

# Baggrund for Medicinrådets anbefaling vedrørende pembrolizumab i kombination med kemoterapi som mulig standardbehandling til 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.

Godkendelsesdato	28. august 2019
Ikrafttrædelsesdato	28. august 2019
Dokumentnummer	55947
Versionsnummer	1.0

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

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

[www.medicinraadet.dk](http://www.medicinraadet.dk)

Sprog: dansk

Format: pdf

Udgivet af Medicinrådet, 28. august 2019

## Indhold

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

## 1 Lægemedelinformationer

Lægemedlets oplysninger	
Handelsnavn	Keytruda
Generisk navn	Pembrolizumab (i kombination med paclitaxel el. nab-paclitaxel og carboplatin).
Firma	MSD
ATC-kode	Pembrolizumab: L01XC18 Paclitaxel: L01CD01 Carboplatin: L01XA02
Virkningsmekanisme	Monoklonalt humaniseret antistof mod Programmed Death-1 (PD-1) i kombination med paclitaxel og carboplatin.
Administration/dosis	Intravenøs infusion af pembrolizumab, 200 mg, i kombination carboplatin <i>area under curve</i> (AUC) 6 hver 3. uge og paclitaxel (200 mg/m <sup>2</sup> hver 3. uge) eller nab-paclitaxel (100 mg/m <sup>2</sup> ugentligt).
EMA-indikation	<i>Keytruda in combination with carboplatin and either paclitaxel or nab-paclitaxel is indicated for the first-line treatment of metastatic squamous NSCLC in adults.</i>

## 2 Medicinrådets anbefaling

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

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

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

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

### 3 Formål

Formålet med Baggrund for Medicinrådets anbefaling vedrørende pembrolizumab i kombination med kemoterapi som mulig standardbehandling til 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 planocellulær ikke-småcellet lungekræft” (bilag 4).

#### 4.1 Sagsbehandlingstid og proces for Medicinrådets vurdering

Medicinrådet modtog den foreløbige ansøgning fra MSD den 29. oktober 2018 og accepterede den endelige ansøgning den 18. marts 2019.

Vurderingen var i clock-stop mellem 15. maj 2019 og 19. juni 2019 grundet en fejl i den endelige ansøgning.

Medicinrådet godkendte vurderingen af klinisk merværdi den 19. juni 2019.

Medicinrådet har gennemført vurderingen på 18 uger og 2 dage.

### 5 Medicinrådets vurdering af samlet klinisk merværdi

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

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

Der var en kort median opfølgningstid i det kliniske studie, og derfor er vurderingen behæftet med stor usikkerhed.

## 6 Høring

Ansøger har indsendt et høringssvar den 25. juni 2019, som opponerer mod kategoriseringen for patienter med PD-L1-ekspression  $\geq 1\%$  og  $< 50\%$  og patienter med PD-L1-ekspression  $< 1\%$ . I høringssvaret bad ansøger om at indføre et clockstop, frem til data med længere opfølgningstid er tilgængelige. Høringssvaret med bilag kan ses i bilag 3 og 3a.

Formandskabet skrev den 15. juli 2019 til ansøger, at clock-stop iværksættes ved forsinkelser i vurderingsprocessen, og at der ikke var grundlag for at iværksætte clock-stop i denne sag. Desuden stod der i brevet, at ”kategoriseringen af den kliniske merværdi er sket i henhold til Medicinrådets metodehåndbog og protokollen”. Brevet kan ses som bilag 3b.

Medicinrådet fastholdt således kategoriseringen af lægemidlet.

## 7 Resumé af økonomisk beslutningsgrundlag

Amgros har udarbejdet en sundhedsøkonomisk analyse, som vurderer de gennemsnitlige meromkostninger pr. patient og budgetkonsekvenser ved brug af pembrolizumab i kombination med kemoterapi i første linje. Amgros' hovedanalyse bygger på ansøgers hovedanalyse, men har ændret dosis for pembrolizumab til vægtjusteret, har ligestillet behandlingens længde mellem intervention og komparator for patienter med PD-L1-ekspression  $\geq 50\%$  og inddraget andenlinjebehandling for de øvrige populationer.

Amgros' hovedanalyse viser, at der er meromkostninger ved at behandle med pembrolizumab i kombination med kemoterapi sammenlignet med omkostningerne ved at behandle med komparator for alle tre populationer. De højere omkostninger skyldes især en højere pris på kombinationen.

Medicinrådet vurderer for alle tre populationer, at der ikke er et rimeligt forhold mellem den kliniske merværdi 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

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

### Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. th. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 <a href="mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk">medicinraadet@medicinraadet.dk</a>
Sekretariatets arbejdsgruppe: Jane Skov (projekt- og metodeansvarlig) Hjalte Holm Andersen (projektdeltager) Vibe Charlotte Nylander (projektdeltager) Charlotte Wulff Johansen (fagudvalgs koordinator) Tenna Bekker (teamleder)



## 10 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	28. august 2019	Godkendt af Medicinrådet.

## 11 Bilag

Bilagsliste:

- Bilag 1 - Amgros' beslutningsgrundlag vedr. pembrolizumab i komb. med kemoterapi
- Bilag 2 - Amgros' sundhedsøkonomiske analyse vedr. pembrolizumab i komb. med kemoterapi
- Bilag 3 - Høringssvar fra ansøger vedr. pembrolizumab i komb. med kemoterapi
- Bilag 3a - Bilag til høringssvar vedr. pembrolizumab i komb. med kemoterapi
- Bilag 3b - Formandskabets svar til høringssvaret vedr. pembrolizumab i komb. med kemoterapi
- Bilag 4 - Vurdering af den kliniske merværdi af pembrolizumab i kombination med kemoterapi
- Bilag 5 - Ansøgers endelige ansøgning vedr. pembrolizumab i komb. med kemoterapi
- Bilag 6 - Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af pembrolizumab i kombination med kemoterapi

## Beslutningsgrundlag til Medicinrådet

Dette dokument er Amgros' vurdering af pembrolizumab (Keytruda) som mulig 1. linje standardbehandling til voksne patienter med metastatisk planocellulær ikke-småcellet lungekræft i kombination med pemetrexed og platinbaseret kemoterapi. Vurderingen er baseret på lægemidlets gennemsnitlige inkrementelle omkostninger (baseret på SAIP) sammenholdt med Medicinrådets vurdering af den kliniske merværdi.

Dato for Medicinrådsbeslutning	28-08-2019
Firma	MSD (ansøger)
Lægemiddel	Pembrolizumab (Keytruda)
Indikation	1. linjebehandling af voksne med metastatisk planocellulær ikke-småcellet lungekræft i kombination med platinbaseret kemoterapi

### Amgros' vurdering

- Amgros vurderer at der **ikke** er et rimeligt forhold mellem meromkostningerne og den kliniske merværdi for pembrolizumab (Keytruda) som mulig standardbehandling til patienter med metastatisk planocellulær ikke-småcellet lungekræft med PD-L1 ekspresion  $\geq 50\%$
- Amgros vurderer at der **ikke** er et rimeligt forhold mellem meromkostningerne og den kliniske merværdi for pembrolizumab (Keytruda) som mulig standardbehandling til patienter med metastatisk planocellulær ikke-småcellet lungekræft med PD-L1 ekspresion  $\geq 1\%$  og  $< 50\%$
- Amgros vurderer at der **ikke** er et rimeligt forhold mellem meromkostningerne og den kliniske merværdi for pembrolizumab (Keytruda) som mulig standardbehandling til patienter med metastatisk planocellulær ikke-småcellet lungekræft med PD-L1 ekspresion  $< 1\%$

## Overordnet konklusion

Medicinerådet har vurderet, at pembrolizumab (Keytruda) kombineret med platinbaseret kemoterapi sammenlignet med pembrolizumab monoterapi til patienter med PD-L1 ekspresion  $\geq 50\%$  giver **ikke dokumenterbar klinisk merværdi**.

Medicinerådet har vurderet, at pembrolizumab (Keytruda) kombineret med platinbaseret kemoterapi sammenlignet med platinbaseret kemoterapi til patienter med PD-L1 ekspresion  $\geq 1\%$  og  $< 50\%$  giver **ingen klinisk merværdi**.

Medicinerådet har vurderet, at pembrolizumab (Keytruda) kombineret med platinbaseret kemoterapi sammenlignet med platinbaseret kemoterapi til patienter med PD-L1 ekspresion  $< 1\%$  giver **ingen klinisk merværdi**.

Behandling med pembrolizumab (Keytruda) kombineret med platinbaseret kemoterapi er forbundet med meromkostninger sammenlignet med pembrolizumab monoterapi til nævnte indikation. Amgros vurderer, at der **ikke** er rimeligt forhold mellem den kliniske merværdi for pembrolizumab (Keytruda) kombineret med platinbaseret kemoterapi, sammenlignet med behandling med pembrolizumab monoterapi (P1) og platinbaseret kemoterapi (P2 og P3). Meromkostninger drives af prisen på pembrolizumab (Keytruda) og komparator.

## Andre overvejelser

Amgros har indgået en aftale med MSD om indkøb af pembrolizumab (Keytruda) til en SAIP, som er lavere end AIP. Konklusionen er baseret på SAIP.

## Konklusion for populationen

Tabel 1 Merværdi, meromkostninger og Amgros' vurdering (baseret på SAIP)

Population	Komparator	Merværdi	Usikkerhed for klinisk merværdi	Amgros' konklusion om forholdet mellem meromkostninger og merværdi
<b>P1:</b> Voksne patienter med uhelbredelig NSCLC planocellulær histologi, PD-L1 ekspresion $\geq 50$ %	Pembrolizumab monoterapi	Ikkedokumenterbar klinisk merværdi	Kan ikke defineres	Ikke rimeligt
<b>P2:</b> Voksne patienter med uhelbredelig NSCLC planocellulær histologi, PD-L1-ekspresion $\geq 1$ % og $< 50$ %	Platinbaseret kemoterapi	Ingen klinisk merværdi	Lav evidenskvalitet	Ikke rimeligt
<b>P3:</b> Voksne patienter med uhelbredelig NSCLC planocellulær histologi, PD-L1-ekspresion $< 1$ %	Platinbaseret kemoterapi	Ingen klinisk merværdi	Lav evidenskvalitet	Ikke rimeligt

Konklusionen er baseret på at Medicinrådet har valgt henv. pembrolizumab monoterapi og platinbaseret kemoterapi, som komparator for patientpopulationen, og vurderingen af meromkostninger og klinisk værdi beror på denne.

## 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 komparator.

I tabel 2 ses de inkrementelle omkostninger for pembrolizumab (Keytruda) kombineret med platinbaseret kemoterapi og komparator.

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

Tabel 2: Resultat af Amgros hovedanalyse for pembrolizumab (Keytruda) kombineret med platinbaseret kemoterapi sammenlignet med pembrolizumab monoterapi, DKK, SAIP

PD-L1 ekspression $\geq 50\%$	Pembrolizumab (Keytruda) + platinbaseret kemoterapi	Pembrolizumab monoterapi	Inkrementelle omkostninger
Lægemedielomkostninger	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Hospitalsomkostninger	21.552	17.171	4.381
Patientomkostninger	10.549	8.029	2.520
<b>Totale omkostninger</b>	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tabel 3: Resultat af Amgros hovedanalyse for pembrolizumab (Keytruda) kombineret med platinbaseret kemoterapi sammenlignet med platinbaseret kemoterapi og 2. linjebehandling (pembrolizumab), DKK, SAIP

PD-L1 ekspression 1- 50 %	Pembrolizumab (Keytruda) + platinbaseret kemoterapi	Platinbaseret kemoterapi (2. linje pembrolizumab)	Inkrementelle omkostninger
1. linje lægemiddelomkostninger	[redacted]	[redacted]	[redacted]
2. linje lægemiddelomkostninger	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Hospitalsomkostninger	17.460	8.933	8.527
Patientomkostninger	7.859	3.660	4.199
<b>Totale omkostninger</b>	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tabel 4: Resultat af Amgros hovedanalyse for pembrolizumab (Keytruda) kombineret med platinbaseret kemoterapi sammenlignet med platinbaseret kemoterapi og 2. linjebehandling (nivolumab), DKK, SAIP

PD-L1 ekspresion < 1 %	Pembrolizumab (Keytruda) + platinbaseret kemoterapi	Platinbaseret kemoterapi (2. linje nivolumab)	Inkrementelle omkostninger
1. linje lægemiddelomkostninger	██████████	██████████	██████████
2. linje lægemiddelomkostninger	██████████	██████████	██████████
Hospitalsomkostninger	19.285	8.933	10.353
Patientomkostninger	8.760	3.660	5.100
<b>Totale omkostninger</b>	██████████	██████████	██████████

Hvis analysen udføres på baggrund af AIP, bliver lægemiddelomkostningerne for pembrolizumab (Keytruda) ca. 600.000 DKK, mens de total inkrementelle omkostninger bliver ca. 9.000 DKK per patient for P1. For P2 vil lægemiddelomkostningerne blive ca. 577.000 for 1.- og 2. linjebehandling for pembrolizumab (Keytruda) kombineret med platinbaseret kemoterapi, mens de totale inkrementelle omkostninger bliver ca. 200.000 per patient for P2. For P3 vil lægemiddelomkostninger blive ca. 474.000 DKK for pembrolizumab (Keytruda) kombineret med platinbaseret kemoterapi, mens de totale inkrementelle omkostninger bliver ca. 95.000 DKK per patient for P3.

#### **Amgros' afrapportering – Budgetkonsekvenser**

Amgros vurderer at anbefaling af pembrolizumab (Keytruda) som mulig standardbehandling, vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. ██████████ for P1, ca. ██████████ for P2 og ca. ██████████ for P3 per år.

Hvis analysen udføres med AIP bliver budgetkonsekvenserne ca. 0,5 mio. DKK per år for P1, ca. 22,3 mio. DKK for P2 og ca. 9,4 mio. DKK per år for P3.

---

# PEMBROLIZUMAB (KEYTRUDA)

---

BEHANDLING AF PLANOCELLULÆR IKKE-SMÅCELLET LUNGEKRÆFT



# OPSUMMERING

## Baggrund

Pembrolizumab (Keytruda) er indiceret til 1. linjebehandling af patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk planocellulær ikke-småcellet lungekræft (NSCLC). Omkring 308 nye patienter per år kandiderer årligt til behandling af den ansøgte indikation i Danmark. Amgros' vurdering tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af MSD. X

## Analyse

I analysen estimeres de inkrementelle omkostninger forbundet med behandling med pembrolizumab (Keytruda) med den nuværende standardbehandling i tre forskellige populationer. Disse tre populationer består af voksne patienter med varierende grad af tumormarkører og opdeles i følgende populationer:

- P1: Voksne patienter med uhelbredelig NSCLC planocellulær histologi, PD-L1 ekspresion  $\geq 50\%$
- P2: Voksne patienter med uhelbredelig NSCLC planocellulær histologi, PD-L1-ekspresion  $\geq 1\%$  og  $< 50\%$
- P3: Voksne patienter med uhelbredelig NSCLC planocellulær histologi, PD-L1-ekspresion  $< 1\%$

Disse tre populationer bliver behandlet med pembrolizumab monoterapi (P1), kemoterapi bestående af paclitaxel/nabpaclitaxel og carboplatin (P2 og P3).

I Amgros' hovedanalyse er dosis for Pembrolizumab (Keytruda) vægtbaseret, efterfølgende behandlingslinjer er inkluderet for P2 og P3 og behandlingens længde for P1 er ligestillet for pembrolizumab (Keytruda) og komparator pembrolizumab.

## Inkrementelle omkostninger og budgetkonsekvenser

Amgros har vurderet de gennemsnitlige meromkostninger per patient ved brug af pembrolizumab (Keytruda) sammenlignet med enten pembrolizumab (Keytruda) monoterapi eller kemoterapi. De inkrementelle omkostninger er angivet i SAIP.

I scenariet Amgros mener er mest sandsynligt, er de gennemsnitlige meromkostninger for pembrolizumab (Keytruda) kombineret med platinbaseret kemoterapi ca. [REDACTED] for P1, [REDACTED] for P2 og [REDACTED] for P3.

