=206)																																															
Age, median (range)	65.0 (34.0-84.0)	63.5 (34.0-84.0)																																															
Men/women (%)	62%/38%	52.9%/47.1%																																															
ECOG PS 0/1 (%)	45.4%/53.9%	38.8%/60.7%																																															
Smoking (%)																																																	
Current/former	88.3%	87.9%																																															
Never	11.7%	12.1%																																															
Brain metastases (%)	17.8%	17.0%																																															
PD-L1 (%)																																																	
<1	31.0%	30.6%																																															
1-49%	31.2%	28.2%																																															
≥50%	32.2%	34.0%																																															
Previous therapies for non-metastatic disease (%)																																																	
Radiotherapy	6.8%	9.7%																																															
Neoadjuvant therapy	1.2%	2.9%																																															
Adjuvant therapy	6.1%	6.8%																																															
Primary and secondary endpoints	<p>Primary endpoints:</p> <ul style="list-style-type: none"> Overall survival (time from randomization to death from any cause) and progression-free survival (time from randomization to disease progression as assessed by blinded, independent central radiologic review according to RECIST version 1.1, or death from any cause, whichever occurred first) <p>Secondary endpoints:</p> <ul style="list-style-type: none"> Response rate (the percentage of patients with a confirmed complete or partial response by blinded, independent central radiologic review according to RECIST version 1.1) Duration of response (time from first documented complete or partial response to disease progression or death) Safety 																																																
Method of analysis	<ul style="list-style-type: none"> Efficacy was assessed in the intention-to-treat population which included all patients who had undergone randomization. Safety was assessed in the as-treated population which included all patients who had undergone randomization and received at least one dose of the assigned combination therapy. The Kaplan-Meier method was used to estimate overall and progression-free survival. 																																																

	<ul style="list-style-type: none"> ○ Data for patients who were alive or lost to follow-up were censored for overall survival at the time they were last known to be alive; data for patients who crossed over were not censored at the time of crossover. ○ Data for patients who were alive and did not have disease progression or who were lost to follow-up were censored for the analysis of progression-free survival at the time of the last imaging assessment. ● The stratified log-rank test was used to assess between-group differences in overall and progression-free survival. Hazard ratios and associated 95% confidence intervals were calculated with the use of a stratified Cox Proportional-hazards model and Efron’s method for handling tied events to assess the magnitude of the treatment difference. Differences in response rate were assessed with the stratified method of Miettinen and Nurminen.
Subgroup analyses	<p>As prespecified in the protocol, subgroup analyses were planned to determine whether the treatment effect is consistent across various subgroups for OS, PFS and ORR (with a nominal 95% CI) with the following classification variables:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Age category (≤ 65, >65 years) ● ECOG Performance Scale (0, 1) ● Sex (female, male) ● Race (white, non-white) ● Smoking status (never, former/ current) ● Brain metastasis status at baseline (yes, no) ● PD-L1 expression (unknown, TPS $<1\%$, or TPS $\geq 1\%$) ● Platinum chemotherapy (cisplatin, carboplatin)

Table A2b KEYNOTE-024 [5]

Trial name	Study of Pembrolizumab (MK-3475) Compared to Platinum-Based Chemotherapies in Participants With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (MK-3475-024/KEYNOTE-024)
NCT number	02142738
Objective	To study efficacy and safety of pembrolizumab versus investigator's choice of cytotoxic chemotherapy as first-line therapy for patients with advanced NSCLC and PD-L1 TPS of 50% or greater.
Publications – title, author, journal, year	<ul style="list-style-type: none"> • Reck M et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. <i>N Engl J Med.</i> 2016; 10(2):93-105 [5] • Brahmer J et al. Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab versus Platinum-based Chemotherapy for Advanced NSCLC with PD-L1 TPS \geq50%. <i>J Thorac Oncol</i> 2017; 12 (Suppl 2): 1793-4 [6] • Brahmer J et al. Health-related quality-of-life results for pembrolizumab versus chemotherapy in advanced, PD-L1 positive NSCLC (KEYNOTE-024) a multicentre, international, randomized, open-label phase 3 trial. <i>Lancet Oncol.</i> 2017;18(12):1600-1609 [7] • Brahmer J et al. Progression After the Next Line of Therapy (PFS2) and Updated OS Among Patients with Advanced NSCLC and PD-L1 TPS \geq 50% enrolled in KEYNOTE-024. <i>J Clin Oncol</i> 2017 (ASCO abstract) [8]
Study type and design	Open-label, phase 3 trial where patients were randomly assigned in a 1:1 ratio to receive treatment with either pemetrexed and a platinum-based drug plus either 200 mg of pembrolizumab or placebo every 3 weeks for 4 cycles followed by pembrolizumab or placebo for up to a total of 35 cycles plus pemetrexed maintenance therapy. Randomization was performed by means of an integrated interactive voice-responpembrolizumab for 35 cycles ot the investigator's choice of one of the following five platinum-based chemotherapy regimens for 4-6 cycles: carboplatin plus pemetrexed, cisplatin plus pemetrexed, carboplatin plus gemcitabine, cisplatin plus gemcitabine, or carboplatin plus paclitaxel (regimens that included pemetrexed were only permitted for non-squamous patients). Randomization was stratified by ECOG performance status (0 vs. 1), tumor histologic type (squamous vs. non-squamous) and region of enrollment (East-Asia vs. non-East Asia). Patients in the chemotherapy group, who had disease progression verified by blinded, independent, central radiologic review, could cross over to receive pembrolizumab if safety criteria were met.
Follow-up time	Primary analysis: Median follow-up 11.2 months (range 6.3 to 19.7) [5] Updated analysis: Median follow-up 25.2 months [6]
Population (inclusion and exclusion criteria)	<p>Inclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Histological or cytological diagnosis of Stage IV NSCLC lacking epidermal growth factor receptor (EGFR)-sensitizing mutation and/or anaplastic lymphoma kinase (ALK) translocation, and received no prior systemic chemotherapy treatment for their metastatic NSCLC • At least one radiographically measurable lesion per RECIST 1.1 • Life expectancy of at least 3 months • Performance status of 0 or 1 on the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status • Adequate organ function • No history of prior malignancy, with the exception of basal cell carcinoma of the skin, superficial bladder cancer, squamous cell carcinoma of the skin, or in situ cervical cancer, or has undergone potentially curative therapy with no evidence of that disease recurrence for 5 years since initiation of that therapy • Provided newly obtained formalin fixed tumor tissue from a biopsy of a

	<p>tumor at the time of or AFTER the diagnosis of metastatic disease has been made AND from a site not previously irradiated</p> <ul style="list-style-type: none"> • PD-L1 strong expressing tumor as determined by immunohistochemistry (IHC) at a central laboratory • Female participants must have a negative pregnancy test at screening if of childbearing potential or be of non-childbearing potential • Female participants of childbearing potential and male partners with female partners of childbearing potential must agree to use 2 adequate barrier methods of contraception during the study and for 120 days after last dose of study drug and up to 180 days after last dose of chemotherapy <p>Exclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • EGFR sensitizing mutation and/or ALK translocation • Has received systemic therapy for the treatment of their stage IV NSCLC. Completion of treatment with chemotherapy and/or radiation as part of neoadjuvant/adjuvant therapy is allowed as long as therapy was completed at least 6 months prior to the diagnosis of metastatic disease. • Currently participating or has participated in a study of an investigational agent or using an investigational device within 30 days of first dose of study drug • Tumor specimen is not evaluable for PD-L1 expression by the central laboratory • Receiving systemic steroid therapy <= 3 days prior to first dose of study drug or receiving any other form of immunosuppressive medication • Expected to require any other form of systemic or localized antineoplastic therapy during the study • Received prior systemic cytotoxic chemotherapy, biological therapy, major surgery within 3 weeks of first dose of study drug; received thoracic radiation therapy of > 30 gray (Gy) within 6 months of first dose of study drug • Received prior therapy with an anti-programmed cell death protein 1 (anti-PD-1), anti-PD-L1, anti-programmed cell death-ligand 2 (anti-PD-L2), anti-CD137 (4-1BB ligand, a member of the Tumor Necrosis Factor Receptor [TNFR] family), or anti-Cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen-4 (anti-CTLA-4) antibody (including ipilimumab or any other antibody or drug specifically targeting T-cell co-stimulation or checkpoint pathways) • Has untreated central nervous system (CNS) metastases and/or carcinomatous meningitis • Active autoimmune disease that has required systemic treatment in past 2 years • Allogenic tissue/solid organ transplant • Interstitial lung disease or pneumonitis that has required oral or IV steroids • Received or will receive a live vaccine within 30 days prior to first dose of study drug • Active infection requiring IV systemic therapy • Known history of human immunodeficiency virus (HIV) • Known active tuberculosis, or hepatitis B or C • Known psychiatric or substance abuse disorders that would interfere with cooperation with the requirements of the study • Is, at the time of signing informed consent, a regular user (including "recreational use") of any illicit drugs or had a recent history (within the last year) of substance abuse (including alcohol) • Pregnant or breastfeeding, or expecting to conceive or father children during the study and through 120 days after last dose of pembrolizumab or 180 days after last dose of SOC chemotherapy
--	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

	<ul style="list-style-type: none"> Immediate family member who is investigational site or sponsor staff directly involved with this study 																																													
Intervention	<p>Pembrolizumab was given at a dose of 200 mg i.v. every third week. Investigator's choice of chemotherapy were the following options:</p> <ul style="list-style-type: none"> 4-6 cycles of carboplatin AUC 5-6 plus 4-6 cycles of pemetrexed 500 mg/m² every third week followed by optional pemetrexed maintenance therapy given at a dose of 500 mg/m² every 3 weeks 4-6 cycles cisplatin 75 mg/m² plus plus 4-6 cycles of pemetrexed 500 mg/m² every third week followed by optional pemetrexed maintenance therapy given at a dose of 500 mg/m² every 3 weeks 4-6 cycles of carboplatin AUC 5-6 plus 4-6 cycles gemcitabine 1250 mg/m² every third week 4-6 cycles cisplatin 75 mg/m² plus 4-6 cycles gemcitabine 1250 mg/m² every third week 4-6 cycles of carboplatin AUC 5-6 plus 4-6 cycles of paclitaxel 200 mg/m² every third week Followed by optional pemetrexed maintenance therapy given at a dose of 500 mg/m² every 3 weeks <p>Pemetrexed was only allowed for patients with non-squamous histology. 154 patients were randomized to the pembrolizumab group and 151 patients were randomized to the chemotherapy group.</p>																																													
Baseline characteristics	<p>The demographic and disease characteristics at baseline were generally well balanced between the treatment groups except for a higher proportion of never smokers in the chemotherapy group and a higher proportion of patients with brain metastases in the pembrolizumab group. The baseline characteristics are listed in the table below.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Pembrolizumab (n=154)</th> <th>Chemotherapy (n=151)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Age, median (range)</td> <td>64.5 (33-90)</td> <td>66 (38-85)</td> </tr> <tr> <td>Men/women (%)</td> <td>59.7%/40.3%</td> <td>62.9%/37.1%</td> </tr> <tr> <td>ECOG PS 0/1 (%)</td> <td>35.1%/64.3%</td> <td>35.1%/64.9%</td> </tr> <tr> <td>Smoking (%)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> Current</td> <td>22.1%</td> <td>20.5%</td> </tr> <tr> <td> Former</td> <td>74.7%</td> <td>66.9%</td> </tr> <tr> <td> Never</td> <td>3.2%</td> <td>12.6%</td> </tr> <tr> <td>Histology (%)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> Squamous</td> <td>18.8%</td> <td>17.9%</td> </tr> <tr> <td> Non-squamous</td> <td>81.2%</td> <td>82.1%</td> </tr> <tr> <td>Brain metastases (%)</td> <td>11.7%</td> <td>6.6%</td> </tr> <tr> <td>Previous therapies for non-metastatic disease (%)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> Neoadjuvant therapy</td> <td>1.9%</td> <td>0.7%</td> </tr> <tr> <td> Adjuvant therapy</td> <td>3.9%</td> <td>2.0%</td> </tr> </tbody> </table>		Pembrolizumab (n=154)	Chemotherapy (n=151)	Age, median (range)	64.5 (33-90)	66 (38-85)	Men/women (%)	59.7%/40.3%	62.9%/37.1%	ECOG PS 0/1 (%)	35.1%/64.3%	35.1%/64.9%	Smoking (%)			Current	22.1%	20.5%	Former	74.7%	66.9%	Never	3.2%	12.6%	Histology (%)			Squamous	18.8%	17.9%	Non-squamous	81.2%	82.1%	Brain metastases (%)	11.7%	6.6%	Previous therapies for non-metastatic disease (%)			Neoadjuvant therapy	1.9%	0.7%	Adjuvant therapy	3.9%	2.0%
	Pembrolizumab (n=154)	Chemotherapy (n=151)																																												
Age, median (range)	64.5 (33-90)	66 (38-85)																																												
Men/women (%)	59.7%/40.3%	62.9%/37.1%																																												
ECOG PS 0/1 (%)	35.1%/64.3%	35.1%/64.9%																																												
Smoking (%)																																														
Current	22.1%	20.5%																																												
Former	74.7%	66.9%																																												
Never	3.2%	12.6%																																												
Histology (%)																																														
Squamous	18.8%	17.9%																																												
Non-squamous	81.2%	82.1%																																												
Brain metastases (%)	11.7%	6.6%																																												
Previous therapies for non-metastatic disease (%)																																														
Neoadjuvant therapy	1.9%	0.7%																																												
Adjuvant therapy	3.9%	2.0%																																												
Primary and secondary endpoints	<p>Primary endpoint:</p> <ul style="list-style-type: none"> Progression-free survival defined as the time from randomization to disease progression or death from any cause according to RECIST v 1.1 by means of blinded, independent, central radiologic review. <p>Secondary endpoints:</p> <ul style="list-style-type: none"> Overall survival defined as the time from randomization to death from any cause. Objective response rate defined as the percentage of patients with a confirmed complete or partial response assessed according to RECIST v. 1.1 by means of blinded, independent, central radiologic review. Safety 																																													