Den betydelige reduktion i P2 og P3's meromkostninger skyldes inklusionen af 2. linjebehandling, indeholdende henv. pembrolizumab og nivolumab.

Hvis analysen udføres med AIP bliver de inkrementelle omkostninger til sammenligning ca. 9.000 DKK for P1, 200.000 DKK for P2 og 95.000 DKK for P3 per patient.

Amgros vurderer, at budgetkonsekvenserne for regionerne per år ved anbefaling af pembrolizumab (Keytruda) som standardbehandling vil være ca. [REDACTED] for P1, ca. [REDACTED] for P2 og ca. [REDACTED] for P3. Hvis analysen udføres med AIP, er budgetkonsekvenser ca. 0,5 mio. DKK om året for P1, ca. 22,3 mio. DKK for P2 og ca. 9,4 mio. DKK om året for P3.

## Konklusion

Behandling med pembrolizumab (Keytruda) kombineret med platinbaseret kemoterapi er forbundet med meromkostninger sammenlignet med behandling med placebo. De inkrementelle omkostninger er næsten udelukkende drevet af lægemiddelomkostningerne for Pembrolizumab (Keytruda). Hvis efterfølgende behandlingslinjer inkluderes, så reduceres meromkostningerne betydeligt for P2 og P3.



## Liste over forkortelser

AIP	Apotekernes indkøbspris
AUC	Area under the curve
DKK	Danske kroner
DRG	Diagnose Relaterede Grupper
NSCLC	Non-small cell lung cancer
OS	Overall Survival
PD	Programmed Death
PD-L1	Programmed Death Ligand 1
PFS	Progression free survival
SAIP	Sygehusapotekernes indkøbspriser

# INDHOLD

---

<b>Opsummering</b>	<b>2</b>
Liste over forkortelser	4

---

<b>1 Baggrund</b>	<b>7</b>
1.1 Problemstilling	7
1.2 Patientpopulation	7
1.3 Nuværende behandling	7
1.4 Behandling med pembrolizumab (Keytruda)	8
1.4.1 Komparator	8
1.5 Medicinrådets kliniske spørgsmål	9

---

<b>2 Vurdering af indsendt økonomisk analyse</b>	<b>10</b>
2.1 Model, metode og forudsætninger	10
2.1.1 Modelbeskrivelse	10
2.1.2 Analyseperspektiv	11
2.1.3 Omkostninger	11
2.2 Følsomhedsanalyser	13

---

<b>3 Resultater</b>	<b>14</b>
3.1 Ansøgers hovedanalyse	14
3.2 Amgros' hovedanalyse	15

---

<b>4 Budgetkonsekvenser</b>	<b>17</b>
4.1 Ansøgers estimater	17
4.1.1 Patientpopulation og markedsandel	17
4.1.2 Estimat af budgetkonsekvenser	17
4.2 Amgros' estimater af budgetkonsekvenser	19

---

<b>5 Diskussion</b>	<b>20</b>
---------------------	-----------

<b>6 referencer</b>	<b>21</b>
---------------------	-----------

# LOG

Ansøgning	
Lægemiddelfirma:	MSD
Handelsnavn:	Keytruda
Generisk navn:	Pembrolizumab
Indikation:	1. linjebehandling af voksne med metastatisk plancellulær ikke-småcellet lungekræft i kombination med platinbaseret kemoterapi
ATC-kode:	L01XC18

Proces	
Ansøgning modtaget hos Amgros:	20-03-2019
Endelig rapport færdig:	12-06-2019
Sagsbehandlingstid fra endelig ansøgning:	90 dage
Arbejdsgruppe:	<b>Mark Friborg</b> Louise Greve Dal Pernille Winther Johansen Line Brøns Jensen Lianna Geertsen

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

# 1 BAGGRUND

Pembrolizumab (Keytruda) er indiceret til 1. linjebehandling af patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk planocellulær ikke-småcellet lungekræft (NSCLC). MSD (herefter omtalt som ansøger) er markedsføringsstilladelsesindehaver af pembrolizumab (Keytruda) og har den 18.03.2019 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 de gennemsnitlige inkrementelle omkostninger 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) kombineret med platinbaseret kemoterapi med behandling med pembrolizumab monoterapi (P1) og platinbaseret kemoterapi (P2 og P3).

## 1.2 Patientpopulation

I 2017 blev 4.856 danskere diagnosticeret med lungekræft(1), og dermed er lungekræft en af de hyppigst forekommende kræftsygdomme i Danmark(1). Af de diagnosticerede har ca. 85 % NSCLC(2). I slutningen af 2015 levede knap 10.450 personer med lungekræft, mens cirka 3.700 personer årligt dør af lungekræft (1). Lungekræft har således en høj dødelighed med den senest opgjorte etårs overlevelse i Danmark på 50,8 % for samtlige nydiagnosticerede patienter(1).

Lungekræft inddeles i fire stadier (I-IV) afhængigt af udbredelsesgrad(3). Stadiet III betyder, at tumor enten har en vis størrelse, indvækst i nærliggende struktur eller spredning til regionale lymfeknuder. Metastatisk lungekræft betegnes som stadiet IV, der som udgangspunkt betragtes som uhelebredelig. Nogle patienter med NSCLC i stadiet III betragtes også som havende uhelebredelig lungekræft og behandles som patienter i stadiet IV. Af de diagnosticerede har 18,4% planocellulær histologi og ca. halvdelen af disse er stadiet IV.

Den store mængde af mutationer der ses i lungekræftceller, 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 kræftcellerne (PD-L1-ekspressionen) hos patienter med lungekræft er korreleret til effekten af disse stoffer, hvorfor PD-L1 bruges som prædiktiv markør for behandlingen. PD-L1-ekspressionen angives som andelen af tumorceller med PD-L1-ekspression på overfladen(4).

## 1.3 Nuværende behandling

Målet med behandling af patienter med uhelebredelig lungekræft er levetidsforlængelse og symptomlindring. Systemisk behandling anvendes i form af kemoterapi, immunterapi eller targeteret behandling(4).

Den nuværende behandlingsalgoritme for patienter med planocellulære karcinomer er baseret på behandling med lægemidler med forskellige virkningsmekanismer i 1.- og 2. linje. For patienter med PD-L1-ekspression  $\geq 50$  % benyttes pembrolizumab som monoterapi i 1. linje og platinbaseret kemoterapi i 2. linje. For patienter med PD-L1-ekspression mellem 50 og 1 % benyttes platinbaseret kemoterapi i 1. linje og immunterapi i 2. linje (nivolumab, pembrolizumab eller atezolizumab) hvis PD-L1 ekspressionen er lavere end 1 % kan nivolumab og atezolizumab anvendes i 2. linje(4), se tabel 1.

Tabel 1: Behandlingsalgoritme for patienter med planocellulær ikke-småcellet lungekræft

	PD-L1 ekspresion $\geq 50\%$	PD-L1 ekspresion $\geq 1\%$ og $< 50\%$	PD-L1 ekspresion $< 1\%$
1. linjebehandling	Pembrolizumab monoterapi	Platinbaseret kemoterapi	Platinbaseret kemoterapi
2. linjebehandling	Platinbaseret kemoterapi	Immunterapi (nivolumab, pembrolizumab eller atezolizumab)	Immunterapi (nivolumab eller atezolizumab)

## 1.4 Behandling med pembrolizumab (Keytruda)

### Indikation

Pembrolizumab (Keytruda), i kombination med platinholdigt kemoterapi, er indiceret til behandling af voksne med metastatisk planocellulær ikke-småcellet lungekræft.

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

- **P1:** Voksne patienter med uhelbredelig NSCLC planocellulær histologi, PD-L1 ekspresion  $\geq 50\%$
- **P2:** Voksne patienter med uhelbredelig NSCLC planocellulær histologi, PD-L1-ekspresion  $\geq 1\%$  og  $< 50\%$
- **P3:** Voksne patienter med uhelbredelig NSCLC planocellulær histologi, PD-L1-ekspresion  $< 1\%$

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 carboplatin AUC 5\* og paclitaxel 200 mg/m<sup>2</sup> eller nab-paclitaxel (100 mg/m<sup>2</sup> ugentligt) i fire serier
- Det er muligt for patienten at fortsætte i vedligeholdelsesbehandling med pembrolizumab 200 mg hver tredje uge i yderligere 31 serier indtil progression i sygdommen eller uacceptable bivirkninger(5)
- Ved progression på placebo var det muligt at skifte til pembrolizumab monoterapi 200 mg hver tredje uge i op til 35 doser.

\*Fagudvalget for lungekræft finder den kliniske dosis på AUC 6 klinisk ligeværdig med den dosis der anvendes i dansk standardbehandling(5).

#### 1.4.1 Komparator

Medicinrådet har defineret komparatorer pembrolizumab monoterapi for P1 og platinbaseret kemoterapi for P2 og P3, se tabel 2.

Tabel 2: Definerede populationer og komparatorer.

Population	Komparator
<b>P1:</b> Voksne patienter med uhelbredelig NSCLC planocellulær histologi, PD-L1 ekspresion $\geq 50\%$	Pembrolizumab monoterapi
<b>P2:</b> Voksne patienter med uhelbredelig NSCLC planocellulær histologi, PD-L1-ekspresion $\geq 1\%$ og $< 50\%$	Platinbaseret kemoterapi
<b>P3:</b> Voksne patienter med uhelbredelig NSCLC planocellulær histologi, PD-L1-ekspresion $< 1\%$	Platinbaseret kemoterapi

## 1.5 Medicinrådets kliniske spørgsmål

Medicinrådet har vurderet den kliniske merværdi af pembrolizumab (Keytruda) som 1. linjebehandling for følgende populationer:

- **P1:** Hvad er den kliniske merværdi af pembrolizumab i kombination med kemoterapi til patienter med uhelbredelig planocellulær NSCLC og PD-L1  $\geq 50\%$  sammenlignet med pembrolizumab monoterapi?
- **P2:** Hvad er den kliniske merværdi af pembrolizumab i kombination med kemoterapi til patienter med uhelbredelig planocellulær NSCLC og PD-L1  $\geq 1\%$  og  $< 50\%$  sammenlignet med platinbaseret kemoterapi?
- **P3:** Hvad er den kliniske merværdi af pembrolizumab i kombination med kemoterapi til patienter med uhelbredelig planocellulær NSCLC og PD-L1  $< 1\%$  sammenlignet med platinbaseret kemoterapi?



## 2 VURDERING AF INDSENDT ØKONOMISK ANALYSE

I analysen af inkrementelle omkostninger per patient sammenlignes behandling med pembrolizumab (Keytruda) med behandling med pembrolizumab monoterapi og platinbaseret kemoterapi. Analysen inkluderer omkostninger til lægemidler, monitorering, administration, patienttid, transport og behandlingsrelaterede bivirkninger.

Ansøger har indsendt en analyse der sammenligner pembrolizumab (Keytruda) med både pembrolizumab monoterapi og platinbaseret kemoterapi.

### 2.1 Model, metode og forudsætninger

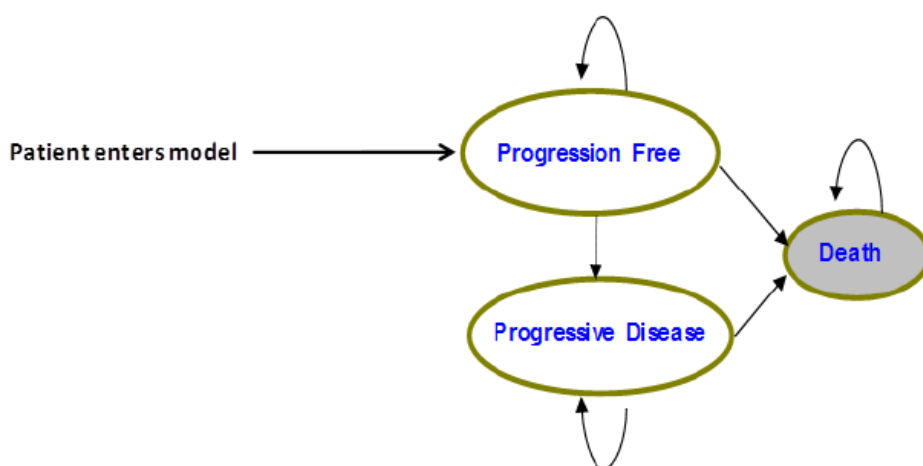
#### 2.1.1 Modelbeskrivelse

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 monoterapi (P1) eller platinbaseret kemoterapi (P2 og P3).

I modellen antages det, at alle patientpopulationer behandles i 12 måneder for pembrolizumab (Keytruda). Patienterne 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 stadiet (PF): Patienten starter i dette stadiet. Her begynder behandlingen og patienten bliver her indtil sygdomsprogression eller død
- Progressive-disease stadiet (PD): Patienter der progrediere går til dette stadiet og kan kun blive eller gå til død herfra
- Death: Absorberende stadiet som patienter kan gå til fra både PF og PD stadiet

Figur 1 viser modellens struktur.



Figur 1 Indsendte analyses modelstruktur.

Proportionen af patienter der skifter til et nyt stadiet 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.

Sammenligningen med bevacizumab er lavet på baggrund af data fra to kliniske studier. Studierne er henholdsvis KN024 og KN407(6,7). Den mediane opfølgningstid er 25,2 måneder for KN024 og 7,8 måneder for KN407. Det skal bemærkes at resultaterne fra KN407 er fra en planlagt interim analyse(7). Angående P1 populationen har ansøger udført en naiv indirekte sammenligning mellem de to studier. For P2 og P3 populationen har ansøger udført en direkte sammenligning da KN024 indeholder data for pembrolizumab monoterapi og for platinbaseret kemoterapi(6,8). Den korte opfølgningstid for KN407 medfører usikkerhed angående estimeringen af behandlingsslængderne for P1 populationen. Ansøgers har i deres model ekstrapoleret overlevelses data til en tidshorisont på 2 år. Jævnfør SPC'et har ansøger antaget et maksimum på 35 serier kemoterapi svarende til 2 års behandling(9).

Cykluslængden for modellen er 1 uge.

I ansøgers model er behandlingsslængder ekstrapoleret ud fra den tilgængelige studieforløbsdata. Da der anvendes data til P1 populationen fra KN407 studiet medfører det usikkerhed omkring den reelle forskel i behandlingsslængderne mellem pembrolizumab (Keytruda) i kombination med platinbaseret kemoterapi og komparator (platinbaseret kemoterapi).

### **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.

Da der er en betydelig usikkerhed mellem behandlingsslængden for P1 så vælger Amgros at ligestille disse behandlingsslængder i en følsomhedsanalyse, da dette vil være en mere hensigtsmæssig tilgang grundet den korte opfølgningstid i KN407 studiet(7).

*Amgros vælger at ligestille behandlingsslængderne for pembrolizumab (Keytruda) i kombination med platinbaseret kemoterapi og komparator (platinbaseret kemoterapi) for P1 populationen. Modellens andre valg accepteres.*

### **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 viser 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**

Det følgende afsnit om omkostninger redegør for hvordan og hvilke omkostninger ansøger har inkluderet i analysen.

### **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 behandlingssophør. 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.

Nedenfor ses de lægemiddelpriser, som anvendes i analysen. Priserne er fra Amgros, se tabel 3.

Tabel 3: Anvendte lægemiddelpriser, SAIP, DKK (pr. 16.06.2019).

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	Pris [DKK]	Kilde
Pembrolizumab (Keytruda)	25 mg/ml, IV	4 ml.	██████	Amgros
Carboplatin	10 mg/ml	45 ml.	██████	
Paclitaxel	6 mg/ml	50 ml.	██████	

Ansøgers analyse inkluderer omkostninger til intervention og komparator, men ikke omkostninger til 2. linjebehandling, se tabel 4. Docetaxel er doseret efter kropsoverfladeareal (BSA) og ansøger har antaget, at den gennemsnitligt er på 1,82 m<sup>2</sup> i analysen fra KN407 studiet(7). Nivolumab er doseret til 240 mg hver 2. uge baseret på SPC(10).