<p>Method of analysis</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Efficacy was assessed in the intention-to-treat population which included all patients who underwent randomization. • Safety was assessed in the as-treated population, which included all patients who received at least one dose of the assigned trial treatment. • The Kaplan-Meier method was used to estimate progression-free and overall survival. <ul style="list-style-type: none"> ○ For progression-free survival, patients who were alive and without disease progression or who were lost to follow-up were censored at the time of the last tumor assessment. ○ For overall survival, patients who were alive or lost to follow-up were censored at the time of the last contact. • Between-group differences in in progression-free and overall survival were assessed with a stratified log-rank test. Hazard ratios and associated 95% confidence intervals were assessed with a stratified Cox proportional hazard model with Efron’s method of tie handling. Differences in response rate were assessed with the stratified Miettinen and Nurminen method.
<p>Subgroup analyses</p>	<p>As prespecified in the protocol, subgroup analyses were planned to determine whether the between-group treatment effect (with a nominal 95% CI) was consistent across various subgroups for the primary endpoint according to the following classification variables:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Age category (≤65, >65 years) • Sex (female, male) • Race (white, non-white) • ECOG status (0, 1) • Geographic region of enrolling site (East Asia, non-East Asia) • Histology (squamous, non-squamous) • Smoking status (never, former, current) • Brain metastasis status (baseline brain metastasis, no baseline brain metastasis) • Investigators’ choice of standard of care chemotherapy

Table A2c KEYNOTE-021G

Trial name	A Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Chemotherapy or Immunotherapy in Participants With Non-small Cell Lung Cancer (MK-3475-021/KEYNOTE-021)
NCT number	02039674
Objective	To study efficacy and safety of pembrolizumab combined with pemetrexed/platinum chemotherapy versus pemetrexed/platinum chemotherapy alone in participants with advanced or metastatic non-squamous NSCLC who have not previously received systemic therapy for advanced disease and with any level of PD-L1 expression
Publications – title, author, journal, year	<ul style="list-style-type: none"> Langer CJ et al. Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomized, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study. <i>Lancet Oncol</i> 2016; 17(11): 1497-1508 [9] Borghaei H et al. 24-Month Overall Survival From KEYNOTE-021 Cohort G: Pemetrexed and Carboplatin With or Without Pembrolizumab As First-Line Therapy for Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. <i>J Thorac Oncol</i>. 2018 Aug 20. pii: S1556-0864(18)30942-0. doi: 10.1016/j.jtho.2018.08.004. [Epub ahead of print] [10]
Study type and design	Randomised. Open-label, phase 2 cohort of a multicohort study where patients were randomly assigned (1:1) to 4 cycles of pembrolizumab plus carboplatin and pemetrexed every 3 weeks followed by pembrolizumab for 24 months and indefinite pemetrexed maintenance therapy or to 4 cycles of carboplatin and pemetrexed alone followed by indefinite pemetrexed maintenance therapy. Patients were randomized in blocks of four stratified by PD-L1 tumor proportion score (<1% vs ≥1%) using an interactive voice-response system. Patients in the carboplatin and pemetrexed alone group who experienced radiological disease progression could cross over to receive pembrolizumab monotherapy after a washout period of 21 days if protocol-specified safety criteria were met.
Follow-up time	Primary analysis: Median follow-up 10.6 months (inter quartile range 8.2-13.3) [9] Updated analysis: Median follow-up 23.9 months (0.8–35.1) [10]
Population (inclusion and exclusion criteria)	<p>Inclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> Stage IIIb/IV NSCLC Disease progression >1 year after completing adjuvant therapy for Stage I-IIIa disease and no systemic therapy for the recurrent disease Resolution of any toxic effects (excepting alopecia) of the most recent therapy At least one radiographically measurable lesion Performance status of 0 or 1 on the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status scale Female participants of reproductive potential must not be pregnant (negative urine or serum human chorionic gonadotropin test within 72 hours of study start) Female and male participants of reproductive potential must agree to use adequate contraception throughout the study period and for up to 120 days after the last dose of study therapy and for up to 180 days after the last dose of chemotherapeutic agents or tyrosine kinase inhibitors. <p>Exclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> Currently participating or has participated in a study of an investigational agent or using an investigational device within 4 weeks of administration of pembrolizumab Expected to require any other form of antineoplastic therapy while on study Is on chronic systemic steroid therapy or on any other form of

	<p>immunosuppressive medication</p> <ul style="list-style-type: none"> • Has received a live-virus vaccination within 30 days of planned treatment start • Clinically active diverticulitis, intra-abdominal abscess, gastrointestinal (GI) obstruction, or abdominal carcinomatosis (known risks factors for bowel perforation) • History of a hematologic malignancy, primary brain tumor or sarcoma, or of another primary solid tumor, unless the participant has undergone potentially curative therapy with no evidence of that disease for 5 years • Active central nervous system (CNS) metastases and/or carcinomatous meningitis • Severe hypersensitivity reaction to treatment with another monoclonal antibody (mAb) • Active autoimmune disease that has required systemic treatment in the past 2 years (replacement therapies for hormone deficiencies are allowed) • Prior treatment with any other anti-programmed cell death protein-1 (anti-PD-1), or PD Ligand-1 (PD-L1) or PD Ligand-2 (PD-L2) agent or an antibody targeting other immuno-regulatory receptors or mechanisms • Systemic cytotoxic chemotherapy, antineoplastic biologic therapy, or major surgery within 3 weeks of the first dose of study medication • Radiation therapy to lung >30 Gy within 6 months of first dose of study medication • Prior tyrosine kinase inhibitor therapy or palliative radiation within 7 days of first dose of study medication • Active infection requiring therapy • History of Human Immunodeficiency Virus (HIV) • Active Hepatitis B or C • Symptomatic ascites or pleural effusion • Interstitial lung disease or pneumonitis requiring oral or IV glucocorticoids • Pregnant or breastfeeding, or expecting to conceive or father children within the projected duration of the study • Psychiatric disorders and substance (drug/alcohol) abuse 																					
<p>Intervention</p>	<p>In the pembrolizumab plus chemotherapy group, 4 cycles of pembrolizumab 200 mg administered over 30 min, pemetrexed 500 mg/m² administered over 10 min, and carboplatin AUC 5 mg/mL per min administered over 15-60 min were given i.v. every 3 weeks in the order listed, followed by pembrolizumab for 24 months and optional indefinite pemetrexed maintenance therapy</p> <p>In the chemotherapy alone group, pemetrexed 500 mg/m² and carboplatin AUC 5 mg/mL per min were given for 4 cycles followed by optional indefinite pemetrexed maintenance therapy.</p> <p>60 patients were randomized to the pembrolizumab plus chemotherapy group and 63 patients were randomized to the chemotherapy group.</p>																					
<p>Baseline characteristics</p>	<p>Demographics and disease characteristics were generally balanced between the two treatment arms. The baseline characteristics are listed in the table below.</p> <table border="1" data-bbox="475 1720 1425 1984"> <thead> <tr> <th></th> <th>Pembrolizumab + chemotherapy (n=60)</th> <th>Chemotherapy (n=63)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Age, median (range)</td> <td>62.5 (54-70)</td> <td>63.2 (58-70)</td> </tr> <tr> <td>Men/women (%)</td> <td>63%/37%</td> <td>59%/41%</td> </tr> <tr> <td>ECOG PS 0/1 (%)</td> <td>40%/58%</td> <td>46%/54%</td> </tr> <tr> <td>Smoking (%)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> Current/former</td> <td>75%</td> <td>86%</td> </tr> <tr> <td> Never</td> <td>25%</td> <td>14%</td> </tr> </tbody> </table>		Pembrolizumab + chemotherapy (n=60)	Chemotherapy (n=63)	Age, median (range)	62.5 (54-70)	63.2 (58-70)	Men/women (%)	63%/37%	59%/41%	ECOG PS 0/1 (%)	40%/58%	46%/54%	Smoking (%)			Current/former	75%	86%	Never	25%	14%
	Pembrolizumab + chemotherapy (n=60)	Chemotherapy (n=63)																				
Age, median (range)	62.5 (54-70)	63.2 (58-70)																				
Men/women (%)	63%/37%	59%/41%																				
ECOG PS 0/1 (%)	40%/58%	46%/54%																				
Smoking (%)																						
Current/former	75%	86%																				
Never	25%	14%																				

	Brain metastases (%)	15%	10%
	PD-L1 (%)		
	<1	35%	37%
	1-49%	32%	37%
	≥50%	33%	27%
	Previous systemic (neo)adjuvant therapy (%)	7%	8%
Primary and secondary endpoints	<p>Primary endpoint:</p> <ul style="list-style-type: none"> Proportion of patients who achieved and objective response, defined as the percentage of patients with radiologically confirmed complete or partial response according to RECIST version 1.1 assessed by masked, independent central review. <p>Secondary endpoints:</p> <ul style="list-style-type: none"> Progression-free survival defined as the time from randomization to RECIST-defined progression based on masked, independent central review or death from any cause Duration of response defined as the time from first documentation of complete or partial response to radiological disease progression Overall survival defined as the time from randomization to death from any cause Safety assessed in the as-treated population which included all patients who received at least one dose of assigned study treatment Correlation between PD-L1 expression levels and antitumour activity 		
Method of analysis	<ul style="list-style-type: none"> Efficacy was assessed in the intention-to-treat population. The Kaplan-Meier method was used to estimate progression-free survival, overall survival and duration of response. For progression-free survival, patients who were alive and without disease progression or who were lost to follow-up were censored at the time of the last radiological imaging. For overall survival, patients who were alive or lost to follow-up were censored at the time of last known survival. For duration of response, patients with vonfirmed response who were without subsequent radiological disease progression were censored at the time of last radiological imaging Treatment differences in progression-free survival and overall survival were assessed with a stratified log-rank test. Hazard ratios and associated 95% confidence intervals were assessed with a stratified Cox proportional hazard model with Efron's method of tie handling. Differences in response rate were assessed with the stratified Miettinen and Nurminen method with weighting by sample size. Patients with unknown best overall response were considered non-responders. 		
Subgroup analyses	<p>As prespecified in the protocol, subgroup analyses were planned to estimate treatment effect and its 95% confidence interval for the primary and key secondary endpoints according to the following classification variables:</p> <ul style="list-style-type: none"> PD-L1 expression (positive vs. negative) Age (≤65 vs. >65 years) Sex (female vs. men) Race (white, non-white) ECOG Performance Scale (0 vs. 1) <p>The consistency of the treatment effect will be assessed descriptively via summary statistics by category for the classification variables listed above.</p>		

Resultater per studie

Tabel A3a Resultater KEYNOTE-189 [3]

Trial name: KEYNOTE-189										
NCT number: 02578680										
Outcome	Study arm	N	Result (CI)	Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			Description of methods used for estimation
				Difference	95% CI	P value	Hazard/Odds/Risk ratio	95% CI	P value	
Median OS, ITT	Pembrolizumab + chemotherapy	410	NR	-	-	-	HR: 0.49	0.38-0.64	<0.001	Median OS was estimated by Kaplan-Meier method. HR is based on a Cox proportional hazards model with adjustment for stratification factors used for randomisation: PD-L1 TPS ($\geq 1\%$ vs. $< 1\%$), platinum-based drug (cisplatin vs. carboplatin) and smoking history (never vs. former or current). Median follow-up 10.5 (0.2-20.4) months. [3]
	Chemotherapy	206	11.3 (8.7-15.1) måneder							
Median OS, PD-L1 $\geq 50\%$	Pembrolizumab + chemotherapy	132	NR	-	-	-	HR: 0.42	0.26-0.68	0.00012	
	Kemoterapi	70	10 (7.5-NR) months							
Median OS, PD-L1 1-49%	Pembrolizumab + chemotherapy	128	NR	-	-	-	HR: 0.55	0.34-0.90	0.00808	Prespecified subgroup analysis in the study protocol with a nominal 95% CI and one-sided p-value. [1,3]
	Chemotherapy	58	12.9 (8.7-NR) months							

Median OS, PD-L1 < 1%	Pembrolizumab + chemotherapy	127	15.2 (12.3-NR) months	3.2	-	-	HR: 0.59	0.38-0.92	0.00951	Prespecified subgroup analysis in the study protocol with a nominal 95% CI and one-sided p-value. [1,3]
	Chemotherapy	63	12.0 (7.0-NR) months							
12 months OS, ITT	Pembrolizumab + chemotherapy	410	69.2% (64.1-73.8)	19.8%	-	-	-	-	-	Descriptive outcome from KEYNOTE-189. [3]
	Chemotherapy	206	49.4% (42.1-56.2)							
12 months OS, PD-L1 ≥ 50%	Pembrolizumab + chemotherapy	132	73.0%	24.9%	-	-	-	-	-	Descriptive outcome from KEYNOTE-189. [3]
	Chemotherapy	70	48.1%							
12 months OS, PD-L1 1-49%	Pembrolizumab + chemotherapy	128	71.5%	20.6%	-	-	-	-	-	Descriptive outcome from KEYNOTE-189. [3]
	Chemotherapy	58	50.9%							
12 months OS, PD-L1 < 1%	Pembrolizumab + chemotherapy	127	61.7%	9.5%	-	-	-	-	-	Descriptive outcome from KEYNOTE-189. [3]
	Chemotherapy	63	52.2%							
Median PFS, ITT	Pembrolizumab + chemotherapy	410	8.8 (7.6-9.2) months	4.3	-	-	HR: 0.52	0.43-0.64	<0.001	Median PFS was estimated by Kaplan–Meier method. HR is based on a Cox proportional hazards model with adjustment for stratification factors used for randomisation (same as for OS). Median follow-up 10.5 (0.2-20.4) months. [3]
	Chemotherapy	206	4.9 (4.7–5.5) months							

Median PFS, PD-L1 ≥ 50%	Pembrolizumab + chemotherapy	132	9.4 (9-13.8) months	4.7 months	-	-	HR: 0.36	0.25-0.52	<0.00001	Prespecified subgroup analysis in the study protocol with a nominal 95% CI and one-sided p-value. [1,3]
	Chemotherapy	70	4.7 (3.1-6.0) months							
Median PFS, PD-L1 1-49%	Pembrolizumab + chemotherapy	128	9.0 (7.1-11.3) months	4.1 months	-	-	HR: 0.55	0.37-0.81	0.00104	Prespecified subgroup analysis in the study protocol with a nominal 95% CI and one-sided p-value. [1,3]
	Kemoterapi	58	4.9 (4.7-6.9) months							
Median PFS, PD-L1 < 1%	Pembrolizumab + chemotherapy	127	6.1 (4.9-7.6) months	1 month	-	-	HR: 0.75	0.53-1.05	0.04756	Prespecified subgroup analysis in the study protocol with a nominal 95% CI and one-sided p-value [1,3]
	Chemotherapy	63	5.1 (4.5-6.9) months							
12 months PFS, ITT	Pembrolizumab + chemotherapy	410	34.1% (28.8-39.5)	16.8%	-	-	-	-	-	Descriptive outcome from KEYNOTE-189. [3]
	Chemotherapy	206	17.3% (12.0-23.5)							
Grade 3-5 adverse events (AEs), ITT	Pembrolizumab + chemotherapy	405	67.2% (272 pts)	-1,4%	-6.50-9.43	-	RR: 1.02	0.91-1.16	-	The safety population consisted of all randomised subjects who received at least one dose of study treatment. Risk ratio (RR) and 95% CI are provided for patients who had grade 3-5 adverse events for pembrolizumab + chemotherapy vs. chemotherapy in KEYNOTE-189 computed using Miettinen & Nurminen's
	Chemotherapy	202	65.8% (133 pts)							

ORR, ITT	Pembrolizumab + chemotherapy	410	47.6% (42.6-52.5)	28.7%	-	<0.001	-	-	-	Response was assessed according to RECIST version 1.1, by means of blinded, independent, central radiologic review. No 95% CI is available. [3]
	Chemotherapy	206	18.9% (13.8-25.0)							
ORR, PD-L1 ≥ 50%	Pembrolizumab + chemotherapy	132	61.4% (52.5-69.7)	38.5%	24.6-50.5	<0.0001	-	-	-	Prespecified subgroup analysis in the study protocol with a nominal 95% CI and one-sided p-value [1,3]. No HR is available.
	Chemotherapy	70	22.9% (13.7-34.4)							
ORR, PD-L1 1-49%	Pembrolizumab + chemotherapy	128	48.4% (39.5-57.4)	28.5%	13.9-41.1	0.0001	-	-	-	Prespecified subgroup analysis in the study protocol with a nominal 95% CI and one-sided p-value [1,3]. No HR is available.
	Chemotherapy	58	20.7% (11.2-33.4)							
ORR, PD-L1 < 1%	Pembrolizumab + chemotherapy	127	32.3% (24.3-41.2)	17.4%	4.3-28.6	0.055	-	-	-	Prespecified subgroup analysis in the study protocol with a nominal 95% CI and one-sided p-value [1,3]. No HR is available.
	Chemotherapy	63	14.3% (6.7-25.4)							
DOR, ITT	Pembrolizumab + chemotherapy	410	11.2 (1.1-18.0) months	3.4	-	-	-	-	-	Response was assessed according to RECIST version 1.1, by means of blinded, independent, central radiologic review. No HR, 95% CI or p-value is available. [3]
	Chemotherapy	206	7.8 (2.1-16.4) months							

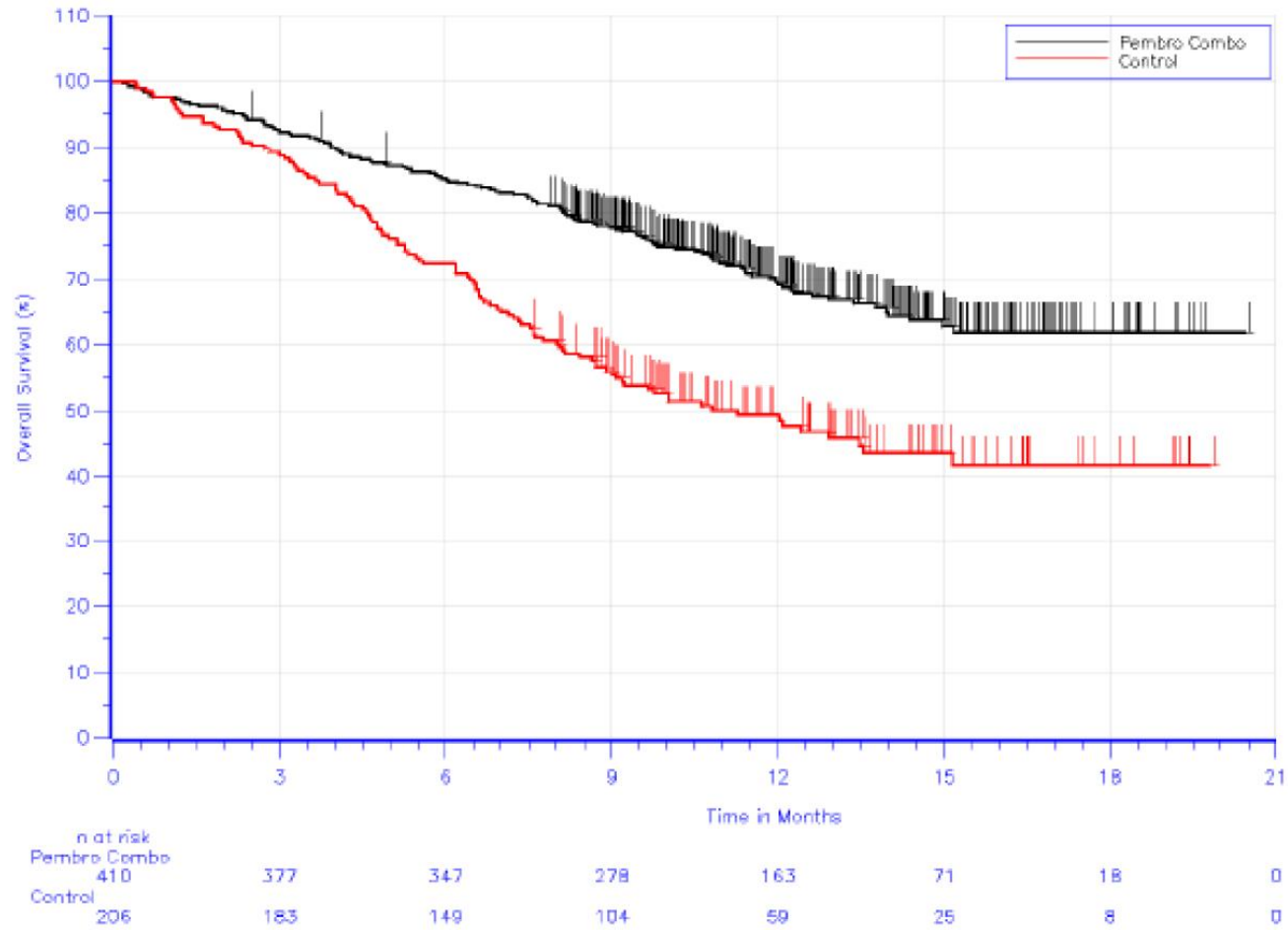


Figure 1. KEYNOTE.189. Overall survival in ITT population. Data cut-off Nov 8, 2017. Median follow-up 10.5 months. [1]

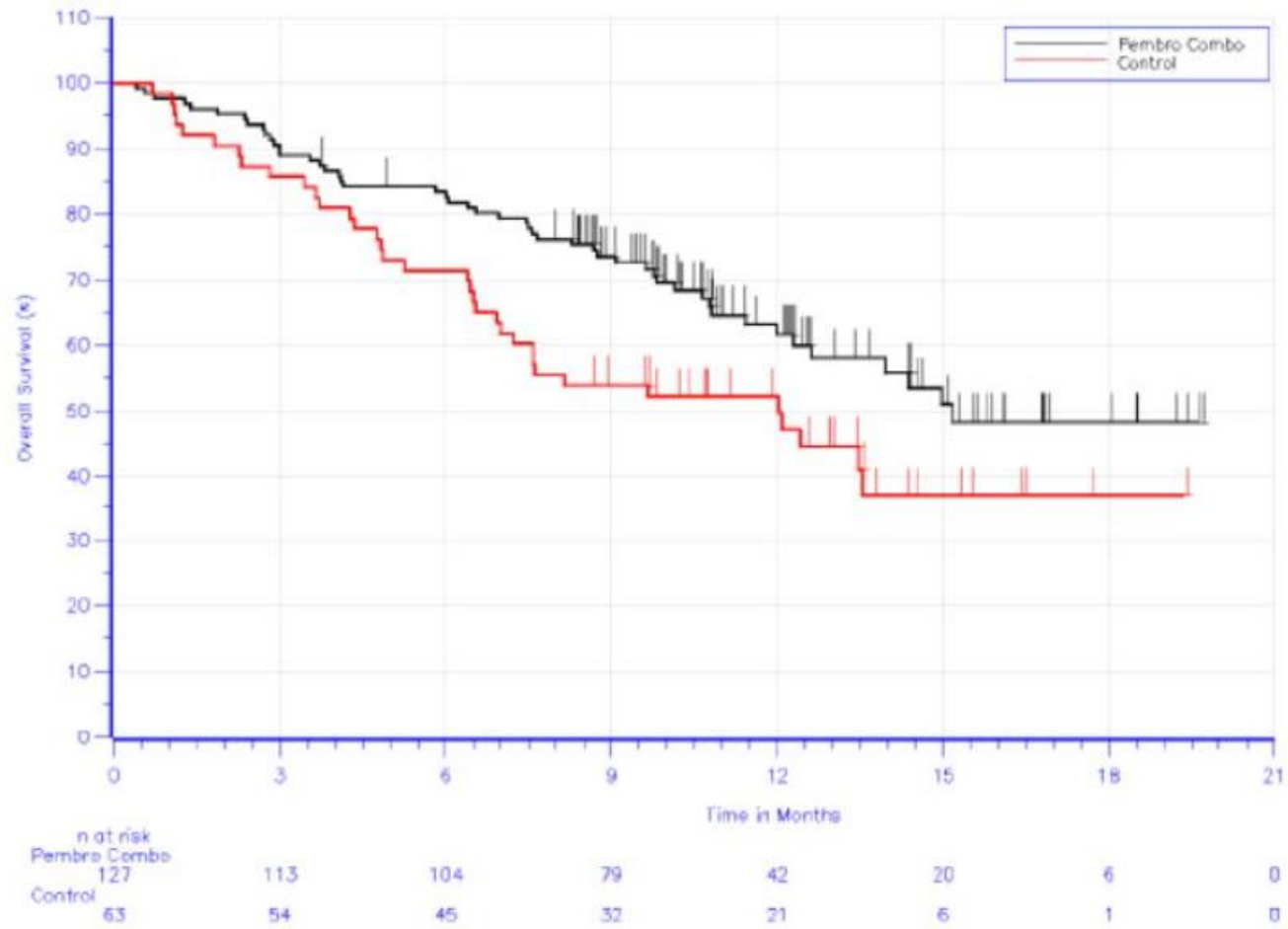


Figure 2. KEYNOTE.189. Overall survival in PD-L1 subgroup < 1%. Data cut-off Nov 8, 2017. Median follow-up 10.5 months. [1]