Tabel 4: Lægemiddelpriser for 2. linjebehandling, SAIP, DKK (pr. 16.06.2019).

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	Pris [DKK]	Kilde
Docetaxel	80 mg/4 ml	4 ml	██████	Amgros
Nivolumab	10 mg/ml	10 ml	██████	

Behandlingslængderne anvendt i analysen er ekstrapoleret ud fra forløbsdata. Behandlingslængderne er præsenteret i tabellen nedenfor.

Tabel 5: Behandlingslængder for samtlige behandlingslinjer

Population	Linje	Lægemiddel	Behandlingslængde i måneder	Kilde
P1	1. linje	Pembrolizumab + platinbaseret kemoterapi	9,98	KN407(7)
	1. linje komparator	Pembrolizumab monoterapi	11,7	KN024(6,8)
P2	1. linje	Pembrolizumab + platinbaseret kemoterapi	11,08	KN407(7)
	1. linje Komparator	Platinbaseret kemoterapi	6,69	
	2. linje	Pembrolizumab	7,51	KN010(11)
	2. linje komparator	Docetaxel	6,12	
P3	1. linje	Pembrolizumab + platinbaseret kemoterapi	9,07	KN407(7)
	1. linje komparator	Platinbaseret kemoterapi	7,05	
	2. linje	Docetaxel	6,12	KN010(11)
	2. linje komparator	Nivolumab	7,42	Horn et al. (12)

### **Amgros' vurdering**

Modellen er primært drevet af lægemiddelomkostningerne. Ansøger argumenterer at en konservativ tilgang er valgt i deres hovedanalyse, der tager udgangspunkt i en grundig ekstrapolering af Kaplan-Meier data fra de tilgængelige studier KN407 og KN024(6,13). Ansøger har ikke 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 anvender ansøgers følsomhedsanalyse for 2. linjebehandling og anvender dermed lægemiddelomkostningerne for docetaxel og nivolumab.

*Amgros inkluderer omkostninger til 2. linjebehandling i Amgros' hovedanalyse. Derudover ændres dosis for pembrolizumab til vægtjusteret dosis jævnfør dansk klinisk praksis. Amgros vælger også at anvende behandlingslængden fra KN024 for P1 populationen i stedet for KN407 behandlingslængden. Ansøgers tilgang accepteres ellers.*

### **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.(14). 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.

### **Amgros' vurdering**

Amgros mener at ansøgers valg af komparator samt beregninger af lægemiddelomkostninger er rimelige og indenfor protokollens rammer(15). 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.(16,17) .*

*Ansøgers tilgang accepteres.*

### **Omkostninger til bivirkninger**

Bivirkningerne er indskrænket til de bivirkninger der kræver behandling og som viser sig i mere end 5 % af patienterne med en sværhedsgrad på Grade  $\geq 3$ . Data på frekvensen af disse bivirkninger er fra studierne KN407 og KN024(6,7). 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.

### **Amgros' vurdering**

*Amgros finder ansøgers tilgang acceptabel.*

### **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 accepterer ansøgers tilgang.*

## **2.2 Følsomhedsanalyser**

Ansøger har udarbejdet en række følsomhedsanalyser, hvor effekten af variation i forskellige parametre undersøges. Følgende sensitivitetsanalyser er udført:

- Restricted mean behandlingstid i stedet for ekstrapolerede behandlingstid
- 2. linjebehandling for P2 og P3 populationen

### Amgros' vurdering

Ansøger har udført følsomhedsanalyser der viser reducerede meromkostninger forbundet med en kortere behandlingstid hvis restricted mean anvendes. Hvis restricted mean anvendes så reduceres meromkostninger med ca. 30-40 %. Denne metode er accepteres ikke af Amgros.

Amgros mener at følsomhedsanalysen af ansøger på 2. linjebehandling er særlig relevant og vælger derfor at inkludere denne i Amgros' hovedanalyse.

## 3 RESULTATER

### 3.1 Ansøgers hovedanalyse

Resultaterne fra ansøgers hovedanalyse præsenteres i tabel 6.

Ansøger estimerer i analysen de inkrementelle omkostninger per patient for pembrolizumab (Keytruda) kombineret med platinbaseret kemoterapi sammenlignet med pembrolizumab monoterapi til at være ca. [REDACTED] for P1. De inkrementelle omkostninger per patient for pembrolizumab (Keytruda) kombineret med platinbaseret kemoterapi sammenlignet med platinbaseret kemoterapi estimeres til at være ca. [REDACTED] for P2. For P3 populationen med samme komparator estimeres af ansøger til at være ca. [REDACTED]. Hvis analysen udføres i AIP vil de inkrementelle meromkostninger være ca. -116.000 DKK for P1, ca. 813.000 DKK for P2 og ca. 671.000 DKK for P3.

Tabel 6: Resultatet af ansøgers hovedanalyse for P1 population, DKK.

PD-L1 ekspression $\geq$ 50 %	Pembrolizumab (Keytruda) + platinbaseret kemoterapi	Pembrolizumab monoterapi	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalsomkostninger	19.394	17.171	2.223
Patientomkostninger	9.386	8.029	1.357
<b>Totale omkostninger</b>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabel 7: Resultatet af ansøgers hovedanalyse for P2 population, DKK.

PD-L1 ekspression 1- 50 %	Pembrolizumab (Keytruda) + platinbaseret kemoterapi	Platinbaseret kemoterapi	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	████████	████████	████████
Hospitalsomkostninger	17.460	8.933	8.527
Patientomkostninger	7.859	3.660	4.199
<b>Totale omkostninger</b>	████████	████████	████████

Tabel 8: Resultatet af ansøgers hovedanalyse for P3 population, DKK

PD-L1 ekspression < 1 %	Pembrolizumab (Keytruda) + platinbaseret kemoterapi	Platinbaseret kemoterapi	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	████████	████████	████████
Hospitalsomkostninger	19.285	8.933	10.353
Patientomkostninger	8.760	3.660	5.100
<b>Totale omkostninger</b>	████████	████████	████████

### Amgros' vurdering

Amgros accepterer ansøgers tilgang. Men foretager førnævnte ændringer.

## 3.2 Amgros' hovedanalyse

Amgros hovedanalyse bygger på samme antagelser som ansøgers hovedanalyse, med undtagelse af nedenstående ændringer.

- Dosis for pembrolizumab (Keytruda) ændres til vægtbaseret dosis for alle tre populationer
- Behandlingslængder for intervention og komparator i P1 ligestilles
- 2. linjebehandling inkluderes for P2 og P3

Amgros anvender vægtbaseret dosis og en patientvægt på 71,58 kg som er en gennemsnitsvægt fra KN407 studiet(7). Det resulterer i en dosis reduktion fra 200 mg per infusion til ca. 143 mg per infusion.

Amgros inkluderer omkostninger til 2. linjebehandling i Amgros' hovedanalyse for population P2 og P3. Derudover ændres dosis for pembrolizumab til vægtjusteret dosis jævnfør dansk klinisk praksis. Amgros vælger også at anvende behandlingslængden fra KNO24 for P1 populationen i stedet for KN407 behandlingslængden(6,7) og ligestiller dermed behandlingslængderne.

Resultaterne fra Amgros' hovedanalyse præsenteres i tabel 99-11.

Amgros' hovedanalyse resulterer i gennemsnitlige meromkostninger per patient for pembrolizumab (Keytruda) kombineret med platinbaseret kemoterapi sammenlignet med komparator på ca. ██████████ for P1, ca. ██████████ for P2 og ca. ██████████ P3.

Den betydelige reducereing i P2 og P3's meromkostninger skyldes inklusionen af 2. linjebehandling, indeholdende henv. pembrolizumab og nivolumab.

Hvis analysen udføres på baggrund af AIP, bliver lægemiddelomkostningerne for pembrolizumab (Keytruda) ca. 600.000 DKK, mens de total inkrementelle omkostninger bliver ca. 9.000 DKK per patient for P1. For P2 vil lægemiddelomkostningerne blive ca. 577.000 for 1.- og 2. linjebehandling for pembrolizumab (Keytruda) kombineret med platinbaseret kemoterapi, mens de totale inkrementelle omkostninger bliver ca. 200.000 per patient for P2. For P3 vil lægemiddelomkostninger blive ca. 474.000 DKK for pembrolizumab (Keytruda) kombineret med platinbaseret kemoterapi, mens de totale inkrementelle omkostninger bliver ca. 95.000 DKK per patient for P3.

Tabel 9: Resultatet af Amgros' hovedanalyse for P1, DKK.

PD-L1 ekspression $\geq$ 50 %	Pembrolizumab (Keytruda) + platinbaseret kemoterapi	Pembrolizumab monoterapi	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	██████████	██████████	██████████
Hospitalsomkostninger	21.552	17.171	4.381
Patientomkostninger	10.549	8.029	2.520
<b>Totale omkostninger</b>	██████████	██████████	██████████

Tabel 10: Resultatet af Amgros' hovedanalyse for P2, DKK.

PD-L1 ekspression 1- 50 %	Pembrolizumab (Keytruda) + platinbaseret kemoterapi	Platinbaseret kemoterapi (2. linje pembrolizumab)	Inkrementelle omkostninger
1. linje lægemiddelomkostninger	██████████	██████████	██████████
2. linje lægemiddelomkostninger	██████████	██████████	██████████
Hospitalsomkostninger	17.460	8.933	8.527
Patientomkostninger	7.859	3.660	4.199
<b>Totale omkostninger</b>	██████████	██████████	██████████

Tabel 11: Resultatet af Amgros' hovedanalyse for P3, DKK.

PD-L1 ekspression < 1 %	Pembrolizumab (Keytruda) + platin-baseret kemoterapi	Pembrolizumab monoterapi (2. linje nivolumab)	Inkrementelle omkostninger
1. linje lægemiddelomkostninger	██████████	██████████	██████████
2. linje lægemiddelomkostninger	██████████	██████████	██████████
Hospitalsomkostninger	19.285	8.933	10.353
Patientomkostninger	8.760	3.660	5.100
<b>Totale omkostninger</b>	██████████	██████████	██████████

## 4 BUDGETKONSEKVENSER

Budgetkonsekvenserne per år er baseret på antagelsen om, at pembrolizumab (Keytruda) vil blive anbefalet som standardbehandling. Man ser derfor på to scenarier:

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

Budgetkonsekvenserne bliver differencen 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 2017(1). Antallet af patienter der opfylder kriterierne for NSCLC (stadie IV) indikationen med planocellulær histologi, samt en performance status på 0-1, er 308 patienter. Fordelingen af patienter på de tre populationer er baseret på data fra KN407 studiet(13).

- P1 indeholder 80 patienter
- P2 indeholder 114 patienter
- P3 indeholder 105 patienter
- Af de 308 patienter antages det at 9 patienter ikke kan PD-L1 testes(7).

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 de indlagte antagelser estimerer ansøger, at anbefaling af pembrolizumab (Keytruda) vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. ██████████ for P1, ca. ██████████ for P2 og ██████████. DKK for P3 per år



Hvis analysen foretages i AIP, så vil følgende det resulterer i budgetkonsekvenser på ca. -9 mio. DKK for P1, ca. 92 mio. DKK for P2 og ca. 70 mio. DKK for P3 per år.

Ansøger antager at markedsoptaget er 100 % fra år 1 og siden omkostningerne ikke forløber længere end 1 år, så er budgetkonsekvenserne de samme hvert år.

Ansøgers estimat af budgetkonsekvenserne fremgår af tabel 12.

Tabel 12: Ansøgers hovedanalyse for totale budgetkonsekvenser for P1, mio. DKK, ikke-diskonterede tal.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	■	■	■	■	■
Anbefales ikke	■	■	■	■	■
<b>Totale budgetkonsekvenser</b>	■	■	■	■	■

Tabel 13: Ansøgers hovedanalyse for totale budgetkonsekvenser for P2, mio. DKK, ikke-diskonterede tal.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	■	■	■	■	■
Anbefales ikke	■	■	■	■	■
<b>Totale budgetkonsekvenser</b>	■	■	■	■	■

Tabel 14: Ansøgers hovedanalyse for totale budgetkonsekvenser for P3, mio. DKK, ikke-diskonterede tal.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	■	■	■	■	■
Anbefales ikke	■	■	■	■	■
<b>Totale budgetkonsekvenser</b>	■	■	■	■	■

### Amgros' vurdering

Amgros udarbejder egen budgetkonsekvens analyse med samme ændringer fra Amgros' hovedanalyse.

## 4.2 Amgros' estimater af budgetkonsekvenser

Amgros har korrigeret følgende estimater i forhold til ansøgers analyse:

- Dosis for pembrolizumab (Keytruda) ændres til vægtbaseret dosis for alle tre populationer
- Behandlingslængder for intervention og komparator i P1 ligestilles
- 2. linjebehandling inkluderes for P2 og P3

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 15-17.

Hvis analysen udføres med AIP bliver budgetkonsekvenserne ca. 0,5 mio. DKK per år for P1, ca. 22,3 mio. DKK for P2 og ca. 9,4 mio. DKK per år for P3.

Tabel 15: Amgros' hovedanalyse for totale budgetkonsekvenser for P1, mio. DKK, ikke-diskonterede tal.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Anbefales ikke	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Totale budgetkonsekvenser</b>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabel 166: Amgros' hovedanalyse for totale budgetkonsekvenser for P2, mio. DKK, ikke-diskonterede tal.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Anbefales ikke	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Totale budgetkonsekvenser</b>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabel 177: Amgros' hovedanalyse for totale budgetkonsekvenser for P3, mio. DKK, ikke-diskonterede tal.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Anbefales ikke	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Totale budgetkonsekvenser</b>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

## 5 DISKUSSION

Behandling med pembrolizumab (Keytruda) kombineret med platinbaseret kemoterapi er forbundet med meromkostninger sammenlignet med behandling med pembrolizumab monoterapi. Meromkostningerne er næsten udelukkende drevet af lægemiddelomkostningerne for pembrolizumab (Keytruda).

Behandlingslængden er af altovervejende betydning for meromkostningerne af pembrolizumab (Keytruda).

## 6 REFERENCER

1. DLCCG. Dansk Lunge Cancer Register National årsrapport 2017 [Internet]. 2017 [cited 2019 Jun 12]. Available from: [www.lungetcancer.dk](http://www.lungetcancer.dk)
2. Kræftens Bekæmpelse - Digital redaktør Ida Nymand Ammundsen og seniorstatistikere 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. 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>
4. Dansk Onkologisk Lungetcancer 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>
5. Medicinrådet. Medicinrådets protokol for vurdering af klinisk merværdi for pembrolizumab i kombination med kemoterapi til behandling af plancellulær ikke-småcellet lungekræft [Internet]. [cited 2019 Jun 12]. Available from: [www.medicinraadet.dk](http://www.medicinraadet.dk)
6. Martin Reck, M.D., Ph.D., Delvys Rodríguez-Abreu MD, Andrew G. Robinson, M.D., Rina Hui, M.B., B.S., Ph.D., Tibor Csósz, 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.
7. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, Tafreshi A, Gümüş M, Mazières J, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2018 Nov 22 [cited 2019 Jun 12];379(21):2040–51. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1810865>
8. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csoszi T, Fülöp A, et al. Updated analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab versus platinum-based chemotherapy for advanced non–small-cell lung cancer with PD-L1 tumor proportion score of 50% or greater. *J Clin Oncol* [Internet]. 2019 Mar 1 [cited 2019 Jun 12];37(7):537–46. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30620668>
9. EMA. Pembrolizumab EPAR and SPC [Internet]. 2018 [cited 2018 Dec 19]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/keytruda-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_en.pdf)
10. CHMP. SPC Nivolumab [Internet]. [cited 2019 Jun 12]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_en.pdf)
11. Herbst RS, Baas P, Kim D-W, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han J-Y, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet* [Internet]. 2016 Apr 9 [cited 2019 Jun 17];387(10027):1540–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26712084>
12. Horn L, Spigel DR, Vokes EE, Holgado E, Ready N, Steins M, et al. Nivolumab Versus Docetaxel in

Previously Treated Patients With Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer: Two-Year Outcomes From Two Randomized, Open-Label, Phase III Trials (CheckMate 017 and CheckMate 057). *J Clin Oncol* [Internet]. 2017 Dec 10 [cited 2019 Jun 17];35(35):3924–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29023213>

13. 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>
14. 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](http://www.sdu.dk/-/media/files/om_sdu/centre/cast/pdf_filer/mabtherarapport_januar2014+final.pdf)
15. 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.
16. DOLG. Klinisk Retningslinje | Kræft DLCCG [Internet]. [cited 2019 Jan 23]. Available from: [www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer](http://www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer)
17. 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-offentliggoerelse.pdf>



Medicinrådet  
Jane Skov

København, den 25. juni 2019

Kære Jane Skov

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

MSD Danmark har den 12. juni modtaget udkast til vurdering af klinisk merværdi af pembrolizumab i kombination med kemoterapi til planocellulær ikke-småcellet lungekræft og vi takker for muligheden for at komme med bemærkninger hertil.