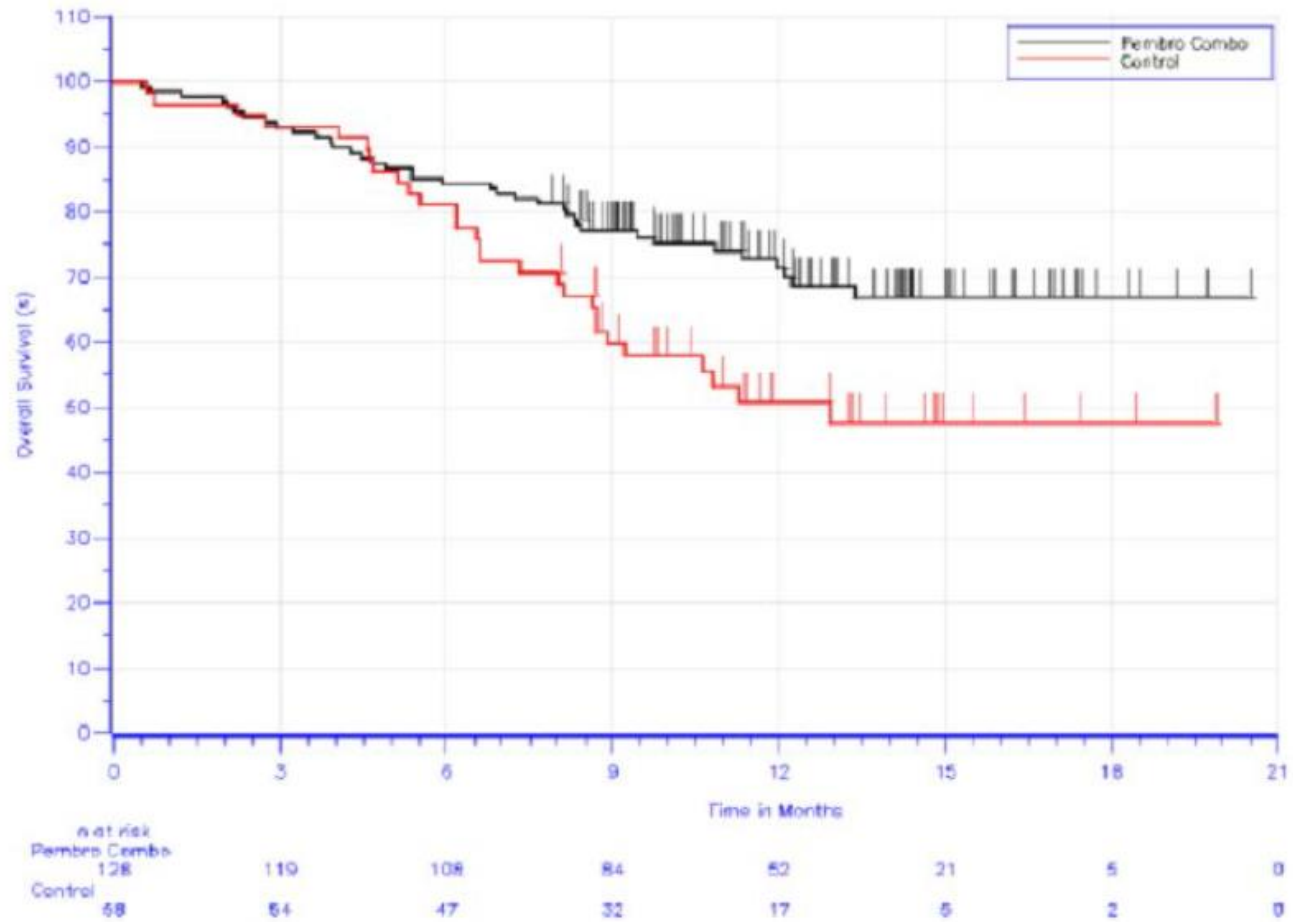


Figure 3. KEYNOTE.189. Overall survival in PD-L1 subpopulation 1-49%. Data cut-off Nov 8, 2017. Median follow-up 10.5 months. [1]

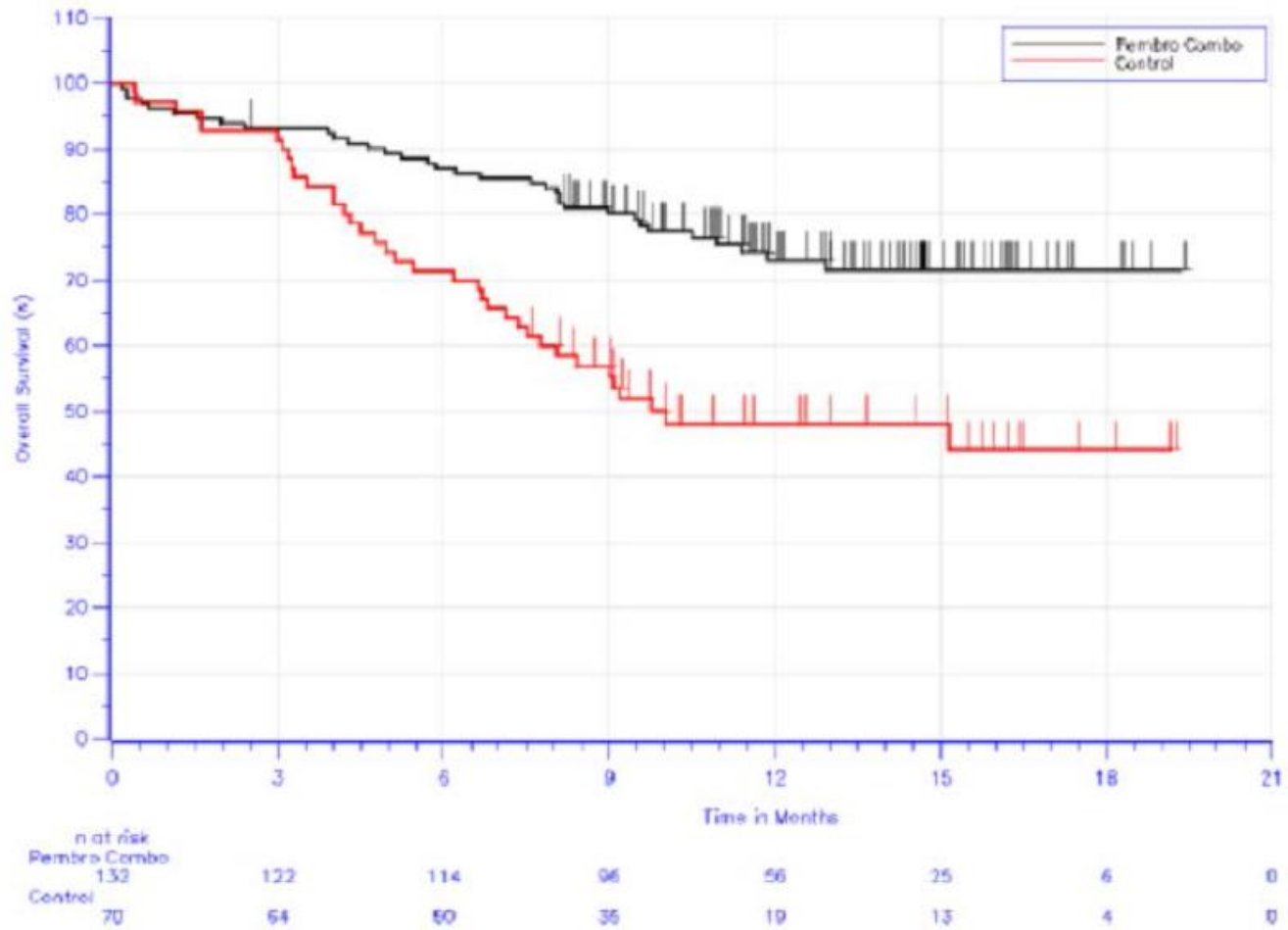
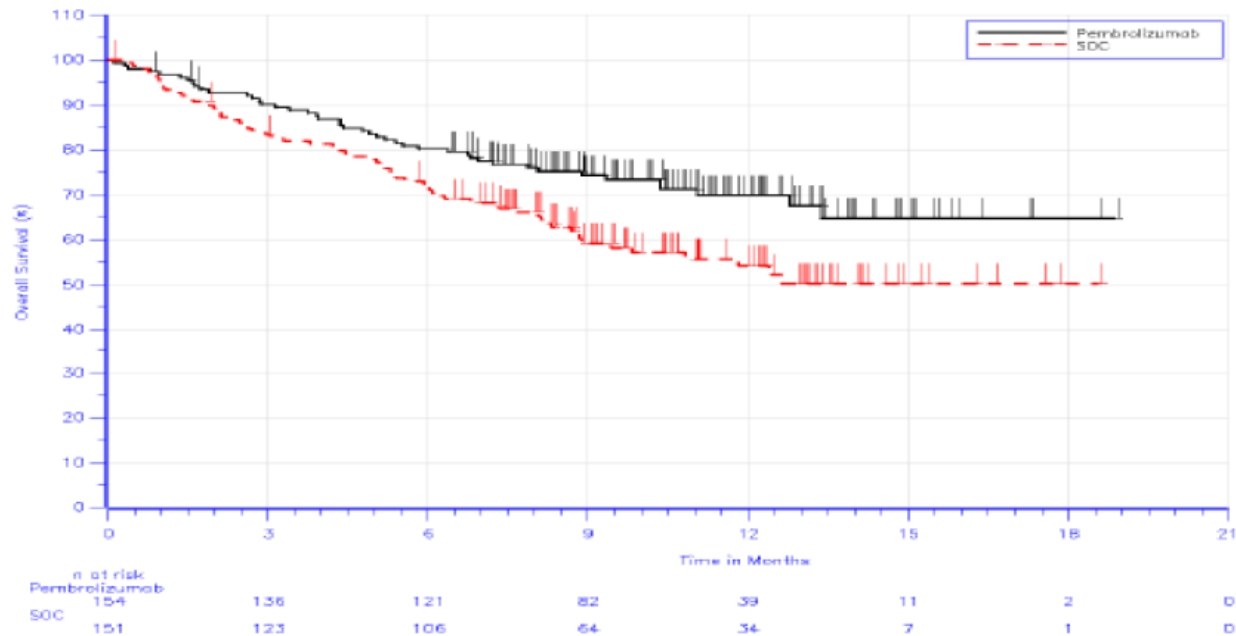


Figure 4. KEYNOTE.189. Overall survival in PD-L1 subpopulation $\geq 50\%$. Data cut-off Nov 8, 2017. Median follow-up 10.5 months. [1]

Tabel A3b Resultater KEYNOTE-024 [5]