MSD Danmark er uenig i vurderingen af klinisk merværdi for patienter med PD-L1-ekspression  $\geq 1\%$  og  $< 50\%$  (klinisk spørgsmål 2) og for patienter med PD-L1-ekspression  $< 1\%$  (klinisk spørgsmål 3). For begge populationer vurderes pembrolizumab i kombination med kemoterapi til ingen klinisk merværdi sammenlignet med platinbaseret kemoterapi. Med dette høringssvar ønsker MSD at gøre opmærksom på en række forhold, som bør føre til følgende ændringer i kategorisering af den kliniske merværdi af pembrolizumab + kemoterapi til 1L behandling af planocellulær ikke-småcellet lungekræft:

- Klinisk spørgsmål 2 - patienter med PD-L1 ekspression  $>1\%$  og  $\leq 50\%$ :
  - Ændring fra ingen klinisk merværdi til vigtig klinisk merværdi
- Klinisk spørgsmål 3 – patienter med PD-L1 ekspression  $<1\%$ :
  - Ændring fra ingen klinisk merværdi til lille klinisk merværdi

Vi anerkender samtidig fagudvalgets ønske om at se data med længere opfølgningstid. Derfor foreslår vi, at der indføres et clock-stop frem til at data med længere opfølgningstid er offentlig tilgængelig. Vi forventer at nye, markante kliniske data fra den præ-specificeret analyse af det publicerede KEYNOTE 407 er tilgængelig i august 2019.

**Data er ikke analyseret i overensstemmelse med den mindste klinisk relevante forskel defineret i Medicinrådets protokol**

De kliniske data fra KEYNOTE-407 studiet er ikke analyseret i overensstemmelse med den mindste klinisk relevante forskel defineret i Medicinrådets protokol for klinisk spørgsmål 2 og 3. Herunder er OS- og PFS-data ved 12 måneder ikke vurderet, men alene medianforskelle vurderet. Dette har afgørende betydning for kategorisering af den kliniske merværdi:

- Klinisk spørgsmål 2 - patienter med PD-L1 ekspression  $>1\%$  og  $\leq 50\%$ :
  - Ændring fra ingen klinisk merværdi til vigtig klinisk merværdi vurderet på overlevelse ved 12 måneder for pembrolizumab + kemoterapi sammenlignet med kemoterapi
  - Ændring fra ingen klinisk merværdi til stor klinisk merværdi vurderet på PFS ved 12 måneder for pembrolizumab + kemoterapi sammenlignet med kemoterapi
- Klinisk spørgsmål 3 – patienter med PD-L1 ekspression  $<1\%$ :

- Ændring fra ingen klinisk merværdi til lille klinisk merværdi vurderet på PFS ved 12 måneder for pembrolizumab + kemoterapi sammenlignet med kemoterapi

Det anføres i vurderingsrapporten, at data i KEYNOTE-407 har en kort median opfølgningstid (7.8 måneder), hvilket medfører usikkerhed i vurderingen af overlevelse og sikkerhed. I den foreløbige ansøgning indsendt til Medicinrådet i oktober 2018, var den mediane opfølgningstid på 7.8 måneder inkluderet. Fra metodebeskrivelsen fremgår det, at den foreløbige ansøgning danner udgangspunkt, når fagudvalget drøfter protokollen og i den godkendte protokol fremgår, for effektmålene overlevelse og progressionsfri overlevelse, at den mindste klinisk relevante forskel er angivet til 3 måneder eller 5 % absolut risikoreduktion (ARR) efter 12 og 18 måneder. Den mindste kliniske relevante forskel er således fastsat med baggrund i en foreløbig ansøgning, hvor den mediane opfølgningstid er angivet til 7.8 måneder. Vi betragter dette som en accept fra Medicinrådet af, at de indsendte kliniske data i KEYNOTE-407 kan analyseres jvf. de definerede effektmål og mindste klinisk relevante forskelle i Medicinrådets fremsendte protokol.

Vi har i ansøgningen til Medicinrådet inkluderet data for 12-måneders OS og PFS som kan adressere klinisk spørgsmål 1, klinisk spørgsmål 2 og 3. Det kan derfor undre, at disse data kun er analyseret i forhold til klinisk spørgsmål 1 (pembrolizumab + kemoterapi vs. pembrolizumab monoterapi). Overlevelseshraten og PFS-raten ved 12-måneder bør også inkluderes for klinisk spørgsmål 2 og 3, således at disse effektformål analyseres konsistent for samtlige kliniske spørgsmål og i overensstemmelse med Medicinrådets protokol.

I vedlagte bilag findes en mere detaljeret beskrivelse af hvilken markant betydning det har for vurdering af den kliniske merværdi, når data for 12-måneders OS og PFS vurderes, jvf. protokollen.

#### **KEYNOTE-407 - Størstedelen af censureringerne sker som følge af vedvarende respons.**

KEYNOTE-407 var designet som et event-baseret studie med henblik på statistisk analyse af det co-primære endepunkt for OS og PFS målt ved RECIST v1.1 kriterier. Den præspecificerede statistiske analyseplan i studieprotokollen for KEYNOTE-407 definerede, at studiet havde 90% styrke til at vise HR på 0.70 for PFS ved ensidet  $\alpha$ -niveau på 0.01, og 85% styrke til at vise HR for OS på 0.70 ved ensidet  $\alpha$ -niveau på 0.01. Det præ-definerede  $\alpha$ -niveau for ORR var 0.005, som kun blev testet i interimanalyse 1 (denne var statistisk signifikant med en p-værdi på 0.0004) [1,2].

Interimanalyse 2 var præspecificeret til at finde sted efter 332 events for PFS. Da 349 events for PFS (svarende til 62.4% (349/559) af patienterne) og 205 events for OS (svarende til 36.7% (205/559) af patienterne) var rapporteret i KEYNOTE-407, anbefalede den eksterne, uafhængige 'data monitoring committee', at interimanalyse 2 blev rapporteret, da de primære hypoteser for OS og PFS blev indfriet ved en median opfølgning på 7.8 måneder (svarende til datasæt der er indsendt til Medicinrådet) [1,2]. Det vil sige, at det præspecificerede antal events for PFS og OS, som var påkrævet for at kunne gennemføre interimanalyse 2 blev nået allerede efter en median opfølgningstid på 7.8 måneder, hvilket også understreger både alvorligheden af metastatisk planocellulær ikke-småcellet lungekræft og behovet for ny effektiv behandling.

Uagtet den korte opfølgningstid, er det i EPAR anført, at alle  $\alpha$ -kontrollerede analyser præspecificeret i studieprotokollen for KEYNOTE-407 kunne gennemgøres ved interimanalyse 2. Studiet mødte sit co-primære endepunkt for OS og PFS i ITT populationen. Dette er dokumenteret ved HR for OS på 0.64 (95% CI 0.49-0.85) med en statistisk signifikant p-værdi på 0.0008 samt et HR for PFS på 0.56 (95% CI 0.45-0.70) med en statistisk signifikant p-værdi på <0.0001. Sammenlignet med det præspecificerede  $\alpha$ -niveau på 0.01 for hhv. OS og PFS i studieprotokollen dokumenterer



KEYNOTE-407 studiet hermed en statistisk signifikant forlænget OS og PFS af pembrolizumab + kemoterapi vs. kemoterapi.

Med baggrund i den korte opfølgningstid beskriver EPAR, at der foretages mange censureringer i overlevelseskurverne efter ca. 3.5 måneder i KEYNOTE-407 [2]. Størstedelen af censureringerne sker dog som følge af vedvarende respons. Overlevelseskurven for pembrolizumab + kemoterapi vil derfor forventeligt ændre sig i positiv retning ved længere opfølgning, da pembrolizumab + kemoterapi har en længere responsvarighed sammenlignet med kemoterapi. De nuværende overlevelseskurver repræsenterer derfor et konservativt mål for effekten af pembrolizumab + kemoterapi sammenlignet med kemoterapi for effektmålene median overlevelse og 12-måneders overlevelseshastighed. Det er endvidere klinisk relevant, at HR for OS er statistisk signifikant for subgruppen af patienter med PD-L1 ekspresion  $>1\%$  og  $\leq 50\%$  samt PD-L1 ekspresion  $<1\%$ , hvorfor de relative effektmål også bør tages i betragtning i vurderingsrapporten for kategorisering af den kliniske merværdi af pembrolizumab + kemoterapi.

### **Inkonsistens mellem de beskrevne mål for behandlingen og kritiske effektmål**

I vurderingsrapporten er det under konklusionen vedrørende klinisk spørgsmål 3 anført, at objektiv responsrate ikke kan trække den samlede kategorisering op, men samtidig er symptomforbedring anført som et af de vigtigste behandlingsmål. Det fremgår således af protokollen og vurderingsrapport, at målet med behandling af patienter med uhelbredelig lungekræft er levetidsforlængelse og symptomforbedring. Vurderingsrapporten anfører, at tumorreduktion medfører en periode med forbedring eller ingen forværring af symptomer. Der bør være konsistent vurdering af de væsentligste behandlingsmål, hvorfor symptomforbedring i form af tumorsvind og absolut forskel i ORR bør tillægges større betydning for den samlede kategorisering. Hvis symptomforbedring er defineret som et af de primære mål med onkologisk behandling af ikke-småcellet lungekræft, bør tumorsvind målt i form af respons også være inkluderet som kritisk effektmål og veje tungere for den endelige kategorisering af klinisk merværdi.

### **Effektmålet "behandlingsophør grundet bivirkninger" bør måles anderledes.**

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". Behandlingsophør grundet bivirkninger er kun en af årsagerne til behandlingsophør i KEYNOTE-407. Ses der på samtlige årsager til behandlingsophør i KEYNOTE-407, er den primære årsag progression. Vi mener, at det også er værdifuldt, at patienterne kan gennemføre behandlingen. I KEYNOTE-407 var 43.5% af patienterne i pembrolizumab + kemoterapi gruppen fortsat i behandling ved data cut-off sammenlignet med 25.6% i kemoterapi gruppen. 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, særlig når det defineres som et kritisk effektmål.

Med dette høringssvar har vi ønsket at gøre opmærksom på en række forhold, som vi mener bør føre til følgende ændring i kategorisering af den kliniske merværdi af pembrolizumab + kemoterapi til 1L behandling af planocellulær ikke-småcellet lungekræft:

- Klinisk spørgsmål 2 - patienter med PD-L1 ekspresion  $>1\%$  og  $\leq 50\%$ :
  - Ændring fra ingen klinisk merværdi til vigtig klinisk merværdi
- Klinisk spørgsmål 3 – patienter med PD-L1 ekspresion  $<1\%$ :
  - Ændring fra ingen klinisk merværdi til lille klinisk merværdi

Vi anerkender samtidig fagudvalgets ønske om at se data med længere opfølgningstid. Derfor foreslår vi, at der indføres et clock-stop frem til at data med længere opfølgningstid er offentlig

tilgængelig. Vi forventer at nye, markante kliniske data fra den præ-specificeret analyse af det publicerede KEYNOTE 407 er tilgængelig i august 2019.

Med venlig hilsen

Simon Leth  
Chef for sundhedsøkonomi

Bilag – detaljeret beskrivelse af data som bør inddrages i vurdering, samt angivelse af betydning for kategorisering af merværdi

**Referencer:**

- [1] 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; 379(21):2040-51
- [2] Keytruda (pembrolizumab) European Public Assessment Report (EPAR)

## Bilag – detaljeret beskrivelse af data som bør inddrages i vurdering, samt angivelse af betydning for kategorisering af merværdi

### Høringssvar til klinisk spørgsmål 2:

Nedenfor følger høringssvar til specifikke effektmål for klinisk spørgsmål 2:

#### Overlevelse (OS):

Ved beskrivelse af overlevelsesdata i vurderingsrapporten anføres det, at der er mange censureringer af overlevelseskurverne efter 3 måneder. Dette er anført for både klinisk spørgsmål 2 og 3.

Censurering af patienter i kliniske studier kan ske af flere årsager, f.eks. grundet vedvarende respons af behandlingen, eller fordi patienten tabes til follow-up eller starter anden onkologisk behandling.

Den primære årsag til censurering i KEYNOTE-407 skyldes, at patienter fortsat har respons af behandlingen (92 ud af 94 patienter i pembrolizumab + kemoterapi gruppen vs. 45 ud af 51 patienter i kemoterapi gruppen). Dette understreger, at mange patienter har klinisk gavn af pembrolizumab + kemoterapi behandling, da censurering primært optræder efter 3.5 måneder. I pembrolizumab + kemoterapi gruppen havde 29.8% af de responderende patienter vedvarende respons i  $\geq 6$  måneder sammenlignet med kun 18.5% af patienterne med vedvarende respons i kemoterapi gruppen.

Herunder er opgjort årsager til censurering i de to behandlingsgrupper i KEYNOTE-407 (ITT populationen) [3]:

	<b>Pembrolizumab + kemoterapi n=278</b>	<b>Placebo + kemoterapi n=281</b>
Censurerede patienter, i alt (%)	94 (58.4%)	51 (47.2%)
Patienter med to eller flere manglende sygdomsvurderinger	0	2 (1.9%)
Patienter som påbegynder anden onkologisk behandling*	2 (1.2%)	3 (2.8%)
Patienter tabt til follow-up	0	0
Patienter med seneste sygdomsvurdering $\geq 5$ måneder før data cutoff	0	1 (0.9%)
Vedvarende respons†	92 (57.1%)	45 (41.7%)
$\geq 3$ måneder	73 (45.3%)	32 (29.6%)
$\geq 6$ måneder	48 (29.8%)	20 (18.5%)

\*Inkluderer ikke patienter i kemoterapi gruppen som krydsede over til pembrolizumab monoterapi ved radiologisk bekræftet progression, som var tilladt jf. KEYNOTE-407 studieprotokollen. I alt 75 patienter i kemoterapi gruppen krydsede over til pembrolizumab, hvoraf 39 patienter fortsat var i behandling ved data cut-off [1]

†Inkluderer patienter som er i live, ikke har progression, ikke har påbegyndt anden onkologisk behandling, ikke er tabt til follow-up, og patienter med seneste sygdomsvurdering  $< 5$  måneder før data cut-off.

Ref. [3].

Da censurering primært sker som følge af vedvarende respons, vil overlevelseskurven for pembrolizumab + kemoterapi forventeligt ændre sig i positiv retning ved længere opfølgning, da pembrolizumab + kemoterapi har en længere responsvarighed sammenlignet med kemoterapi (responsvarighed 7.7 måneder (1.1+ - 14.7+) for pembrolizumab + kemoterapi vs. 4.8 måneder (1.3+ - 15.8+) for kemoterapi gruppen i KEYNOTE-407) [1]. Dette betyder, at de nuværende overlevelseskurver, hvor censurering optræder efter ca. 3.5 måneder vil repræsentere et konservativt mål for effekten af pembrolizumab + kemoterapi sammenlignet med kemoterapi.

Overlevelseshraten ved 12 måneder vil derfor være det mest relevante effektmål at analysere for at vurdere den kliniske merværdi målt på overlevelse. Dette er understøttet i Medicinrådets protokol, hvor mindste klinisk relevante forskel for overlevelseshraten ved 12 måneder er defineret som 5% ARR. I KEYNOTE-407 er det endvidere klinisk relevant, at HR for OS er statistisk signifikant for subgruppen af patienter med PD-L1 ekspresion  $>1\%$  og  $\leq 50\%$  for pembrolizumab + kemoterapi vs. kemoterapi, hvorfor de relative effektmål også bør tages i betragtning i vurderingsrapporten for kategorisering af den kliniske merværdi af pembrolizumab + kemoterapi.

Hvis de kliniske data for overlevelse i klinisk spørgsmål 2 vurderes baseret på overlevelseshraten ved 12 måneder jf. Medicinrådets protokol, er der dokumenteret en ARR på 15.9% for OS ved 12 måneder for subgruppen af patienter med PD-L1 ekspresion på  $>1\%$  og  $\leq 50\%$  i KEYNOTE-407 for pembrolizumab + kemoterapi vs. kemoterapi. Dette overstiger langt 5% ARR defineret som mindste klinisk relevante forskel for overlevelse i Medicinrådets protokol. Sammenholdt med et HR for OS på 0.57 (95% CI 0.36-0.90) bør dette ændre den kliniske merværdi til vigtig klinisk merværdi for overlevelse (i stedet for ingen klinisk merværdi anført i vurderingsrapporten).

### **Progressions-fri overlevelse (PFS):**

I vurderingsrapporten er det anført, at PFS er et relevant og ofte benyttet effektmål i onkologiske studier. Det er korrekt, at PFS indgår som endepunkt i mange immunonkologiske kliniske studier. Der er dog udfordring ved at anvende PFS som effektmål, da pembrolizumab (og anden anti-PD-1/PD-L1 behandling) har en immunaktiverende virkningsmekanisme ved at hæmme PD-1 på overfladen af tumorcellerne. Dette kan resultere i atypiske responsmønstre målt ved RECIST v 1.1 (f.eks. pseudoprogression samt sene og vedvarende responser), og hermed kan den mediane PFS underestimere den kliniske merværdi af pembrolizumab + kemoterapi. Derfor er landmark analyser ved 12 måneder i højere grad repræsentative for den kliniske effekt af pembrolizumab + kemoterapi for PFS. Dette er understøttet af Medicinrådets protokol, hvor det er anført at mindste klinisk relevante forskel for PFS-raten ved 12 måneder er defineret som 5% ARR.

Hvis de kliniske data for PFS i klinisk spørgsmål 2 vurderes baseret på PFS-raten ved 12 måneder jf. Medicinrådets protokol, er der dokumenteret en ARR på 27% for PFS ved 12 måneder for subgruppen af patienter med PD-L1 ekspresion på  $>1\%$  og  $\leq 50\%$  i KEYNOTE-407. Dette overstiger langt 5% ARR defineret som mindste klinisk relevante forskel for PFS i Medicinrådets protokol. Sammenholdt med et HR for PFS på 0.56 (95% CI 0.39-0.80) bør dette ændre den kliniske merværdi til stor klinisk merværdi for PFS (i stedet for ingen klinisk merværdi anført i vurderingsrapporten).

### **Objektiv respons rate (ORR):**

I Medicinrådets protokol og vurderingsrapport er det defineret, at målet med behandling af patienter med uhelbredelig lungekræft er levetidsforlængelse og symptomforbedring. Vurderingsrapporten anfører, at tumorreduktion medfører en periode med forbedring eller ingen forværring af symptomer. Da levetidsforlængelse og symptomforbedring er anført som de mest afgørende mål for systemisk onkologisk behandling, er det ikke konsistent, at Medicinrådets protokol kun har valgt overlevelse (og behandlingsophør grundet bivirkninger) som kritiske effektmål. Hvis symptomforbedring er defineret som et af de primære mål med onkologisk behandling af NSCLC, bør tumorsvind målt i form af respons også være inkluderet som kritisk effektmål og veje tungere for den endelige kategorisering af klinisk merværdi. Der er således inkonsistens mellem de beskrevne mål for behandlingen vs. de valgte kritiske effektmål i protokollen.

Ved symptomforbedring vil især hurtigt indsættende respons samt vedvarende respons være klinisk relevant. I KEYNOTE-407 indtræder respons tidligt (tid til respons 1.4 måneder (1.1-6.1) for

pembrolizumab + kemoterapi vs. 1.4 måneder (1.0-4.5) for kemoterapi gruppen i KEYNOTE-407 i ITT populationen) og patienterne responderer længere på pembrolizumab + kemoterapi vs. kemoterapi (responsvarighed 7.7 måneder (1.1+ - 14.7+) for pembrolizumab + kemoterapi vs. 4.8 måneder (1.3+ - 15.8+) for kemoterapi gruppen i KEYNOTE-407 i ITT populationen) [1].

I KEYNOTE-407 er der rapporteret 8.2% ARR for ORR i subgruppen af patienter med PD-L1 ekspression >1% og ≤50%, som overstiger 5% ARR defineret som den mindste klinisk relevante forskel i Medicinrådets protokol. I vurderingsrapporten er anført, at objektiv responsrate ikke kan trække den samlede kategorisering op. Symptomforbedring er dog anført som et af de vigtigste behandlingsmål i vurderingsrapporten. Der bør være konsistent vurdering af de væsentligste behandlingsmål, hvorfor symptomforbedring i form af tumorsvind og en absolut forskel i ORR bør tillægges større betydning for den samlede kategorisering.

#### Behandlingsophør grundet bivirkninger:

I Medicinrådets protokol er behandlingsophør grundet bivirkninger defineret som et kritisk effektmål med mindste klinisk relevant forskel på 5% ARR. I vurderingsrapporten er det beskrevet, at behandlingsvarigheden er længere på kombinationsbehandling med pembrolizumab + kemoterapi, hvilket kan medføre flere behandlingsophør. Endvidere er det anført i EPAR for KEYNOTE-407, at der var en højere frekvens af bivirkninger efter >12 måneder i pembrolizumab + kemoterapi gruppen, da der ikke blev givet vedligeholdelsesbehandling i kontrolgruppen [2]. I vurderingsrapporten tages der ikke højde for den længere behandlingsvarighed af pembrolizumab + kemoterapi i kategoriseringen af den kliniske merværdi. Ligeledes tages der ikke i betragtning, at langt flere patienter kan fastholdes i længere behandling med pembrolizumab + kemoterapi sammenlignet med kemoterapi gruppen. I KEYNOTE-407 var 43.5% (121/278) af patienterne i pembrolizumab + kemoterapi gruppen fortsat i behandling ved data cut-off sammenlignet med 25.6% (72/281) i kemoterapi gruppen [1]. Jf. Medicinrådets protokol for udarbejdelse af en behandlingsvejledning for 1L NSCLC behandling, bør behandlingsstrategien være at give den mest effektive behandling i 1L. Derfor bør det indgå i vurderingen og være med til at trække den samlede kategorisering op, at flere patienter kan fastholdes længere i behandling med pembrolizumab + kemoterapi sammenlignet med kemoterapi, da pembrolizumab + kemoterapi giver en signifikant forlænget overlevelse som er det primære mål med onkologisk behandling.

Behandlingsophør grundet bivirkninger er kun en af årsagerne til behandlingsophør i KEYNOTE-407. Ses der på samtlige årsager til behandlingsophør i KEYNOTE-407, er den primære årsag progression. Nedenfor er opgjort data for behandlingsophør af alle årsager:

Årsag til behandlingsophør	Pembrolizumab + kemoterapi n=278	Placebo + kemoterapi n=281
Patienter med behandlingsophør (%)	157 (56.5%)	208 (74.0%)
Bivirkning* (%)	48 (17.3%)	25 (8.9%)
Klinisk progression† (%)	13 (4.7%)	26 (9.3%)
Tabt til follow-up (%)	0	2 (0.7%)
Investigator beslutning (%)	5 (1.8%)	6 (2.1%)
Progression verificeret radiologisk (%)	86 (30.9%)	140 (50.0%)
Patient samtykke trukket tilbage (%)	5 (1.8%)	9 (3.2%)

\*Pembrolizumab eller placebo.

†ikke verificeret radiologisk.

Ref: Paz-Ares et al. NEJM 2018 [1]

I klinisk praksis vil behandlingsophør grundet progression tillægges større betydning, da dette har en større klinisk konsekvens for den enkelte patient, da første behandlingslinje hermed er udtømt. I modsætning kan patienter med behandlingsophør grundet bivirkninger fortsat have klinisk effekt efter behandlingsophør af pembrolizumab + kemoterapi grundet den immunaktiverende virkningsmekanisme af pembrolizumab (eller anden anti-PD-1/PD-L1 behandling) [4-5]. Dette er dokumenteret i flere studier, at immunrelaterede bivirkninger af pembrolizumab kan være en markør for effekt af behandlingen, da det er et surrogatmål for aktivering af immunforsvaret [6-9].

Tages der ikke højde for den længere behandlingsvarighed af pembrolizumab + kemoterapi, vil effektmålet for behandlingsophør grundet bivirkninger hermed underestimere den kliniske merværdi af pembrolizumab + kemoterapi. Behandlingsvarigheden bør derfor trække den samlede kategorisering af klinisk merværdi op

### Konklusion:

#### Klinisk spørgsmål 2 – patienter med PD-L1 ekspresion >1% og ≤50%:

Effektmål	Konklusion
Overlevelse	Vurderes overlevelseshraten ved 12 måneder i overensstemmelse med Medicinrådets protokol, er der <b>vigtig klinisk merværdi</b> for pembrolizumab + kemoterapi sammenlignet med kemoterapi
PFS	Vurderes PFS data ved 12 måneder i overensstemmelse med Medicinrådets protokol er der <b>stor klinisk merværdi</b> for pembrolizumab + kemoterapi sammenlignet med kemoterapi
ORR	Væsentligheden af symptomforbedring og dermed tumorsvind målt ved ORR bør tillægges større betydning for den samlede kategorisering af klinisk merværdi, da vurderingsrapporten anfører, at symptomforbedring (og levetidsforlængelse) er de vigtigste behandlingsmål for onkologisk behandling af NSCLC
Behandlingsophør grundet bivirkninger	Den længere behandlingsvarighed af pembrolizumab + kemoterapi vs. kemoterapi bør tillægges betydning for den samlede kategorisering af klinisk merværdi, da flere patienter kan fastholdes i pembrolizumab + kemoterapi behandling. Behandlingsophør grundet bivirkninger vil underestimere den kliniske merværdi fordi flere behandlingsophør optræder i pembrolizumab + kemoterapi gruppen grundet den længere behandlingsvarighed

**Kliniske spørgsmål 3:**

Nedenfor følger høringsvar til specifikke effektmål for klinisk spørgsmål 3:

**Overlevelse (OS):**

Kommentarerne under klinisk spørgsmål 2 angående censureringer samt at overlevelsedata bør analyseres i overensstemmelse med Medicinrådets protokol ift. 5% ARR for overlevelsedata ved 12 måneder gør sig ligeledes gældende for klinisk spørgsmål 3. Der henvises til teksten under klinisk spørgsmål 2 for uddybning.

Hvis de kliniske data for overlevelse i klinisk spørgsmål 3 vurderes jf. Medicinrådets protokol baseret på overlevelsedata ved 12 måneder, er der dokumenteret en ARR på 20.9% for OS ved 12 måneder for subgruppen af patienter med PD-L1 ekspresion på <1% i KEYNOTE-407. Dette overstiger langt 5% ARR defineret som mindste klinisk relevante forskel for overlevelse i Medicinrådets protokol. Sammenholdt med et HR for OS på 0.61 (95% CI 0.38-0.98) understøtter dette den lille kliniske merværdi for overlevelse anført i vurderingsrapporten.

**Progressions-fri overlevelse (PFS):**

Kommentarerne under klinisk spørgsmål 2 for PFS gør sig ligeledes gældende for klinisk spørgsmål 3. Der henvises til teksten under klinisk spørgsmål 2 for uddybning.

Hvis de kliniske data for PFS i klinisk spørgsmål 3 vurderes jf. Medicinrådets protokol baseret på PFS-raten ved 12 måneder, er der dokumenteret en ARR på 7% for PFS ved 12 måneder for subgruppen af patienter med PD-L1 ekspresion på <1% i KEYNOTE-407. Dette overstiger 5% ARR defineret som mindste klinisk relevante forskel for PFS i Medicinrådets protokol. Sammenholdt med et HR for PFS på 0.68 (95% CI 0.47-0.98) bør dette ændre den kliniske merværdi til lille klinisk merværdi for PFS (i stedet for ingen klinisk merværdi anført i vurderingsrapporten).

**Objektiv respons rate (ORR):**

Kommentarerne under klinisk spørgsmål 2 for ORR gør sig ligeledes gældende for klinisk spørgsmål 3. Der henvises til teksten under klinisk spørgsmål 2 for uddybning.

I KEYNOTE-407 er der rapporteret ARR på 22.8% for ORR i subgruppen af patienter med PD-L1 ekspresion <1%, som langt overstiger 5% ARR defineret som den mindste klinisk relevante forskel i Medicinrådets protokol, og der er derfor vigtig klinisk merværdi for ORR. I vurderingsrapporten er anført at objektiv responsrate ikke kan trække den samlede kategorisering op. Symptomforbedring er dog anført som et af de vigtigste behandlingsmål i vurderingsrapporten. Der bør være konsistent vurdering af de væsentligste behandlingsmål, hvorfor symptomforbedring i form af tumorsvind og absolut forskel i ORR bør tillægges større betydning for den samlede kategorisering.

**Behandlingsophør grundet bivirkninger:**

Kommentarerne under klinisk spørgsmål 2 for behandlingsophør grundet bivirkninger gør sig ligeledes gældende for klinisk spørgsmål 3. Der henvises til teksten under klinisk spørgsmål 2 for uddybning.

Tages der ikke højde for den længere behandlingsvarighed af pembrolizumab + kemoterapi, vil effektmålet for behandlingsophør grundet bivirkninger underestimerer den kliniske merværdi af pembrolizumab + kemoterapi. Behandlingsvarigheden bør derfor trække den samlede kategorisering af klinisk merværdi op.

## Konklusion

### Klinisk spørgsmål 3 – subgruppen af patienter med PD-L1 ekspresion <1%:

Effektmål	Konklusion
Overlevelse	Vurderes overlevelseshraten ved 12 måneder i overensstemmelse med Medicinrådets protokol, understøtter dette en <b>lille klinisk merværdi</b> for pembrolizumab + kemoterapi sammenlignet med kemoterapi
PFS	Vurderes PFS data ved 12 måneder i overensstemmelse med Medicinrådets protokol er der <b>lille klinisk merværdi</b> for pembrolizumab + kemoterapi sammenlignet med kemoterapi
ORR	Væsentligheden af symptomforbedring og dermed tumorsvind målt ved ORR bør tillægges større betydning for den samlede kategorisering, da vurderingsrapporten anfører, at symptomforbedring (samt levetidsforlængelse) er de vigtigste behandlingsmål for onkologisk behandling af NSCLC
Behandlingsophør grundet bivirkninger	Den længere behandlingsvarighed af pembrolizumab + kemoterapi vs. kemoterapi bør tillægges betydning for den samlede kategorisering af klinisk merværdi, da flere patienter kan fastholdes i pembrolizumab + kemoterapi behandling. Behandlingsophør grundet bivirkninger vil underestimere den kliniske merværdi, fordi flere behandlingsophør optræder i pembrolizumab + kemoterapi gruppen grundet den længere behandlingsvarighed



**Referencer:**

- [1] 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; 379(21):2040-51
- [2] Keytruda (pembrolizumab) European Public Assessment Report (EPAR) EMEA/H/C/003820/II/0060, 12. Marts 2019 (KEYNOTE-407)
- [3] Keynote-407 Clinical Study Report P407V01MK3475
- [4] 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
- [5] 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
- [6] 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
- [7] 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. *Clin Lung Cancer.* 2019;20(3):201-207
- [8] Ricciuti B, Genova C, De Giglio A, Bassanelli M, Dal Bello MG, Metro G et al. Impact of immune-related adverse events on survival in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with nivolumab: long-term outcomes from a multi-institutional analysis. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2019 Feb;145(2):479-485. doi: 10.1007/s00432-018-2805-3
- [9] Cortellini A, Chiari R, Ricciuti B, Metro G, Perrone F, Tiseo M et al. Correlations Between the Immune-related Adverse Events Spectrum and Efficacy of Anti-PD1 Immunotherapy in NSCLC Patients. *Clin Lung Cancer.* 2019 Feb 21. pii: S1525-7304(19)30025-7. doi: 10.1016/j.clcc.2019.02.006.