Trial name: KEYNOTE-024										
NCT number: 02142738										
Outcome	Study arm	N	Result (CI)	Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			Description of methods used for estimation
				Difference	95% CI	P value	Hazard/Odds/Risk ratio	95% CI	P value	
Median OS, ITT	Pembrolizumab	154	NR	NR	-	-	HR: 0.60	0.41-0.89	0.005	Median OS was estimated by Kaplan–Meier method. HR is based on a Cox proportional hazards model with adjustment for stratification factors used for randomisation (ECOG PS (0 vs. 1), histology (sq vs. non-sq) and region (East Asia vs. non-East Asia)). Median follow-up 11.2 (6.3-19.7) months. [5]
	Chemotherapy	151	NR							
Median OS, non-squamous	Pembrolizumab	125	-	-	-	-	HR: 0.56	0.36-0.87	-	Prespecified subgroup analysis in the study protocol with a nominal 95% CI. No absolute difference in effect or p-value is available. [15]
	Chemotherapy	124	-							
6 months OS, ITT	Pembrolizumab	154	80.2% (72.9-85.7)	7.8%	-	-	-	-	-	Descriptive outcome from KEYNOTE-024. [5]
	Chemotherapy	151	72.4% (64.5-78.9)							
Median PFS, ITT	Pembrolizumab	154	10.3 (6.7–NR) months	4.3	-	-	HR: 0.50	0.37–0.68	<0.001	Median PFS was estimated by the Kaplan–Meier method. The HR is based on a Cox proportional hazards model with adjustment for stratification factors used
	Chemotherapy	151	6.0 (4.2–6.2) months							

									for randomisation (same as for OS). Median follow-up 11.2 months. [5]	
Median PFS, non-squamous	Pembrolizumab	125	-	-	-	-	0.55	0.39-0.76	-	Prespecified subgroup analysis in the study protocol with a nominal 95% CI. No absolute difference in effect or p-value is available. [5]
	Chemotherapy	124								
6 months PFS, ITT	Pembrolizumab	154	62.1% (53.1-69.4)	11.8%	-	-	-	-	-	Descriptive outcome from KEYNOTE-024. [5]
	Chemotherapy	151	50.3% (41.9-58.2)							
12 months PFS, ITT	Pembrolizumab	154	47.0%	32.0%	-	-	-	-	-	Descriptive outcome from KEYNOTE-024. No 95% CI is available. [15]
	Chemotherapy	151	15.0%							
Treatment related AEs grade 3-5, ITT	Pembrolizumab	154	26.6% (41 pts)	26.7%	-	-	-	-	-	Descriptive outcome from KEYNOTE-024. No RR, 95% CI or p-value is available. [5]
	Chemotherapy	150	53.3% (80 pts)							
AEs leading to discontinuation of treatment, ITT	Pembrolizumab	154	7.1% (11 pts)	3.6%	-	-	-	-	-	Descriptive outcome from KEYNOTE-024. No RR, 95% CI or p-value is available. [5]
	Chemotherapy	150	10.7% (16 pts)							
ORR, ITT	Pembrolizumab	154	44.8% (36.8-53.0)	17.0%	6.0-27.0	0.0011	-	-	-	Response was assessed according to RECIST version 1.1, by means of blinded, independent, central radiologic review. One-sided p-value [5,15].
	Chemotherapy	151	27.8% (20.8-35.7)							
DOR, ITT	Pembrolizumab	154	NR (1.9-14.5) months	-	-	-	-	-	-	No 95% CI or p-value is available. [5]
	Chemotherapy	151	6.3 (2.1-12.6) months							



Treatment	N	Number of Events (%)	Person-Months	Event Rate/100 Person-Months (%)	Median OS [†] (Months) (95% CI)	OS Rate at Month 6 in % [†] (95% CI)	Pembrolizumab vs. SOC	
							Hazard Ratio [‡] (95% CI) [‡]	p-Value ^{‡‡}
Pembrolizumab	154	44 (28.6)	1402.0	3.1	Not Reached (..)	80.2 (72.9, 85.7)	---	---
SOC	151	64 (42.4)	1227.5	5.2	Not Reached (9.4, .)	72.4 (64.5, 78.9)	0.60 (0.41, 0.89)	0.005

[†] From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.
[‡] Based on Cox regression model with treatment as a covariate stratified by geographic region (East Asia vs. non-East Asia), ECOG PS (0 vs. 1) and histology (squamous vs. non-squamous).
^{‡‡} One-sided p-value based on log-rank test.
(Database Cutoff Date: 09MAY2016)

Source: [P024V01MK3475: analysis-ads; adtte]

Figure 3. KEYNOTE-024. Overall survival in ITT population (PD-L1 TPS ≥ 50%). Data cut-off May 9, 2016. Median follow-up 11.2 months (6.3-19.7). [15]

Resultater per PICO (klinisk spørsmål)

Table A4a Resultater relateret til klinisk spørgsmål 1

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

Results per outcome	Attach forest plots and statistical results as a separate file. Results from the comparative analysis should be given in the table below, if possible.							Methods used for quantitative synthesis
	Studies included in the analysis	Absolute difference in effect			Relative difference in effect			
		Difference	CI	P value	Hazard/Odds/Risk ratio	CI	P value	
Median OS, PD-L1 ≥ 50%	KEYNOTE-189	NR	-	-	HR: 0.42	0.26-0.68	<0.00001	Median OS was estimated by Kaplan–Meier method. Median OS was estimated by Kaplan–Meier method. HR is based on a Cox proportional hazards model with adjustment for stratification factors used for randomisation: PD-L1 TPS (≥1% vs. <1), platinum-based drug (cisplatin vs. carboplatin) and smoking history (never vs. former or current). Subgroup analysis in patients with PD-L1 ≥ 50% was conducted to estimate the between-group treatment effect for OS with a nominal 95% CI and one-sided p-value. Median follow-up 10.5 (0.2-20.4) months. Median OS not reached (NR) for pembrolizumab + chemotherapy. [1,3]
Median OS, non-squamous PD-L1 ≥ 50%	KEYNOTE-024	-	-	-	HR: 0.56	0.36-0.87	-	Median OS was estimated by Kaplan–Meier method. HR is based on a Cox proportional hazards model with adjustment for stratification factors used for randomisation (ECOG PS (0 vs. 1), histology (sq vs. non-sq) and region (East Asia vs. non-East Asia)). Subgroup analysis in patients with non-squamous histology was conducted to estimate the between-group treatment effect for OS with a nominal 95%

								CI. Median follow-up 11.2 months. No absolute difference in effect or p-value is available. [15]
Discontinuation of treatment due to AEs, ITT	KEYNOTE-189 vs. KEYNOTE-024	-20.6%	-	-	-	-	-	The safety population consisted of all randomised subjects who received at least one dose of study treatment. Descriptive outcome. Only absolute difference is available. In KEYNOTE-189 data for discontinuation of any treatment (one, two or all agents) was used (27.7% (112/405 pts) in the pembrolizumab + chemotherapy group) [3]. In KEYNOTE-024 data for discontinuation of pembrolizumab was used (7.1% (11/154 pts) in the pembrolizumab group) [5].
Median PFS, PD-L1 ≥ 50%	KEYNOTE-189	4.7 months	-	-	HR: 0.36	0.25-0.52	<0.00001	Median PFS was estimated by Kaplan–Meier method. HR is based on a Cox proportional hazards model with adjustment for stratification factors used for randomisation (same as for OS). Subgroup analysis in patients with PD-L1 ≥ 50% was conducted to estimate the between-group treatment effect for PFS with a nominal 95% CI and one-sided p-value. Median follow-up 10.5 (0.2-20.4) months [1,3].
Median PFS, non-squamous PD-L1 ≥ 50%	KEYNOTE-024	-	-	-	HR: 0.55	0.39-0.76	-	Median PFS was estimated by the Kaplan–Meier method. The HR is based on a Cox proportional hazards model with adjustment for stratification factors used for randomisation (same as for OS). Subgroup analysis in patients with non-squamous histology was conducted to estimate the between-group treatment effect for PFS with a nominal 95% CI. Median follow-up 11.2 months. No absolute difference in effect and p-value is available. [5]
AEs grade 3-5, ITT	KEYNOTE-189 vs. KEYNOTE-024	-40.6%	-	-	-	-	-	The safety population consisted of all randomised subjects who received at least one dose of study treatment. Descriptive

								outcome. Only absolute difference is available. In KEYNOTE-189 Grade 3-5 AEs of 67.2% (272/405 pts) in the pembrolizumab + chemotherapy group was used [3]. In KEYNOTE-024 Grade 3-5 AEs of 26.6 % (41/154 pts) in the pembrolizumab group was used [5].
Quality of life EORTC-QLQ-C30, ITT (Difference in LS mean between treatment groups from baseline to week 21)	KEYNOTE-189	5.3	1.1-9.5	0.014	-	-	-	Change from baseline in EORTC QLQ-C30 global health status/quality of life score at week 21 in KEYNOTE-189. The score is estimated with a 95% CI based on a constrained longitudinal data analysis (cLDA) with the score as the response variable, and treatment by study visit interaction and stratification factors for randomization as covariates. This model assumes a common mean across treatment groups at baseline (due to randomisation) and a different mean for each treatment at each of the post-baseline timepoints. Data is presented as leastsquares means, which is the difference in group means after adjusting for covariates. P-value is 2-sided and nominal. [1,4]
Quality of life EORTC-QLQ-C30, ITT (Difference in LS mean between treatment groups from baseline to week 15)	KEYNOTE-024	7.8	2.9-12.8	0.0020	-	-	-	Change from baseline in EORTC QLQ-C30 global health status/quality of life score at week 15 in KEYNOTE-024. The score is estimated with a 95% CI based on a constrained longitudinal data analysis (cLDA) with the score as the response variable, and treatment by study visit interaction and stratification factors for randomization as covariates. This model assumes a common mean across treatment groups at baseline (due to randomisation) and a different mean for each treatment at each of the post-baseline timepoints. Data is presented as leastsquares means, which is the difference in group means after adjusting for covariates. P-value is 2-sided and nominal. [7]

Objective response rate, PD-L1 ≥ 50%	KEYNOTE-189 Vs. KEYNOTE-024	16.6%	-	-	-	-	-	Response was assessed according to RECIST version 1.1, by means of blinded, independent, central radiologic review. No 95% CI or p-value is available. ORR for patients with PD-L1 ≥ 50%: KEYNOTE 189 pembrolizumab + chemotherapy: 81/132 pts (61.4%, 95% CI 52.5-69.7) [3] KEYNOTE-024 pembrolizumab monotherapy ITT: 69/154 (44.8%, 95% CI 36.8-53.0) [5]
--------------------------------------	-----------------------------	-------	---	---	---	---	---	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Table A4b Resultater relateret til klinisk spørgsmål 2

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

Results per outcome	<i>Attach forest plots and statistical results as a separate file. Results from the comparative analysis should be given in the table below, if possible.</i>							Methods used for quantitative synthesis
	Studies included in the analysis	Absolute difference in effect			Relative difference in effect			
		Difference	CI	P value	Hazard/Odds/Risk ratio	CI	P value	
Median OS, PD-L1 1-49%	KEYNOTE-189	NR	-	-	HR: 0.55	0.34-0.90	0.00808	Median OS was estimated by Kaplan–Meier method. HR is based on a Cox proportional hazards model with adjustment for stratification factors used for randomisation: PD-L1 TPS (≥1% vs. <1), platinum-based drug (cisplatin vs. carboplatin) and smoking history (never vs. former or current). Subgroup analysis in patients with PD-L1 1-49% was conducted to estimate the between-group treatment effect for OS with a nominal 95% CI and one-sided p-value. Median follow-up 10.5 (0.2-20.4) months [1,3].
Discontinuation of any treatment (pembrolizumab/placebo or platin-based chemotherapy or pemetrexed) due to AEs, ITT	KEYNOTE-189	-12.8%	5.92-19.13	-	RR: 1.86	1.30-2.70	-	The safety population consisted of all randomised subjects who received at least one dose of study treatment in KEYNOTE-189. Risk ratio and 95% CI are provided for patients who discontinued any treatment (one, two or all agents) due to adverse events for pembrolizumab + chemotherapy vs. chemotherapy in KEYNOTE-189 computed using Miettinen & Nurminen’s method. As exposure in the pembrolizumab + chemotherapy group was higher than exposure in the chemotherapy group, adverse events were collected over a longer period of time for the pembrolizumab + chemotherapy group. No p-value is available. [3]