MSD Danmark ApS

Att. Simon Leth  
Havneholmen 25, 2.  
1561 København V

15. juli 2019

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

+45 70 10 36 00

[medicinraadet@medicinraadet.dk](mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk)

[www.medicinraadet.dk](http://www.medicinraadet.dk)

**Vedrørende vurdering af klinisk merværdi af pembrolizumab i kombination med kemoterapi til behandling af planocellulær ikke-småcellet lungekræft.**

Kære Simon Leth

Tak for jeres høringssvar vedrørende vurderingen af pembrolizumab i kombination med kemoterapi til behandling af planocellulær ikke-småcellet lungekræft.

I henhold til Medicinrådets metodehåndbog, tages data, som ikke er udgivet i fagfællebedømte tidsskrifter, ikke i betragtning ved vurdering af nye lægemidler og indikationsudvidelser.

Kategoriseringen af den kliniske merværdi er sket i henhold til Medicinrådets metodehåndbog og protokollen for det konkrete lægemiddel, og vi finder ikke, at høringssvaret giver anledning til, at Rådet skal foretage en revurdering af kategoriseringen.

Clockstop kan iværksættes ved forsinkelser i vurderingsprocessen. Vi finder ikke der i denne sag er grundlag for at iværksætte clock-stop. Vi forventer, at en anbefaling på baggrund af den nuværende godkendte vurderingsrapport vil blive behandlet på Medicinrådets møde i august. Jeres høringssvar vil blive tilføjet materialet, som udsendes til rådsmødet. Høringssvaret vil også blive offentliggjort, når sagen er færdigbehandlet.

Vi bemærker, at MSD anerkender fagudvalgets ønske om at se data med længere opfølgningstid. En evt. revurdering kan komme på tale, når disse data er publiceret i et fagfællebedømt tidsskrift og ikke blot i form af et conferenceabstract.

**Med venlig hilsen**

Steen Werner Hansen

Medicinrådets vurdering af  
klinisk merværdi for  
pembrolizumab i  
kombination med  
kemoterapi til behandling  
af plancellulær 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.

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	19. juni 2019
Ikrafttrædelsesdato	19. juni 2019
Dokumentnummer	50036
Versionsnummer	1.0

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

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

[www.medicinraadet.dk](http://www.medicinraadet.dk)

Sprog: dansk

Format: pdf

Udgivet af Medicinrådet, 19. juni 2019

## Indhold

1	Lægemiddelinformationer .....	4
2	Medicinrådets konklusion vedrørende klinisk merværdi .....	4
3	Forkortelser.....	6
4	Formål.....	7
5	Baggrund .....	7
5.1	Nuværende behandling .....	7
5.2	Pembrolizumab i kombination med kemoterapi.....	8
6	Metode.....	8
7	Litteratursøgning .....	9
8	Databehandling.....	10
9	Klinisk merværdi .....	11
9.1	Konklusion for patienter med PD-L1 $\geq$ 50 %.....	11
9.1.1	Gennemgang af studier.....	11
9.1.2	Resultater og vurdering .....	12
9.1.3	Evidensens kvalitet .....	16
9.1.4	Konklusion for patienter med PD-L1-ekspresion $\geq$ 50 %.....	16
9.2	Konklusion for patienter med PD-L1 $\geq$ 1 % og $<$ 50 % .....	16
9.2.1	Gennemgang af studier.....	16
9.2.2	Resultater og vurdering .....	17
9.2.3	Evidensens kvalitet .....	23
9.2.4	Konklusion for patienter med PD-L1-ekspresion $\geq$ 1 % og $<$ 50 % .....	23
9.3	Konklusion for patienter med PD-L1 $<$ 1 %.....	23
9.3.1	Gennemgang af studier.....	24
9.3.2	Resultater og vurdering .....	24
9.3.3	Evidensens kvalitet .....	29
9.3.4	Konklusion for patienter med PD-L1 $<$ 1 %.....	29
10	Andre overvejelser.....	30
11	Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau .....	31
12	Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau .....	31
13	Relation til eksisterende behandlingsvejledning .....	31
14	Referencer.....	32
15	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet .....	34
16	Versionslog.....	35
17	Bilag 2: GRADE-evidensprofiler .....	36

17.1	Cochrane Risk of Bias .....	36
17.2	GRADE-evaluering af evidenskvaliteten til vurdering af den kliniske merværdi af pembrolizumab i kombination med kemoterapi .....	37
17.2.1	Klinisk spørgsmål 1 (population: patienter med PD-L1 $\geq$ 50 %) .....	37
17.2.2	Klinisk spørgsmål 2 (population: patienter med PD-L1 $\geq$ 1 % og $<$ 50 %) .....	37
17.2.3	Klinisk spørgsmål 3 (population: patienter med PD-L1 $<$ 1 %) .....	38

## 1 Lægemiddelinformationer

<b>Lægemidlets oplysninger</b>	
Handelsnavn	Keytruda
Generisk navn	Pembrolizumab (i kombination med paclitaxel el. nab-paclitaxel og carboplatin).
Firma	MSD
ATC-kode	Pembrolizumab: L01XC18 Paclitaxel: L01CD01 Carboplatin: L01XA02
Virkningsmekanisme	Monoklonalt humaniseret antistof mod Programmed Death-1 (PD-1) i kombination med paclitaxel og carboplatin.
Administration/dosis	Intravenøs infusion af pembrolizumab, 200 mg, i kombination carboplatin <i>area under curve</i> (AUC) 6 hver 3. uge og paclitaxel (200 mg/m <sup>2</sup> hver 3. uge) eller nab-paclitaxel (100 mg/m <sup>2</sup> ugentligt).
Forventet EMA-indikation	<i>Keytruda in combination with carboplatin and either paclitaxel or nab-paclitaxel is indicated for the first-line treatment of metastatic squamous NSCLC in adults.</i>

## 2 Medicinrådets konklusion vedrørende klinisk merværdi

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

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

ARR:	Absolut risikoreduktion
AUC:	<i>Area under curve</i>
CI:	Konfidensinterval
DOLG:	Dansk Onkologisk Lungecancer Gruppe
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>
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>
LL:	<i>Lower Level</i>
NSCLC:	Ikke-småcellet lungekræft ( <i>non small-cell lung cancer</i> )
ORR:	Objektiv responsrate ( <i>Objective 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:	Progressionsfri overlevelse ( <i>progression-free survival</i> )
PICO:	<i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>
RR:	Relativ risiko
SAE:	Alvorlig uønsket hændelse ( <i>Serious Adverse Event</i> )
SMD:	<i>Standardized Mean Difference</i>
TNM:	<i>Tumor, Node, Metastasis</i> (International klassifikationssystem af tumorer)
UL:	<i>Upper Level</i>

## 4 Formål

Formålet med Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi af pembrolizumab i kombination med platinholdigt kemoterapi (herfra benævnt som kemoterapi) til behandling i første linje af patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk planocellulær ikke-småcellet lungekræft (NSCLC) er at vurdere den kliniske merværdi i forhold til 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

### *Lungekræft*

I 2017 blev 4.856 danskere diagnosticeret med lungekræft [1], og dermed er lungekræft en af de hyppigst forekommende kræftsygdomme i Danmark [2]. Af de diagnosticerede har ca. 85 % NSCLC [3]. I slutningen af 2015 levede knap 10.450 personer med lungekræft, mens cirka 3.700 personer årligt dør af lungekræft [2]. Lungekræft har således en høj dødelighed med den senest opgjorte etårs overlevelse i Danmark på 50,8 % for samtlige nydiagnosticerede patienter [1].

Lungekræft inddeles i fire stadier (I-IV) afhængigt af størrelse og udbredelsesgrad [4]. De epidemiologiske data i dette afsnit stammer fra Tumor Node Metastasis (TNM) 7. klassifikationen. Der er efterfølgende indført TNM 8 klassifikation i såvel Danmark som internationalt. Stadie III betyder, at tumor enten har en vis størrelse, indvækst i nærliggende struktur eller spredning til regionale lymfeknuder. Metastatisk lungekræft betegnes som stadie IV, der som udgangspunkt betragtes som uhelbredelig. Nogle patienter med NSCLC i stadie III betragtes også som havende uhelbredelig lungekræft og behandles derfor som patienter i stadie IV.

I år 2016 var der registreret over 2.000 danske patienter med uhelbredelig lungekræft [5]. I år 2015 var etårs overlevelseshraten for patienter med ikke-småcellet lungekræft stadie IIIB 48,3 % og for stadie IV 25,6 %. I år 2011 var den observerede 5-årsoverlevelse 7,5 % ved stadie IIIB og 2,1 % ved stadie IV [5]. Det estimeres, at ca. en fjerdedel af patienter har tumor af planocellulær histologi og ca. 75 % af ikke-planocellulær histologi.

Den store mængde af mutationer der ses i lungekræftceller, 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 kræftcellerne (PD-L1-ekspressionen) hos patienter med lungekræft er korreleret til effekten af disse stoffer, hvorfor PD-L1 bruges som markør for selektion af patienter til behandling. PD-L1-ekspressionen angives som andelen af tumorceller med PD-L1-ekspression på overfladen [6].

### 5.1 Nuværende behandling

Målet med behandling af patienter med uhelbredelig lungekræft er levetidsforlængelse og symptomlindring. Systemisk behandling anvendes i form af kemoterapi, immunterapi eller targeteret behandling [7,8].

Den nuværende behandlingsalgoritme for patienter med planocellulær NSCLC 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 mellem 1 og 50 % benyttes platinbaseret kemoterapi i første linje og immunterapi i anden linje (nivolumab, pembrolizumab eller atezolizumab). Hvis PD-L1-ekspressionen er lavere end 1 % kan nivolumab og atezolizumab anvendes i anden linje [8], se tabel 1.

**Tabel 1:** Dansk standardbehandling for planocellulær ikke-småcellet lungekræft

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

## 5.2 Pembrolizumab i kombination med kemoterapi

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

Kemoterapi er en samlet betegnelse for en bred vifte af lægemidler, som på forskellig vis hæmmer cellecyklus. Platinbaseret kemoterapi for patienter med planocellulær NSCLC er i Dansk Onkologisk Lunge Cancer Gruppe (DOLG)s referenceprogram beskrevet som carboplatin sammen med vinorelbine, gemcitabin eller paclitaxel [8]. Dansk standardbehandling er carboplatin i kombination med vinorelbine.

Kombinationen af pembrolizumab og kemoterapi gør op med den nuværende behandlingsalgoritme. I stedet for først at behandle med én modalitet (immunterapi eller kemoterapi) og skifte til en anden ved sygdoms-progression, behandles patienterne med begge på én gang. Kombinationsbehandlingen giver mulighed for en synergistisk (gensidigt forstærkende) effekt mellem de to modaliteter, men kan 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 carboplatin *area under curve* (AUC) 6 hver 3. uge og paclitaxel (200 mg/m<sup>2</sup> hver 3. uge) eller nab-paclitaxel (100 mg/m<sup>2</sup> ugentligt). For begge arme var det muligt at fortsætte i vedligeholdelses-behandling med henholdsvis pembrolizumab 200 mg eller placebo 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.

Fagudvalget er opmærksomme på, at dansk standardbehandling er med carboplatin AUC 5, hvormed toksiciteten af carboplatin i det kliniske studie (dosis: AUC 6) kan være større, end man normalt vil se i dansk klinisk praksis. Endvidere anvender man i dansk praksis vinorelbine i stedet for paclitaxel. Fagudvalget finder det dokumenteret, at disse regimer er klinisk ligestående [9,10]. Alt i alt mener fagudvalget, at kemoterapi-regimet beskrevet i den foreløbige ansøgning svarer til dansk standardbehandling i forhold til effekt, men ikke nødvendigvis bivirkninger.

## 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.

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

Udover de kliniske spørgsmål bad fagudvalget om separate opgørelser i protokollens afsnit ”Andre overvejelser”. Specifikt blev ansøger bedt om at redegøre for, hvordan det gik de patienter i kemoterapi-gruppen, som undervejs overgik til immunterapi. Fagudvalget anerkender det indsendte materiale som grundlag for afsnittet om andre overvejelser.

Den kliniske del af ansøgers endelige ansøgning blev modtaget den 18. marts 2019. En opdateret version blev modtaget 30. april, hvor en fejl i tabel A3 var rettet.

**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 væsentligheds-kriterier. 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

Ansøger har foretaget litteratursøgning, jf. protokollens beskrivelse. Søgningen er udført den 11. marts 2019 i PubMed- og Cochrane Central-databaserne. Ansøger har identificeret fire artikler fra to kliniske studier, som vil indgå i fagudvalgets vurdering:

**Table 2:** Publikationer inkluderet i analysen af den kliniske merværdi

Reference	Klinisk forsøg	Direkte sammenligning mellem
Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non–Small-Cell Lung Cancer. <b>Paz-Ares L et al. 2018. N Engl J Med</b>	KEYNOTE-407	Pembrolizumab i kombination med platinbaseret kemoterapi og platinbaseret kemoterapi
Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or Greater. <b>Reck et al. 2019. J Clin Oncol</b>	KEYNOTE-024	Pembrolizumab monoterapi og platinbaseret kemoterapi
Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1 positive Non-Small-Cell Lung Cancer. <b>Reck M et al. 2016. N Engl J Med.</b> [11]	KEYNOTE-024	Pembrolizumab monoterapi og platinbaseret kemoterapi
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. <b>Brahmer et al. 2017. Lancet Oncol</b>	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.

## 8 Databehandling

### *Indirekte og direkte sammenligninger*

Det fremgår af den endelige ansøgning, at ansøger har udført en naiv indirekte sammenligning mellem pembrolizumab i kombination med platinbaseret kemoterapi og pembrolizumab monoterapi til patienter med PD-L1-ekspression  $\geq 50\%$  (klinisk spørgsmål 1). Fagudvalget og Medicinrådets sekretariat accepterer denne tilgang.

Ansøger har udført en direkte sammenligning mellem pembrolizumab i kombination med platinbaseret kemoterapi og platinbaseret kemoterapi til patienter med PD-L1-ekspression  $< 50\%$  og  $\geq 1\%$  (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*

For KEYNOTE-407 var der en median opfølgningstid på 7,8 måneder, mens der er publiceret opdaterede data for overlevelse med en median opfølgningstid på 25,2 måneder for KEYNOTE-024. Fagudvalget er opmærksomme på, at resultaterne fra KEYNOTE-407 er fra en planlagt interim-analyse.

### *Vurdering af datagrundlag*

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

- Der er forskellig opfølgning i de to studier, og især den korte opfølgningstid for KEYNOTE-407 medfører usikkerhed på fortolkning af resultater, især angående overlevelse.
- Ansøger har fremsendt data på alvorlige uønskede hændelser (SAEs) grad 3-5, i stedet for grad 3-4, som protokollen efterspurgte. Fagudvalget vurderer, at vurderingen kan foretages på grundlag af disse data.

- Data på effektmålene behandlingsophør grundet bivirkninger, SAEs og livskvalitet er opgjort for *intention to treat* (ITT) populationen og ikke for populationer opdelt efter PD-L1-ekspression. Fagudvalget vurderer, denne tilgang er acceptabel, da disse effektmål ikke forventes at blive påvirket af PD-L1-ekspression.

Medicinrådets sekretariat har ikke fundet anledning til at foretage ændringer af beregninger foretaget af ansøger eller supplere med yderligere beregninger.