Median PFS, PD-L1 1-49%	KEYNOTE-189	4.1	-	-	HR: 0.55	0.37-0.81	0.00104	Median PFS was estimated by Kaplan–Meier method. HR is based on a Cox proportional hazards model with adjustment for stratification factors used for randomisation (same as for OS). Subgroup analysis in patients with PD-L1 1-49% was conducted to estimate the between-group treatment effect for OS with a nominal 95% CI and one-sided p-value. Median follow-up 10.5 (0.2-20.4) months [1,3].
AEs grade 3-5, ITT	KEYNOTE-189	-1.4%	-6.50-9.43	-	RR: 1.02	0.91-1.16	-	The safety population consisted of all randomised subjects who received at least one dose of study treatment in KEYNOTE-189. RR and 95% CI are provided for patients who had grade 3-5 adverse events for pembrolizumab + chemotherapy vs. chemotherapy in KEYNOTE-189 computed using Miettinen & Nurminen’s method. As exposure in the pembrolizumab + chemotherapy group was higher than exposure in the chemotherapy group, adverse events were collected over a longer period of time for the pembrolizumab + chemotherapy group. No p-value is available. [3]
Quality of life EORTC-QLQ-C30, ITT (Difference in LS mean between treatment groups from baseline to week 21)	KEYNOTE-189	5.3	1.1-9.5	0.014	-	-	-	Change from baseline in EORTC QLQ-C30 global health status/quality of life score at week 21 in KEYNOTE-189. The score is estimated with a 95% CI based on a constrained longitudinal data analysis (cLDA) with the score as the response variable, and treatment by study visit interaction and stratification factors for randomization as covariates. This model assumes a common mean across treatment groups at baseline (due to randomisation) and a different mean for each treatment at each of the post-baseline timepoints. Data is presented as leastsquares means, which is the difference in group means after

								adjusting for covariates. P-value is 2-sided and nominal. [1,4]
Objective response rate, PD-L1 1-49%	KEYNOTE-189	28.5%	13.9-41.1	0.0001	-	-	-	Response was assessed according to RECIST version 1.1, by means of blinded, independent, central radiologic review. One-sided p-value [1,3]

Table A4c Resultater relateret til klinisk spørgsmål 3

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

Results per outcome	Attach forest plots and statistical results as a separate file. Results from the comparative analysis should be given in the table below, if possible.							Methods used for quantitative synthesis
	Studies included in the analysis	Absolute difference in effect			Relative difference in effect			
		Difference	CI	P value	Hazard/Odds/Risk ratio	CI	P value	
Median OS, PD-L1 < 1%	KEYNOTE-189	3.2	-	-	HR: 0.59	0.38-0.92	0.00951	Median OS was estimated by Kaplan–Meier method. HR is based on a Cox proportional hazards model with adjustment for stratification factors used for randomisation: PD-L1 TPS (≥1% vs. <1), platinum-based drug (cisplatin vs. carboplatin) and smoking history (never vs. former or current). Subgroup analysis in patients with PD-L1 <1% was conducted to estimate the between-group treatment effect for OS with a nominal 95% CI and one-sided p-value. Median follow-up 10.5 (0.2-20.4) months [1,3].
Discontinuation of any treatments (pembrolizumab/placebo or platin-based chemotherapy or pemetrexed) due to AEs, ITT	KEYNOTE-189	-12.8%	5.92-19.13	-	RR: 1.86	1.30-2.70	-	The safety population consisted of all randomised subjects who received at least one dose of study treatment in KEYNOTE-189. Risk ratio and 95% CI are provided for pembrolizumab + chemotherapy vs. chemotherapy in KEYNOTE-189 computed using Miettinen & Nurminen’s method. As exposure in the pembrolizumab + chemotherapy group was higher than exposure in the chemotherapy group, adverse events were collected over a longer period of time for the pembrolizumab + chemotherapy group. No p-value is available. [3]
Median PFS, PD-L1 < 1%	KEYNOTE-189	1.0	-	-	HR: 0.75	0.53-1.05	0.04756	Median PFS was estimated by Kaplan–Meier method. HR is based on a Cox

								proportional hazards model with adjustment for stratification factors used for randomisation (same as for OS). Subgroup analysis in patients with PD-L1 < 1% was conducted to estimate the between-group treatment effect for PFS with a nominal 95% CI and one-sided p-value. Median follow-up 10.5 (0.2-20.4) months. [1,3]
AEs grade 3-5, ITT	KEYNOTE-189	-1.4%	-6.50-9.43	-	RR: 1.02	0.91-1.16	-	The safety population consisted of all randomised subjects who received at least one dose of study treatment in KEYNOTE-189. Risk ratio and 95% CI are provided for patients who had grade 3-5 adverse events for pembrolizumab + chemotherapy vs. chemotherapy in KEYNOTE-189 computed using Miettinen & Nurminen's method. As exposure in the pembrolizumab + chemotherapy group was higher than exposure in the chemotherapy group, adverse events were collected over a longer period of time for the pembrolizumab + chemotherapy group. No p-value is available. [3]
Quality of life EORTC-QLQ-C30, ITT (Difference in LS mean between treatment groups from baseline to week 21)	KEYNOTE-189	5.3	1.1-9.5	0.014	-	-	-	Change from baseline in EORTC QLQ-C30 global health status/quality of life score at week 21 in KEYNOTE-189. The score is estimated with a 95% CI based on a constrained longitudinal data analysis (cLDA) with the score as the response variable, and treatment by study visit interaction and stratification factors for randomization as covariates. This model assumes a common mean across treatment groups at baseline (due to randomisation) and a different mean for each treatment at each of the post-baseline timepoints. Data is presented as leastsquares means, which is the difference in group means after adjusting for covariates. P-value is 2-sided and nominal. [1,4]

Objective response rate, PD-L1 < 1%	KEYNOTE-189	17.4	4.3-28.6	0.055	-	-	-	Response was assessed according to RECIST version 1.1, by means of blinded, independent, central radiologic review. One-sided p-value [1,3]
-------------------------------------	-------------	------	----------	-------	---	---	---	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

KEYNOTE-189 supplerende opgørelse

Introduktion

Fagudvalget har forespurgt data på patienter, der krydsede over fra kontrolarmen (kemoterapi) til immunterapi i andenlinie (2L) i KEYNOTE-189 som led i vurdering af den kliniske merværdi af pembrolizumab + kemoterapi til førstelinie behandling (1L) af metastatisk, ikke-planocellulær NSCLC i Medicinrådet.

I den fremsendte ansøgning til Medicinrådet vedrørende punktet 'Andre overvejelser' (separate opgørelser for de patienter, der krydsede over fra kontrolarmen til immunterapi i anden linje) inkluderede MSD data fra KEYNOTE-024. Denne analyse viste en forbedret PFS2 og OS for patienter som startede pembrolizumab behandling i 1L sammenlignet med patienter som modtog kemoterapi i 1L og efterfølgende modtog immunterapi i 2L baseret på en median follow-up tid på 19.1 måneder (Brahmer et al. J Clin Oncol 2017). Dette understreger vigtigheden af, at pembrolizumab som 1L behandling resulterer i en bedre behandlingseffekt i form af forlænget tid til progression eller død sammenlignet med kemoterapi i 1L og efterfølgende immunterapi behandling i 2L. Det danner endvidere baggrund for anbefalingen fra KRIS i februar 2017 af pembrolizumab som standardbehandling til 1L NSCLC med PD-L1 \geq 50%.

Det er væsentligt at understrege, at de efterspurgte data fra fagudvalget på patienter der krydser over fra kontrolarmen (kemoterapi) til pembrolizumab monoterapi i KEYNOTE-189, vil skulle baseres på en eksplorativ post-hoc analyse med kort opfølgningstid, og den statistiske styrke af en sådan analyse er begrænset.

I KEYNOTE-189 var det jf. studieprotokollen tilladt for patienterne i kontrolarmen (kemoterapi) at krydse over til pembrolizumab monoterapi, hvis progression blev bekræftet ved blindet, uafhængigt radiologisk vurdering i henhold til RECIST 1.1 kriterier. Baseret på en median follow-up tid på 10.5 måneder i KEYNOTE-189, krydsede 67 patienter (ud af i alt 206 patienter) over fra kontrolarmen til pembrolizumab monoterapi. Den mediane tid til progression var 144 dage. Det skal her understreges, at gruppen af patienter som krydsede over til pembrolizumab monoterapi i kontrolarmen, er en heterogen patientgruppe, som krydser over til behandling med pembrolizumab monoterapi på forskellige tidspunkter i studiet (range 38-421 dage). Derfor vil både den mediane behandlingstid af 2L pembrolizumab monoterapi og den mediane follow-up tid være spredt over et stort interval for disse patienter.

Med baggrund i den relativt korte follow-up tid i KEYNOTE-189, så kan MSD ikke levere kliniske data, som adresserer fagudvalgets forespørgsel. Som supplement til vores narrative redegørelse i den endelige ansøgning, så præsenteres neden for en statistisk analyse af KEYNOTE-189, hvor der er estimeret en behandlingseffekt i kontrolarmen, justeret for de patienter som har krydset over fra kemoterapi til pembrolizumab monoterapi. Denne statistiske analyse kan adressere forespørgslen fra fagudvalget under hensyntagen til de ovenfor anførte begrænsninger i datasættet. Den statistiske analyse af KEYNOTE-189 viser, at patienterne som krydsede over i kontrolarmen fra kemoterapi til pembrolizumab monoterapi ikke påvirker overlevelsen signifikant i kontrolarmen. Resultater med flere detaljer er beskrevet nedenfor.

Statistisk analyse

For at estimere behandlingsforskellen (hazard ratio (HR)) mellem pembrolizumab + kemoterapi versus kontrolarmen (kemoterapi) har MSD foretaget en statistisk analyse af OS, hvor der er justeret for overlevelse i kontrolarmen for den tilladte overkrydsning i protokollen fra kemoterapi til pembrolizumab

monoterapi (for de i alt 67 patienter i kontrolarmen). Denne analyse er foretaget ved en 'simplified two-stage survival analysis model'. Analysen kan herved estimere betydningen af overkrydsning i kontrolarmen fra kemoterapi til pembrolizumab monoterapi for effektmålet OS.

I den primære dataanalyse i KEYNOTE-189 blev der rapporteret et HR for OS på 0.49 (95% CI 0.38-0.64) for pembrolizumab + kemoterapi sammenlignet med kontrolgruppen (kemoterapi) for hele ITT populationen; dvs. dette inkluderer patienter der krydsede over i kontrolarmen fra kemoterapi til pembrolizumab monoterapi (Gandhi et al NEJM 2018). I den statistiske analyse hvor man har justeret overlevelsen i kontrolgruppen for de patienter som krydsede over til pembrolizumab monoterapi, er HR for OS estimeret til 0.45 (95% CI 0.34-0.60) (data on file). Dvs. når man trækker data for de overkrydsede patienter i kontrolarmen ud (de 67 patienter som krydsede over fra kemoterapi til pembrolizumab monoterapi), ses der kun en numerisk forbedring i HR for OS på 0.04, og konfidensintervallerne er overlappende. Denne statistiske analyse viser således, at der ikke er nogen signifikant forskel i HR for OS, og patienterne i kontrolarmen som krydsede over til pembrolizumab behandling i 2L, påvirker ikke overlevelsesgevinsten signifikant i kontrolarmen.

Opsummering:

- Den statistiske analyse af KEYNOTE-189 viser, at patienterne som krydsede over i kontrolarmen fra kemoterapi til pembrolizumab monoterapi ikke påvirker overlevelsen signifikant i kontrolarmen. Dette understøtter, at der ses en statistisk signifikant overlevelsesgevinst ved 1L behandling med pembrolizumab + kemoterapi af ikke-planocellulær NSCLC på trods af overkrydsning i kontrolarmen til pembrolizumab monoterapi.
- Det bør understreges, at den forespurgte opgørelse fra Fagudvalget er en statistisk analyse med begrænset styrke, da den kun er baseret på 67 patienter i kontrolarmen som krydsede over til pembrolizumab monoterapi. Disse patienter krydsede over til behandling med pembrolizumab monoterapi på forskellige tidspunkter i studiet (range 38-421 dage), hvorfor den mediane behandlingsvarighed af 2L pembrolizumab behandling samt den mediane follow-up tid vil være meget forskellig for disse overkrydsede patienter.
- Samlet set viser denne statistiske analyse af KEYNOTE-189 vigtigheden af at behandle med pembrolizumab + kemoterapi i metastatisk, ikke-planocellulær NSCLC som 1L behandling for at opnå den største behandlingsgevinst i form af forlænget overlevelse. Dette er væsentligt eftersom 30-40% af patienterne estimeres at blive tabt i daglig klinisk praksis mellem 1L og 2L behandling i metastatisk NSCLC.

Referencer:

Brahmer J, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csósz T, Fülöp A et al. Progression After the Next Line of Therapy (PFS2) and Updated OS Among Patients with Advanced NSCLC and PD-L1 TPS \geq 50% Enrolled in KEYNOTE-024. J Clin Oncol 2017; 35 (15, Suppl 1): 9000

Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2018;378(22):2078-2092

Analysis of Overall Survival Adjusting for Treatment Switch using 2-stage model in KEYNOTE-189. Data on File.

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

Handelsnavn	Keytruda
Generisk navn	Pembrolizumab (i kombination med pemetrexed og platinholdig kemoterapi)
Firma	MSD
ATC-kode	Pembrolizumab L01XC18 Pemetrexed L01BA04 Cisplatin/carboplatin L01XA01/L01XA02
Virkningsmekanisme	Monoklonalt humaniseret antistof mod Programmed Death-1 (PD-1) i kombination med pemetrexed og platinholdig kemoterapi
Administration/dosis	Intravenøs infusion, 200 mg
Forventet EMA-indikation	KEYTRUDA i kombination med pemetrexed og platinbaseret kemoterapi er indiceret til førstelinjebehandling af voksne med metastatisk ikke-planocellulær ikke-småcellet lungekræft uden EGFR eller ALK mutationer i tumor.
Godkendelsesdato	02.10.2018
Offentliggørelsesdato	02.10.2018
Dokumentnummer	28169
Versionsnummer	1.0

Indhold

1	Formål.....	5
2	Baggrund	5
2.1	Nuværende behandling.....	6
2.2	Pembrolizumab i kombination med kemoterapi.....	6
3	Kliniske spørgsmål	6
3.1	Klinisk spørgsmål 1	7
3.2	Klinisk spørgsmål 2.....	7
3.3	Klinisk spørgsmål 3.....	7
3.4	Valg af effektmål.....	8
	Kritiske effektmål	8
	Vigtige effektmål.....	8
	Mindre vigtige effektmål	9
4	Litteratursøgning	9
5	Databehandling/analyse.....	10
6	Andre overvejelser.....	11
7	Referencer.....	12
8	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	13

Forkortelser

ALK:	Anaplastisk lymfom kinase
ARR:	Absolut risikoreduktion
AUC:	<i>Area under curve</i>
CI:	Konfidensinterval
CNS:	Centralnervesystemet
DOLG:	Dansk Onkologisk Lungecancer Gruppe
EGFR:	Epidermal vækstfaktorreceptor (<i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>)
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EORTC – CTAE:	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
EORTC QLQ-C30:	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-life Questionnaire-Core 30</i>
EORTC QLQ-L13:	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-life Questionnaire-Lung Cancer 13</i>
EPAR:	<i>European public assessment report</i>
GRADE:	System til vurdering af evidens (<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation System</i>)
HR:	<i>Hazard Ratio</i>
ITT:	<i>Intention to treat</i>
NSCLC:	Ikkesmåclet lungekræft (<i>non small-cell lung cancer</i>)
OR:	<i>Odds Ratio</i>
OS:	Overlevelse (<i>overall survival</i>)
PD-1:	<i>Programmed Death-1</i>
PD-L1:	<i>Programmed Death-Ligand 1</i>
PFS:	Progressionsfri overlevelse (<i>progression-free survival</i>)
RADS:	Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin
RR:	Relativ risiko
SAE:	Alvorlig uønsket hændelse (<i>Serious Adverse Event</i>)
SMD:	<i>Standardized Mean Difference</i>

TKI: Tyrosinkinasehæmmer (*tyrosine kinase inhibitor*)

TNM: *Tumor, Node, Metastasis*

1 Formål

Protokollen har til formål at definere de kliniske spørgsmål, der ønskes belyst i vurderingen af pembrolizumab i kombination med pemetrexed og platinholdigt kemoterapi (herfra benævnt som kemoterapi) som mulig standardbehandling i første linje af patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk ikke-planocellulær ikke-småcellet lungekræft (NSCLC). I protokollen angives en definition af populationer, komparator og effektmål, der skal præsenteres i den endelige ansøgning, samt de metoder der ønskes anvendt til den komparative analyse. Arbejdet med protokollen er igangsat på baggrund af den foreløbige ansøgning vedrørende pembrolizumab i kombination med kemoterapi modtaget den 15. juni 2018.

Protokollen danner grundlaget for den endelige ansøgning for vurderingen af den kliniske merværdi af pembrolizumab i kombination med kemoterapi sammenlignet med dansk standardbehandling. Alle effektmål, der er opgivet i denne protokol, skal besvares med en sammenlignende analyse mellem pembrolizumab i kombination med kemoterapi og de valgte komparatorer af både absolutte og relative værdier for de udspecificerede populationer i de angivne måleenheder (se tabel 1). Litteratursøgning og databehandling udføres som beskrevet i protokollen.

2 Baggrund

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

Lungekræft er inddelt i stadier afhængigt af udbredelsesgrad, jævnfør Tumor, Node, Metastasis (TNM)-klassifikation for lungekræft. Den 1. januar 2018 indførtes IASCL TNM version 8, og indtil da blev version 7 anvendt. De nedenstående epidemiologiske data er relateret til version 7 [4]. I henhold til denne har patienter med spredning til lymfeknuder svarende til N3-sygdom i stadium IIIB, mens stadium IV betegner metastatisk sygdom. Disse stadier betragtes som udgangspunkt som uhelbredelig NSCLC.

I 2016 var 376 danskere med lungekræft registreret med stadium IIIB-sygdom og 2.062 med stadium IV-sygdom [5]. I 2015 var 1-årsoverlevelsesraten for patienter med lungekræft, stadie IIIB, på 48,3 % og for stadie IV på 25,6 %, mens den observerede 5-årsoverlevelse var 7,5 % ved stadie IIIB og 2,1 % ved stadie IV [5]. Det estimeres, at ca. 25 % af patienter med stadium IV-sygdom har tumor af planocellulær histologi og ca. 75 % af ikke-planocellulær histologi. Langt de fleste tumorer af ikke-planocellulær histologi er adenokarcinomer.

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

Den store mængde af mutationer, der ses i lungecancer celler, gør dem til mål for angreb fra immunsystemets T-lymfocytter. Imidlertid kan cancer cellerne afværge disse angreb vha. et overfladeprotein, der er benævnt Programmed Death-Ligand 1 (PD-L1). Det interagerer med Programmed Death-1 (PD-1), som findes på overfladen af T-lymfocytterne. Interaktionen gør, at T-lymfocytten inaktiveres. PD-L1 findes i en mængde, der varierer fra tumor til tumor (fra patient til patient). Der er udviklet stoffer, der kan hæmme PD-L1's hæmmende effekt på immunsystemet. Det er vist, at forekomsten af PD-L1 på overfladen af cancer cellerne

(PD-L1-ekspressionen) hos patienter med lungekræft er korreleret til effekten af disse stoffer. PD-L1 er dermed en prädiktiv markør for denne behandling, der benævnes immunterapi. PD-L1-ekspressionen kan angives som andelen af tumorceller med PD-L1-ekspression på overfladen [6].

2.1 Nuværende behandling

Behandlingsmålet for uhelebende NSCLC er symptomlindring og levetidsforlængelse. Systemisk behandling er i form af kemoterapi, immunterapi eller targeteret behandling [5,6].

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

2.2 Pembrolizumab i kombination med kemoterapi

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

Kemoterapi er en samlet betegnelse for en bred vifte af lægemidler, som på forskellig vis hæmmer cellecyklus. Platinbaseret kemoterapi beskrives i DOLGs referenceprogram som cisplatin eller carboplatin sammen med vinorelbine eller pemetrexed [6].

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

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

For begge arme var det muligt at fortsætte i vedligeholdelsesbehandling med henholdsvis pembrolizumab 200 mg eller placebo i kombination med pemetrexed 500 mg/m² hver tredje uge indtil progression i sygdommen eller uacceptable bivirkninger i yderligere 31 serier. Ved progression på placebo var det muligt at skifte til pembrolizumab monoterapi 200 mg hver tredje uge i op til 35 doser.

3 Kliniske spørgsmål

De kliniske spørgsmål skal indeholde specifikation af patientgruppen, interventionen, alternativet/-erne til interventionen og effektmål.

3.1 Klinisk spørgsmål 1

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

Population

Voksne patienter med NSCLC (stadie IIIB-IV), ikke-planocellulær histologi, PD-L1-ekspression $\geq 50\%$ og uden ALK- eller aktiverende EGFR-mutation.

Intervention

Pembrolizumab i kombination med kemoterapi, som beskrevet i afsnit 2.2

Komparator

Pembrolizumab monoterapi 200 mg hver tredje uge, op til 35 doser.

Effektmål

Se tabel 1.

3.2 Klinisk spørgsmål 2

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

Population

Voksne patienter med NSCLC (stadie IIIB-IV), ikke-planocellulær histologi, PD-L1-ekspression $\geq 1\%$ og $< 50\%$, uden ALK- eller aktiverende EGFR-mutation.

Intervention

Pembrolizumab i kombination med kemoterapi, som beskrevet i afsnit 2.2

Komparator

Pemetrexed eller vinorelbine i kombination med cisplatin eller carboplatin. Efterfulgt af evt. vedligeholdelsesbehandling med pemetrexed. Dette regime svarer til dansk standardbehandling.

Effektmål

Se tabel 1.

3.3 Klinisk spørgsmål 3

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

Population

Voksne patienter med NSCLC (stadie IIIB-IV), ikke-planocellulær histologi, PD-L1-ekspression $< 1\%$, uden ALK- eller aktiverende EGFR-mutation.

Intervention

Pembrolizumab i kombination med kemoterapi, som beskrevet i afsnit 2.2

Komparator

Pemetrexed eller vinorelbine i kombination med cisplatin eller carboplatin. Efterfulgt af evt. vedligeholdelsesbehandling med pemetrexed. Dette regime svarer til dansk standardbehandling.

Effektmål

Se tabel 1.

3.4 Valg af effektmål

Tabel 1 summerer de valgte effektmål, deres vigtighed, mindste klinisk relevante forskel og kategori. For alle effektmål ønskes både absolutte og relative værdier, jævnfør ansøgningskemaet. For de relative værdier vurderes den klinisk relevans (merværdi), jævnfør væsentlighedskriterierne beskrevet i Medicinrådets metodehåndbog for vurdering af nye lægemidler. De relative effektestimater kan angives i relativ risiko (RR), odds ratio (OR) eller hazard ratio (HR). Det skal begrundes i ansøgningen, hvis der afviges fra de ønskede effektmål.

Tabel 1. Oversigt over valgte effektmål. For hvert effektmål er angivet deres vigtighed, mindste klinisk relevante forskel samt indplacering i de fire kategorier (overlevelse, alvorlige symptomer og bivirkninger, livskvalitet og ikkealvorlige symptomer og bivirkninger).

Effektmål*	Vigtighed	Kategori	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskelle (absolutte værdier)
Overlevelse	Kritisk	Overlevelse	Median forskel eller Andel patienter	3 måneder eller 5 % absolut risikoreduktion (ARR)
Behandlingsophør grundet bivirkninger	Kritisk	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter	5 % ARR
Progressionsfri overlevelse (PFS)	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Median forskel	3 måneder
Bivirkninger grad 3-5	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter	5 % ARR
Livskvalitet EORTC-QLQ-C30	Vigtig	Helbredsrelateret livskvalitet	Gennemsnitlig ændring over tid i EORTC-QLQ-C30	≥ 10 point
Objektiv responsrate	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter	5 % ARR

* For alle effektmål, både for intervention og komparator, ønskes data med længst mulig opfølgningstid.

Den samlede kliniske merværdi af pembrolizumab i kombination med kemoterapi ønskes baseret på en så lang tidshorisont som muligt.

Kritiske effektmål

Overlevelse (OS)

Forbedret samlet overlevelse med mindst mulig toksicitet er det optimale mål for behandling af ikkekurabel NSCLC. Derfor vurderer fagudvalget, at OS er et kritisk effektmål. Der findes mange relevante effektmål for overlevelse, heriblandt 1- og 5-årsoverlevelse, men i denne sammenhæng er median OS vurderet som det mest relevante effektmål. Det vurderes, at 3 måneder er den mindste klinisk relevante forskel i førstelinjebehandling. I fald der ikke er data med tilstrækkelig opfølgning i de kliniske studier til at give et sikkert estimat, anser fagudvalget en ARR på 5 % på en etårig tidshorisont som klinisk relevant.

Behandlingsophør grundet bivirkninger

Fagudvalget finder, at ophør med en effektiv behandling er kritisk for patienterne. Derfor sættes behandlingsophør grundet bivirkninger som et kritisk effektmål. Fagudvalget vurderer, at den mindste klinisk relevante forskel er en ARR på 5 % på en etårig tidshorisont.

Der ønskes desuden en liste med relevante/alle bivirkninger og deres frekvens i både komparator- og interventionsgruppen. Der skal specielt fokuseres på de bivirkninger, som adskiller sig mellem de to grupper.

Vigtige effektmål

Progressionsfri overlevelse (PFS)

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

Alvorlige bivirkninger (bivirkninger af grad 3-5)

Forekomst af alvorlige bivirkninger grad 3-5 er et udtryk for alvorlig og fatal toksicitet af lægemidlet [7]. Fagudvalget anser grad 3-5-bivirkninger som et vigtigt effektmål og vurderer, at den mindste klinisk relevante forskel er en ARR på 5 %.

Livskvalitet

Livskvalitet kan for NSCLC-patienter måles med flere forskellige instrumenter. I dette tilfælde vil vurdering af livskvalitet, i prioriteret rækkefølge, blive baseret på følgende instrumenter: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30) eller det sygdomsspecifikke EORTC QLQ-Lung Cancer 13 (EORTC QLQ-LC13) [8–10]. Hvis et studie rapporterer livskvalitet baseret på flere af disse instrumenter, vil vurderingen blive baseret på det instrument med højest prioritet (EORTC QLQ-C30).

EORTC QLQ-C30 består af fem funktionsskalaer, tre symptomskalaer og en ”global” livskvalitetsskala. Der anvendes en scoringsskala fra 0-100. En høj score på de fem funktionsskalaer repræsenterer et højt/positivt funktionsniveau. En høj score for global helbredsstatus repræsenterer høj livskvalitet, mens en høj score på de tre symptomskalaer repræsenterer høj forekomst af symptomer/problemer [9]. Den mindste klinisk relevante forskel baserer sig på en lille ændring defineret som 5-10 point på den globale skala. En moderat ændring er 10-20 point, og en stor ændring er > 20 point [11]. Fagudvalget har defineret den mindste klinisk relevante forskel som 10 point, da dette vil overstige grænsen for en lille ændring.

Objektiv responsrate eller overall response rate (ORR)

ORR (defineret som partielt eller komplet respons) anvendes til belysning af behandlingsrespons. Fagudvalget vurderer, at tumorreduktion medfører en periode med forbedring eller ingen forværring af symptomer. Responsraten vurderes derfor at være et vigtigt effektmål. Fagudvalget vurderer, at den mindste klinisk relevante forskel er en ARR på 5 % på en etårig tidshorisont.

Mindre vigtige effektmål

Der indgik ingen mindre vigtige effektmål i fagudvalgets drøftelser.

4 Litteratursøgning

Databaser for søgningen

Relevant litteratur søges i databaserne MEDLINE (via PubMed eller Ovid) og CENTRAL (via Cochrane Library).

Derudover skal EMAs European public assessment reports (EPAR) konsulteres for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er).

Søgetermer

Søgningen skal inkludere det generiske navn og handelsnavnet for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er), som kombineres med termer for indikationen.

Søgningen skal som minimum indeholde termer, som er beskrivende for de områder, der angivet i tabellen herunder. Både indekseret (f.eks. Medical Subject Headings, MeSH) og fritekstsøgning skal anvendes.

Lægemiddel		Indikation
[pembrolizumab, Keytruda] <i>Termer for det generiske navn, handelsnavn og alternative stavemåder og eventuelle MeSH/Supplementary Concepts kombineres med OR. AND kan bruges, hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive lægemidlet korrekt, fx ved coformuleringer.</i>	<i>Blokkene til venstre og højre kombineres med AND</i>	[non-small cell lung cancer] <i>Termer for indikationen, alternative stavemåder og eventuelle MeSH kombineres med OR. AND kan bruges, hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive indikationen korrekt.</i>

Ifølge ansøgers foreløbige ansøgning er der udført en direkte sammenligning mellem pembrolizumab i kombination med kemoterapi og kemoterapi alene. Da de anvendte regimer af kemoterapi er ens og vurderes at være forenelige med dansk standardbehandling, ønskes ikke en systematisk søgning på kemoterapi.

Ansøger forventes at sortere studier af pembrolizumab efter, om det anvendes som monoterapi eller i kombination med kemoterapi. Førstnævnte studier beskriver komparatorarmen i klinisk spørgsmål 1, mens sidstnævnte beskriver interventionen i alle kliniske spørgsmål.

De anvendte søgetermer, og hvordan de er blevet kombineret, dokumenteres separat for hver af de to databaser.

Kriterier for udvælgelse af litteratur

Der ekskluderes først på titel- og abstractniveau, dernæst ved gennemlæsning af fuldtekstartikler. Artikler, der ekskluderes ved fuldtekstlæsning, skal fremgå med forfatter, årstal og titel i en eksklusionsliste, hvor eksklusionen begrundes kort. Den samlede udvælgelsesproces skal afrapporteres ved brug af et PRISMA-flowdiagram (<http://prisma-statement.org/PRISMAStatement/FlowDiagram.aspx>).

Ved usikkerheder om, hvorvidt en artikel på titel- og abstractniveau lever op til inklusions- og eksklusionskriterierne, skal der anvendes et forsigtighedsprincip til fordel for artiklen, hvorved fuldtekstartiklen vurderes.

Inklusions- og eksklusionskriterier: Da det fremgår af ansøgers foreløbige ansøgning, at der findes et randomiseret kontrolleret studie, ekskluderes andre studiedesigns. Desuden ekskluderes studier med andre populationer, og studier som ikke rapporterer mindst et af de kritiske eller vigtige effektmål.

Vurderingen af klinisk merværdi baseres på data fra publicerede fuldtekstartikler og data fra EMAs EPAR – Public assessment report. Data skal derudover stemme overens med protokollens beskrivelser. Upublicerede data og data fra f.eks. abstracts kan fremsendes og vil indgå i vurderingen, såfremt Medicinrådet finder, at de er nødvendige for at sikre en fair sammenligning. Data skal i så fald stamme fra de forsøg, hovedpublikationerne rapporterer fra, og ansøger skal acceptere, at Medicinrådet offentliggør dem i ansøgningsskemaet og i rapporten vedr. klinisk merværdi.

5 Databehandling/analyse

De inkluderede studier og baselinekarakteristikken af studiepopulationerne beskrives i Medicinrådets ansøgningsskema. Det skal angives, hvilke studier der benyttes til at besvare hvilke kliniske spørgsmål.

Al relevant data skal som udgangspunkt ekstraheres ved brug af Medicinrådets ansøgningsskema. Der skal udføres en komparativ analyse for hvert enkelt effektmål på baggrund af relevant data fra inkluderede studier. For hvert effektmål og studie angives analysepopulation (f.eks. intention-to-treat (ITT), per-protocol)

samt metode. Resultater for ITT-populationen skal angives, hvis muligt, hvis komparative analyser ikke i udgangspunktet er baseret på denne population. Alle ekstraherede data skal krydstjekkes med de resultater, der beskrives i EPAR'en. Findes uoverensstemmelser, gives en mulig grund herfor.

Hvis ekstraherede data afviger fra de forhåndsdefinerede PICO-beskrivelser, specielt i forhold til præspecificeret population og effektmål, begrundes dette.

Hvis data for et effektmål ikke er tilgængelig for alle deltagere i et studie, vil der ikke blive gjort forsøg på at erstatte manglende data med en meningsfuld værdi. Det vil sige, at alle analyser udelukkende baseres på tilgængelige data på individniveau.

For effektmål (ORR, SAE, behandlingsstop pga. bivirkninger og ikkealvorlige bivirkninger), hvor det er naturligt at beregne både absolut og relativ forskel, vil den relative forskel være basis for statistiske analyser. Den absolutte forskel vil derefter blive beregnet, baseret på den estimerede relative forskel for et antaget niveau på hændelsesraten i komparatorgruppen. Det antagne niveau vil afspejle det forventede niveau i Danmark ved behandling med komparator (hvis relativ risiko (RR) = 0,5 og antaget andel med hændelse i komparatorgruppen er 30 %, da er den absolutte risiko reduktion (ARR) = $30 - 30 \times 0,5 = 15$ %-point).

Hvis der er mere end et sammenlignende studie, foretages en metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt. Hvis der ikke foreligger sammenlignende studier, kan data eventuelt syntetiseres indirekte (evt. i form af formelle netværksmetaanalyser eller ved brug af Buchers metode), hvis intervention og komparator er sammenlignet med samme alternative komparator i separate studier. Medicinrådet forbeholder sig retten til at foretage sensitivitets- og subgruppeanalyser på baggrund af studiernes validitet og relevans.

For effektmål, hvor forskellige måleinstrumenter er brugt på tværs af de inkluderede studier, vil eventuelle metaanalyser blive baseret på standardized mean difference (SMD). Den estimerede SMD vil blive omregnet til den foretrukne skala for effektmålet. Til dette formål anvendes medianen af de observerede standardafvigelse i de inkluderede studier.

Hvis det ikke er en mulighed at udarbejde metaanalyser (herunder netværksmetaanalyser), syntetiseres data narrativt. Studie- og patientkarakteristika samt resultater fra de inkluderede studier beskrives narrativt og i tabelform med angivelse af resultater pr. effektmål for både intervention og komparator(er). Forskelle i patientkarakteristika og studiekontekst (f.eks. geografi og årstal) mellem studier skal beskrives og vurderes for at afgøre, hvorvidt resultaterne er sammenlignelige.

Valget af syntesemåde (metaanalyse eller narrativ beskrivelse) begrundes, og specifikke analysevalg truffet i forhold til metoden skal fremgå tydeligt.

6 Andre overvejelser

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

Medicinrådet har besluttet at udarbejde en fælles regional behandlingsvejledning for terapiområdet NSCLC. Her vil man bl.a. tage stilling til, hvilken plads pembrolizumab i kombination med kemoterapi har i forhold til andre lægemidler til behandling af sygdommen.

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

7 Referencer

1. Kræftens Bekæmpelse. De hyppigste kræftformer [internet]. 2018. Tilgængelig fra: <https://www.cancer.dk/hjaelp-viden/fakta-om-kræft/kraeft-i-tal/de-hyppigste-kræftformer/>
2. NORDCAN - Association of the Nordic Cancer Registries. Kræftstatistik: Nøgletal og figurer. Danmark - Lunge (inkl. luftrør) [internet]. 2017. s. 2. Tilgængelig fra: <http://www-dep.iarc.fr/NORDCAN/DK/StatsFact.asp?cancer=180&country=208>
3. Novello S, Barlesi F, Califano R, Cufer T, Ekman S, Levra MG, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016;27(July):V1–27.
4. American Joint Committee On Cancer. Lung Cancer Staging. *Am Jt Comm Lung Cancer Staging* [internet]. 2009;1–2. Tilgængelig fra: <http://cancerstaging.org/references-tools/quickreferences/documents/lungmedium.pdf>
5. Dansk Lunge Cancer Gruppe & Dansk Lunge Cancer Register. Årsrapport [internet]. Copenhagen; 2016. Tilgængelig fra: <http://lungecancer.dk/documents/B5F266A7-A049-4947-802C-D384A668720C.pdf>
6. Dansk Onkologisk Lungecancer Gruppe (DOLG). Referenceprogram 2017. Kapitel 4 - NSCLC stadie IV [internet]. 2018. Tilgængelig fra: <http://www.dolg.dk/dokumenter/referenceprogram/referenceprogram-kap4.pdf>
7. Common Terminology Criteria for Advers Events v4.0 (CTCAE). National Cancer Institute Cancer Therapy Evaluation Program; 2010 jun.
8. European Organisation for Research and Treatment of Cancer. EORTC QLQ-LC13 scoring manual [internet]. [citeret 10. november 2017]. s. 4–5. Tilgængelig fra: http://www.eortc.be/qol/files/ScoringInstructions/LC13_summary.pdf
9. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* [internet]. 1993 [citeret 29. marts 2017];85(5):365–76. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8433390>
10. Polanski J, Jankowska-Polanska B, Rosinczuk J, Chabowski M, Szymanska-Chabowska A. Quality of life of patients with lung cancer. *Onco Targets Ther* [internet]. 2016;9:1023–8. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27013895%5Cnhttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4778772%5Cnhttps://www.dovepress.com/getfile.php?fileID=29184%5Cnhttp://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed13&NEWS=N&AN=20160192>
11. Osova D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol* [internet]. 1998;16(1):139–44. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9440735>

8 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende lungekræft

Formand	Indstillet af
Christa Haugaard Nyhus <i>Overlæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber
Medlemmer	Udpeget af
Oluf Dimitri Røe <i>Overlæge</i>	Region Nordjylland
Hanne Linnet <i>Ledende overlæge</i>	Region Midtjylland
Stefan Starup Jeppesen <i>Afdelingslæge</i>	Region Syddanmark
Jeanette Haar Ehlers <i>Overlæge</i>	Region Sjælland
Lotte Engell-Nørregaard <i>Afdelingslæge</i>	Region Hovedstaden
Henrik Hager <i>Overlæge</i>	Inviteret af formanden
Nille Behrendt <i>Overlæge</i>	Dansk Patologiselskab
Nina Hannover Bjarnason <i>Overlæge, dr.med.</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Michael Green Lauridsen <i>Farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Lisbeth Søbæk Hansen <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 medicinraadet@medicinraadet.dk
Sekretariatets arbejdsgruppe: Jane Skov (projekt- og metodeansvarlig) Nicoline Kerzel Duel (projektgruppe) Tenna Bekker (teamleder) Charlotte Wulff Johansen (koordinator) Anette Pultera Nielsen (koordinator)