## 9 Klinisk merværdi

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

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

Fagudvalget vurderer, at pembrolizumab i kombination med platinbaseret kemoterapi til 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-407 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 planocellulær NSCLC. Patienterne i studiet havde ikke tidligere modtaget systemisk behandling for uhelbredelig NSCLC. Patienter blev randomiseret 1:1 til 200 mg pembrolizumab (n = 278) eller placebo (n = 281), sammen med carboplatin og paclitaxel eller nab-paclitaxel. Randomiseringen var stratificeret på PD-L1-ekspression ( $\geq$  1 % vs. < 1 %), valg af taxan og geografisk region. Effektanalyser er baseret på alle randomiserede patienter, og sikkerhedsanalyser er baseret på alle patienter, der modtog mindst én dosis af studiebehandlingen (n = 278 og 280 for henholdsvis pembrolizumab og placebo). Studiets relevante effektmål er overlevelse (OS), behandlingsophør grundet bivirkninger, progressionsfri overlevelse (PFS), SAEs grad 3-5, livskvalitet målt med EORTC QLQ-C30 og objektiv responsrate (ORR).

KEYNOTE-024 er et randomiseret, dobbeltblindet fase 3 studie af effekt og sikkerhed af pembrolizumab monoterapi sammenlignet med platinbaseret kemoterapi til behandling af metastatisk NSCLC 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, livskvalitet målt med EORTC QLQ-C30, SAEs grad 3-5 og ORR.

##### *Populationer*

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

**Table 3:** Baselinekarakteristika for studiepopulationerne i KEYNOTE-407 og KEYNOTE-024

	KEYNOTE-407		KEYNOTE-024	
	Pembrolizumab + kemoterapi (n=278)	Kemoterapi (n=281)	Pembrolizumab (n=154)	Kemoterapi (n=151)
Alder (median)	65,0	65,0	64,5	66,0
Mænd (%)	79,1	83,6	59,7	62,9
ECOG Performance Status 0/1 (%)	26,3/73,7	32,0/68,0	35,1/64,3	35,1/64,9
PD-L1 (%)				
<1%	34,2	35,2	0	0
1-49%	37,1	37,0	0	0
≥50%	26,3	26,0	100	100
Patienter med planocellulær NSCLC (%)	97,8	93,2	18,8	17,9

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

Fagudvalget gør opmærksom på, at der i KEYNOTE-024 indgik patienter med både plano- og non-plano-cellulær NSCLC, mens alle patienter i KEYNOTE-407 havde planocellulær NSCLC. Mænd er oftere storrygere end kvinder hvorfor de oftere har planocellulære karcinomer. Derfor er der mange mænd med i KEYNOTE-407. Patientpopulationerne er dermed ikke direkte sammenlignelige mellem de to studier.

Fagudvalget vurderer, at patientkarakteristika i studierne ikke afviger væsentligt fra de tilsvarende danske patientpopulationer.

### 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 NSCLC. OS er derfor et kritisk effektmål. Fagudvalget vurderer, at et lægemiddel, der medfører en median forlængelse af levetiden med mindst 3 måneder, har en positiv klinisk merværdi på dette effektmål, da restlevetiden hos denne patientgruppe er forholdsvis kort.

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. Der er i stedet foretaget en narrativ analyse. Desuden er der betragtelige forskelle på de to kemoterapiarme i KEYNOTE-024 og KEYNOTE-407. Fagudvalget er enig i, der ikke kan foretages en kvantitativ analyse på baggrund af de to studier, hvilket gælder for samtlige effektmål for dette kliniske spørgsmål.

Median OS er ikke nået for subgruppen med PD-L1-ekspression  $\geq 50\%$  i KEYNOTE-407, som er behandlet med pembrolizumab + kemoterapi. I KEYNOTE-024 er den mediane overlevelse for pembrolizumab monoterapi for ITT populationen 30 måneder. Ansøger beskriver overlevelseshastigheden efter 12 måneder. I KEYNOTE-407 var

overlevelseshraten 63,4 % 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 planocellulær og ikke-planocellulær NSCLC), som blev behandlet med pembrolizumab monoterapi.

Der foreligger således 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 planocellulær histologi og PD-L1-ekspression  $\geq 50$  %. Hazard ratio (HR) var 0,63 [0,47;0,86] for pembrolizumab monoterapi sammenlignet med kemoterapi. I KEYNOTE-407 var der en HR på 0,64 [0,37;1,10] for pembrolizumab i kombination med kemoterapi sammenlignet med kemoterapi.

Der foreligger kun en naiv sammenstilling af de to HR, som igen baserer sig på studier med markant forskellige studiepopulationer. 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 baggrund af 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, idet der er tale om en naiv sammenligning.

#### *Behandlingsophør grundet bivirkninger (kritisk)*

Fagudvalget finder, at ophør med en effektiv behandling er kritisk for patienterne. Derfor sættes behandlingsophør grundet bivirkninger som et kritisk effektmål. Fagudvalget vurderer, at lægemidlet har en negativ klinisk merværdi på dette effektmål, hvis det medfører behandlingsophør på grund af bivirkninger hos mere end 5 % sammenlignet med komparator.

På dette effektmål er data rapporteret for ITT populationerne fra KEYNOTE-407 og KEYNOTE-024 og dermed ikke opgjort for subpopulationerne af patienter med PD-L1-ekspression  $\geq 50$  % og planocellulær NSCLC. Fagudvalget vurderer, at disse forhold ikke vil have afgørende indflydelse på, om en patient oplever bivirkninger, hvorfor disse data er acceptable.

For de absolutte forskelle udføres en naiv sammenstilling. I KEYNOTE-407 stoppede 13,3 % af patienterne med pembrolizumab + kemoterapi som følge af en bivirkning. I KEYNOTE-024 stoppede 13,6 % af patienterne i pembrolizumab-gruppen behandlingen som følge af en bivirkning.

Der er ikke indleveret data på relative forskelle på dette effektmål.

Fagudvalget vurderer, at det forekommer mest sandsynligt (på grundlag af biologisk plausibilitet), at der er større risiko for ophør grundet bivirkninger ved kombinationsbehandling end ved pembrolizumab monoterapi. Imidlertid vurderer fagudvalget på baggrund af de indleverede data, 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 vurderer, at et lægemiddel, der medfører en median forlængelse af PFS med mindst 3 måneder, har en positiv klinisk merværdi på dette effektmål.

I KEYNOTE-407 var den mediane PFS for pembrolizumab i kombination med kemoterapi for patienter med planocellulær histologi og PD-L1-ekspression  $\geq 50\%$  8 måneder. I KEYNOTE-24 var den mediane PFS for pembrolizumab monoterapi for ITT populationen 10,3 måneder.

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

For de relative forskelle er der i KEYNOTE-024 en HR på 0,50 [0,37;0,68] for pembrolizumab monoterapi sammenlignet med kemoterapi i ITT populationen. I KEYNOTE-407 var der en HR på 0,37 [0,24;0,58] for pembrolizumab i kombination med kemoterapi sammenlignet med kemoterapi.

Der foreligger kun en naiv sammenstilling af de to HR, som igen baserer sig på studier med markant forskellige studiepopulationer. 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.

#### *Alvorlige uønskede hændelser grad 3-4 (vigtig)*

Forekomst af alvorlige uønskede hændelser grad 3-4 er et udtryk for alvorlig toksicitet af lægemidlet [12]. Fagudvalget anser grad 3-4 SAEs som et vigtigt effektmål og vurderer, at lægemidlet har en negativ klinisk merværdi på dette effektmål, hvis det medfører alvorlige bivirkninger hos mere end 5 % af patienterne i forhold til placebo.

Ansøger har indleveret data på SAEs grad 3-5, hvilket inkluderer fatal toksicitet af lægemidlet. Fagudvalget accepterer at anvende disse data, da det er et meget lille antal patienter som oplever fatale bivirkninger, hvorfor disse ikke får væsentlig indflydelse på kvantitative analyser.

På dette effektmål er data rapporteret for ITT populationerne fra KEYNOTE-407 og KEYNOTE-024, og er dermed ikke opgjort for subpopulationerne af patienter med PD-L1-ekspression  $\geq 50\%$  og 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-407 fik 69,8 % af patienterne behandlet med pembrolizumab + kemoterapi en grad 3-5 bivirkning. I KEYNOTE-024 fik 31,2 % af patienterne i pembrolizumab gruppen en grad 3-5 bivirkning.

Der er ikke indleveret data på 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 *uønskede hændelser grad 3-*

4. Evidensens kvalitet kan ikke defineres. Fagudvalget gør opmærksom på, at vurderingen er baseret på data for SAEs grad 3-5.

#### *Livskvalitet (vigtig)*

Livskvalitet kan for NSCLC patienter måles med flere forskellige instrumenter. De to mest velegnede instrumenter er her nævnt i prioriteret rækkefølge: 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) [13–16]. Ansøger har indsendt data baseret på EORTC QLQ-C30.

EORTC QLQ-C30 består af 30 spørgsmål omhandlende funktionsniveau, symptomer samt selvevalueret globalt helbred og livskvalitet. Data fra hvert domæne konverteres til en scoringsskala fra 0-100 [17]. Den mindste klinisk relevante forskel baserer sig på en lille ændring defineret som 5-10 point på den globale skala. Fagudvalget har defineret den mindste klinisk relevante forskel som 10 point, da dette vil overstige grænsen for en lille ændring.

På dette effektmål er data rapporteret for ITT populationerne fra KEYNOTE-407 og KEYNOTE-024, og er dermed ikke opgjort for subpopulationerne af patienter med PD-L1-ekspression  $\geq 50$  % og planocellulær histologi. Fagudvalget vurderer, at disse forhold ikke vil have indflydelse på livskvalitet, hvorfor disse data er acceptable. Data er opgjort som ændring fra baseline til uge 18 (KEYNOTE-407) og ændring fra baseline til uge 15 (KEYNOTE-024).

For de absolutte forskelle udføres en naiv sammenstilling. I KEYNOTE-407 var den absolutte forskel mellem grupperne 4,85 til fordel for kombinationsbehandlingen. I KEYNOTE-024 var den absolutte forskel 7,8 til fordel for pembrolizumab monoterapi. Fagudvalget vurderer, at der ikke i nogen af studierne er forskel mellem grupperne, som er større end den angivne mindste kliniske relevante forskel. På baggrund af data vurderer fagudvalget, at der er en ikkedokumenterbar klinisk merværdi for den absolutte forskel på dette effektmål.

Der er ikke indleveret data på relative forskelle på dette effektmål.

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 vurderer, at tumorreduktion medfører en periode med forbedring eller ingen forværring af symptomer. Fagudvalget vurderer derfor, at responsraten er et vigtigt effektmål. Fagudvalget finder, at den mindste klinisk relevante forskel er en absolut risikoreduktion (ARR) på 5 % på en etårig tidshorisont.

I KEYNOTE-024 er ORR for pembrolizumab monoterapi opgjort for både patienter med planocellulær og ikke-planocellulær NSCLC med PD-L1-ekspression  $\geq 50$  %. ORR er rapporteret til 44,8 % [36,8;53] for pembrolizumabarmen. I KEYNOTE-407 er ORR for patienter med PD-L1-ekspression  $\geq 50$  % opgjort til 60,3 % [48,1;71,5].

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

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

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

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

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

**Tabel 4:** Samlet vurdering af klinisk merværdi – klinisk spørgsmål 1

Effektmål	Vigtighed	Merværdi	Evidensens kvalitet
Overlevelse	Kritisk	Ikkedokumenterbar	Kan ikke defineres
Behandlingsophør grundet bivirkninger	Kritisk	Ikkedokumenterbar	Kan ikke defineres
Progressionsfri overlevelse	Vigtig	Ikkedokumenterbar	Kan ikke defineres
Alvorlige uønskede hændelser grad 3-4	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 planocellulær histologi og PD-L1  $\geq 1\%$  og  $< 50\%$  sammenlignet med platinbaseret kemoterapi?*

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

### 9.2.1 Gennemgang af studier

Til dette kliniske spørgsmål benyttes data fra KEYNOTE-407, som er beskrevet under klinisk spørgsmål 1 i afsnit 9.1.1. Patienterne i dette studie havde alle planocellulær NSCLC. Fagudvalget gør opmærksom på, studiet havde en median opfølgningstid på 7,8 måneder.

## 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)*

Forbedret samlet overlevelse (OS) med mindst mulig toksicitet er det optimale mål for behandling af NSCLC. OS er derfor et kritisk effektmål. Fagudvalget vurderer, at et lægemiddel, der medfører en median forlængelse af levetiden med mindst 3 måneder, har en positiv klinisk merværdi på dette effektmål, da restlevetiden hos denne patientgruppe er forholdsvis kort.

**Tablet 5:** Vurdering af klinisk merværdi: Overlevelse

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
Absolutte forskelle	3 måneder		2,4 måneder
Relative forskelle	Stor merværdi	UL < 0,85	
	<b>Vigtig merværdi</b>	<b>UL &lt; 0,95</b>	<b>HR: 0,57 [0,36;0,90]</b>
	Lille merværdi	UL < 1,00	
	Ingen merværdi	UL > 1,0	
	Negativ merværdi	LL > 1,0	
Evidensens kvalitet	Lav		

LL: nedre konfidensgrænse

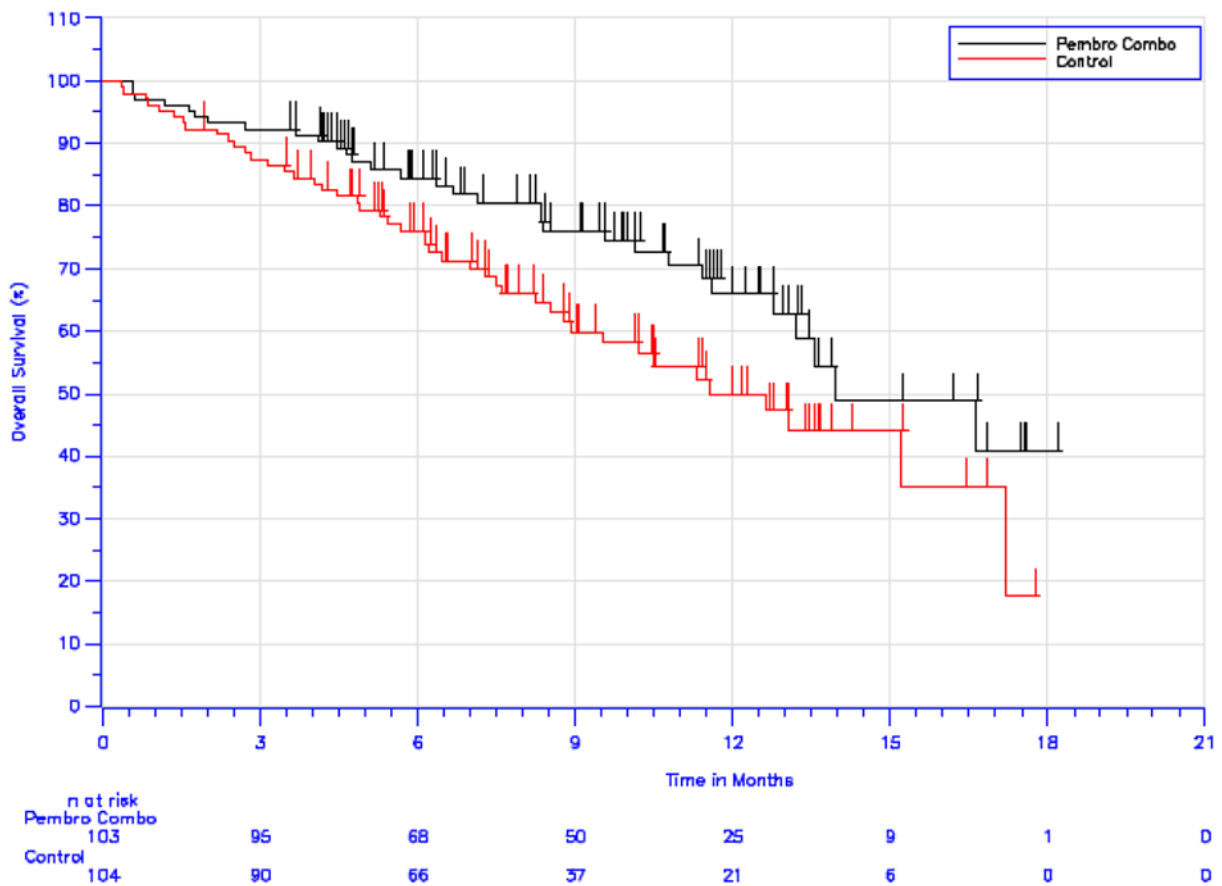
UL: øvre konfidensgrænse

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen.

Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering

Den mediane overlevelse var 11,6 måneder for patienter behandlet med kemoterapi (n = 104) og 14 måneder for patienter, som blev behandlet med pembrolizumab i kombination med kemoterapi (n = 103). Det giver en forskel på 2,4 måneder. Der er ikke noget konfidensinterval på den absolutte forskel, da der ikke findes veletablerede metoder til beregning af konfidensintervaller omkring forskelle i medianer. Den fundne forskel er mindre end den angivne mindste klinisk relevante forskel, hvorfor fagudvalget vurderer, at der ingen klinisk merværdi er på den absolutte forskel i overlevelse. Fagudvalget og sekretariatet bemærker, at den mediane overlevelse i begge grupper er højere end den mediane opfølgningstid, som er på 7,8 mdr. Der er mange censureringer før den mediane overlevelse og 12-måneders overlevelsesraten nås (se figuren nedenfor), hvorfor estimaterne af disse er behæftet med stor usikkerhed.

For den relative forskel angiver ansøger en HR på 0,57 [0,36;0,90]. Dette svarer til en vigtig klinisk merværdi. En sådan kurve er publiceret i EPARen for pembrolizumab (nedenfor). EPARen angiver, at på grund af de mange censureringer, kan overlevelseskurverne dårligt fortolkes efter 3 måneder [18].



Der er ikke overensstemmelse mellem den absolutte og den relative forskel på dette effektmål. Fagudvalget lægger i sin samlede vurdering vægt på, at den absolutte forskel på de to populationer ikke overstiger den prædefinerede mindste klinisk relevante forskel. Fagudvalget og sekretariatet gør igen opmærksom på, at den anførte mediane forskel er behæftet med usikkerhed grundet den korte opfølgningstid og de mange censureringer før medianen blev opnået. Samlet vurderer fagudvalget, at der ikke er en klinisk merværdi på effektmålet.

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

*Behandlingsophør grundet bivirkninger (kritisk)*

Fagudvalget finder, at ophør med en effektiv behandling er kritisk for patienterne. Derfor sættes behandlingsophør grundet bivirkninger som et kritisk effektmål. Fagudvalget vurderer, at lægemidlet har en negativ klinisk merværdi på dette effektmål, hvis det medfører behandlingsophør på grund af bivirkninger hos mere end 5 % sammenlignet med komparator.

**Tabel 6:** Vurdering af klinisk merværdi: Behandlingsophør grundet bivirkninger

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
Absolutte forskelle	5 % ARR		6,9 procentpoint
Relative forskelle	Stor merværdi	UL < 0,75	
	Vigtig merværdi	UL < 0,90	
	Lille merværdi	UL < 1,00	
	Ingen merværdi	UL > 1,0	
	<b>Negativ merværdi</b>	<b>LL &gt; 1,00</b>	<b>RR 2,07 [1,21;3,55]</b>
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*

Data for dette effektmål er angivet for ITT populationen. Fagudvalget accepterer dette, da PD-L-ekspression ikke forventes at påvirke behandlingsophør.

For de absolutte forskelle gælder det, at i KEYNOTE-407 stoppede 13,3 % af patienterne med pembrolizumab + kemoterapi som følge af en bivirkning, og 6,4 % af patienterne stoppede med kemoterapi som følge af en bivirkning. Den absolutte effektforskel er dermed på 6,9 procentpoint, hvilket er større end den mindste klinisk relevante forskel. Fagudvalget vurderer, at dette svarer til en negativ klinisk merværdi.

Den relative risikoratio for behandlingsophør grundet bivirkninger er 2,07 % [1,21;3,55]. Fagudvalget vurderer, at dette svarer til en negativ merværdi. Fagudvalget gør opmærksom på, at den negative merværdi delvist kan tilskrives, at behandlingstiden er længere på kombinationsbehandlingen, hvilket kan medføre flere ophør.

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.

*Progressionsfri overlevelse (vigtig)*

Progressionsfri overlevelse (PFS) anvendes til vurdering af sygdomsprogression og er et relevant og ofte benyttet effektmål i onkologiske studier. Fagudvalget vurderer, at et lægemiddel, der medfører en median forlængelse af PFS med mindst 3 måneder, har en positiv klinisk merværdi på dette effektmål.

**Table 7:** Vurdering af klinisk merværdi: Progressionsfri overlevelse

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
Absolutte forskelle	3 måneder		2,0 måneder
Relative forskelle	Stor merværdi	UL < 0,75	
	<b>Vigtig merværdi</b>	<b>UL &lt; 0,90</b>	<b>HR: 0,56 [0,39;0,80]</b>
	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 resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering

Den mediane PFS var 5,2 måneder for patienter behandlet med kemoterapi (n = 104) og 7,2 måneder for patienter, som blev behandlet med pembrolizumab i kombination med kemoterapi (n = 103). Der var en forskel i median PFS på 2,0 måneder til fordel for kombinationsbehandlingen. Der er ikke noget konfidensinterval på den absolutte forskel, da der ikke findes veletablerede metoder til beregning af konfidensintervaller omkring forskelle i medianer. Den fundne forskel er mindre end den angivne mindste klinisk relevante forskel, hvorfor fagudvalget vurderer, der er ingen klinisk merværdi på den absolutte forskel i PFS. Da medianerne for PFS er kortere end studiets mediane opfølgningstid (og medianerne for OS), er de usikkerheder, som blev beskrevet under effektmålet overlevelse, ikke til stede i helt så høj grad som for OS.

For de relative forskelle angiver ansøger en HR på 0,56 [0,39;0,80]. Dette svarer til en vigtig klinisk merværdi.

Der er ikke overensstemmelse mellem den absolutte og den relative forskel på dette effektmål. Fagudvalget lægger i sin samlede vurdering vægt på, at den absolutte forskel på de to populationer ikke overstiger den prædefinerede mindste klinisk relevante forskel. Derfor vurderer fagudvalget, at der på baggrund af det eksisterende datagrundlag, hvor den samlede opfølgningstid er ret kort, ikke er en klinisk merværdi på effektmålet.

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

#### Alvorlige uønskede hændelser grad 3-4 (vigtig)

Forekomst af SAEs grad 3-4 er et udtryk for alvorlig toksicitet af lægemidlet [12]. Fagudvalget anser grad 3-4 SAEs som et vigtigt effektmål og vurderer, at lægemidlet har en negativ klinisk merværdi på dette effektmål, hvis det medfører alvorlige bivirkninger hos mere end 5 % af patienterne i forhold til placebo.

**Table 8:** Vurdering af klinisk merværdi: Uønskede hændelser grad 3-4

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
Absolutte forskelle	5 % ARR		-1,6 procentpoint
Relative forskelle	Stor merværdi	UL < 0,75	
	Vigtig merværdi	UL < 0,90	
	Lille merværdi	UL < 1,00	
	<b>Ingen merværdi</b>	<b>UL &gt; 1,0</b>	<b>RR: 1,02 [0,91;1,16]</b>
	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

Data for dette effektmål er angivet for ITT populationen. Fagudvalget accepterer dette, da PD-L1-ekspression ikke forventes at påvirke dette effektmål.

Ansøger har indleveret data på SAEs grad 3-5, hvilket inkluderer fatal toksicitet af lægemidlet. Fagudvalget accepterer at anvende disse data, da det er et meget lille antal patienter som oplever fatale bivirkninger, hvorfor disse ikke får væsentlig indflydelse på kvantitative analyser.

For den absolutte forskel gælder det, at i KEYNOTE-407 oplevede 69,8 % af patienterne behandlet med pembrolizumab + kemoterapi en alvorlig uønsket hændelse, og 68,2 % af patienterne behandlet med kemoterapi oplevede en alvorlig hændelse. Dette giver en absolut forskel på 1,6 % til fordel for kemoterapi. Fagudvalget vurderer her, at der ikke er nogen klinisk merværdi for den absolutte effektforskel.

Risikorationen for alvorlige bivirkninger er 1,02 [0,91;1,14]. Fagudvalget vurderer, at dette svarer til ingen klinisk merværdi.

Fagudvalget har også foretaget en kvalitativ vurdering af de uønskede hændelser. Der ses en højere frekvens af immunrelaterede uønskede hændelser hos patienter som fik kombinationsbehandlingen. Kun få patienter fik alvorlige immunrelaterede SAEs, og få af disse førte til behandlingsophør. Fagudvalget vurderer, at de uønskede hændelser beskrevet i studiet generelt er velkendte og håndterbare.

Samlet vurderer fagudvalget, at pembrolizumab i kombination med kemoterapi har **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med kemoterapi vurderet på effektmålet *SAEs grad 3-4*. Evidensens kvalitet er lav. Fagudvalget gør opmærksom på, at vurderingen er baseret på data for SAEs grad 3-5.

#### Livskvalitet (vigtig)

Livskvalitet kan for NSCLC patienter måles med flere forskellige instrumenter. De to mest velegnede instrumenter er her nævnt i prioriteret rækkefølge: 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) [13–16]. Ansøger har indsendt data baseret på EORTC QLQ-C30.

EORTC QLQ-C30 består af 30 spørgsmål omhandlende funktionsniveau, symptomer samt selvevalueret globalt helbred og livskvalitet. Data fra hvert domæne konverteres til en scoringsskala fra 0-100. Den mindste klinisk relevante forskel baserer sig på en lille ændring defineret som 5-10 point på den globale skala. Fagudvalget har defineret den mindste klinisk relevante forskel som 10 point, da dette vil overstige grænsen for en lille ændring.



**Tabel 9:** Vurdering af klinisk merværdi: Livskvalitet

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Resultater
Absolutte forskelle	10 point	4,85 point [1,4;8,3]
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

Data for dette effektmål er angivet for ITT populationen. Fagudvalget accepterer dette, da PD-L1-ekspression ikke forventes at påvirke dette effektmål.

Ansøger angiver effektmålet som ændring fra baseline til uge 18 på den globale skala på EORTC QLQ-C30. For den absolutte forskel ses en forskel på 4,85 [1,4;8,3], hvilket er mindre end den angivne mindste klinisk relevante forskel. Fagudvalget vurderer, at der er ingen klinisk merværdi på den absolutte forskel.

Der er ikke angivet en relativ forskel.

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

#### Objektiv responsrate (vigtig)

Objektiv responsrate (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. Fagudvalget vurderer derfor, at responsraten er et vigtigt effektmål. Fagudvalget finder, at den mindste klinisk relevante forskel er en ARR på 5 % på en etårig tidshorisont.

**Tabel 10:** Vurdering af klinisk merværdi: Objektiv responsrate

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
Absolutte forskelle	5 % ARR		8,2 procentpoint
Relative forskelle	Stor merværdi	LL > 1,33	
	Vigtig merværdi	LL > 1,11	
	Lille merværdi	LL > 1,00	
	<b>Ingen merværdi</b>	<b>LL &lt; 1,0 og UL &gt; 1,0</b>	<b>RR 1,18 [0,88;1,59]</b>
	Negativ merværdi	UL < 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.

Tabellen benytter væsentlighedskriterier for positive effektmål.

ORR var 41,3 % for patienter behandlet med kemoterapi (n = 104) og 49,3 % for patienter, som blev behandlet med pembrolizumab i kombination med kemoterapi (n = 103). Det giver en forskel på 8,2 %. Den fundne forskel er større end den angivne mindste klinisk relevante forskel, hvorfor fagudvalget vurderer, at der er en lille klinisk merværdi på den absolutte forskel i ORR.

For de relative forskelle angiver ansøger en RR på 1,18 [0,88;1,59]. Dette svarer til **ingen klinisk merværdi**. Der anvendes væsentlighedskriterier for positive effektmål.

Der er ikke overensstemmelse mellem den absolutte og den relative forskel på dette effektmål. Fagudvalget vurderer, at der samlet er en lille klinisk merværdi, da den absolutte forskel var større end den mindste klinisk relevante forskel.

Samlet vurderer fagudvalget, at pembrolizumab i kombination med kemoterapi har en **lille klinisk merværdi** sammenlignet med kemoterapi vurderet på effektmålet ORR. Evidensens kvalitet er 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 'inconcistency' (komparative analyser er udført på baggrund af ét studie), for 'imprecision' ved effektmålene OS, PFS og ORR og for 'indirectness' ved effektmålet *behandlingsophør grundet bivirkninger, alvorlige uønskede hændelser og livskvalitet*. Nærmere overvejelser angående evidensens kvalitet kan ses i bilag 2.

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

Fagudvalget vurderer, at pembrolizumab i kombination med platinbaseret kemoterapi til planocellulær NSCLC med PD-L1-ekspression  $\geq 1\%$  og  $< 50\%$  giver en **ingen 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 11:** Samlet vurdering af klinisk merværdi – klinisk spørgsmål 2

Effektmål	Vigtighed	Merværdi	Evidensens kvalitet
Overlevelse	Kritisk	Ingen	Lav
Behandlingsophør grundet bivirkninger	Kritisk	Negativ	Lav
Progressionsfri overlevelse	Vigtig	Ingen	Lav
Alvorlige uønskede hændelser grad 3-4	Vigtig	Ingen	Lav
Livskvalitet	Vigtig	Ingen	Lav
Objektiv responsrate	Vigtig	Lille	Lav
Samlet		Ingen	Lav

Fagudvalget lægger i sin samlede vurdering vægt på, at der ikke var en klinisk merværdi på det kritiske effektmål overlevelse, hvor forskellen i median overlevelse ikke oversteg den prædefinerede mindste klinisk relevante forskel. Fagudvalget bemærker dog et effekttestimat for den relative forskel som indikerer en klinisk merværdi. De samme overvejelser gør sig gældende for det vigtige effektmål PFS. Da der var en negativ merværdi på det kritiske effektmål *behandlingsophør grundet bivirkninger* og ingen merværdi på alvorlige uønskede hændelser og livskvalitet, kan den lille kliniske merværdi på effektmålet objektiv responsrate ikke trække den samlede kategorisering op fra ingen klinisk merværdi.

Fagudvalget gør opmærksom på, at data har en meget kort median opfølgningstid (7,8 måneder), hvilket medfører stor usikkerhed i vurderingen af både overlevelse og sikkerhed.

## 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 planocellulær histologi og PD-L1  $< 1\%$  sammenlignet med platinbaseret kemoterapi?*

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

### 9.3.1 Gennemgang af studier

Til dette kliniske spørgsmål benyttes data fra KEYNOTE-407, som er beskrevet under afsnit 9.1.1. Patienterne i dette studie havde alle planocellulær NSCLC. Fagudvalget gør opmærksom på, studiet havde en median opfølgningstid på 7,8 måneder.

### 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)*

Forbedret samlet overlevelse (OS) med mindst mulig toksicitet er det optimale mål for behandling af NSCLC. OS er derfor et kritisk effektmål. Fagudvalget vurderer, at et lægemiddel, der medfører en median forlængelse af levetiden med mindst 3 måneder, har en positiv klinisk merværdi på dette effektmål, da restlevetiden hos denne patientgruppe er forholdsvis kort.

**Tablet 12:** Vurdering af klinisk merværdi: Overlevelse

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
Absolutte forskelle	3 måneder		5,7 måneder
Relative forskelle	Stor merværdi	UL < 0,85	
	Vigtig merværdi	UL < 0,95	
	<b>Lille merværdi</b>	<b>UL &lt; 1,00</b>	<b>HR: 0,61 [0,38;0,98]</b>
	Ingen merværdi	UL > 1,0	
	Negativ merværdi	LL > 1,0	
Evidensens kvalitet	Lav		

LL: nedre konfidensgrænse

UL: øvre konfidensgrænse

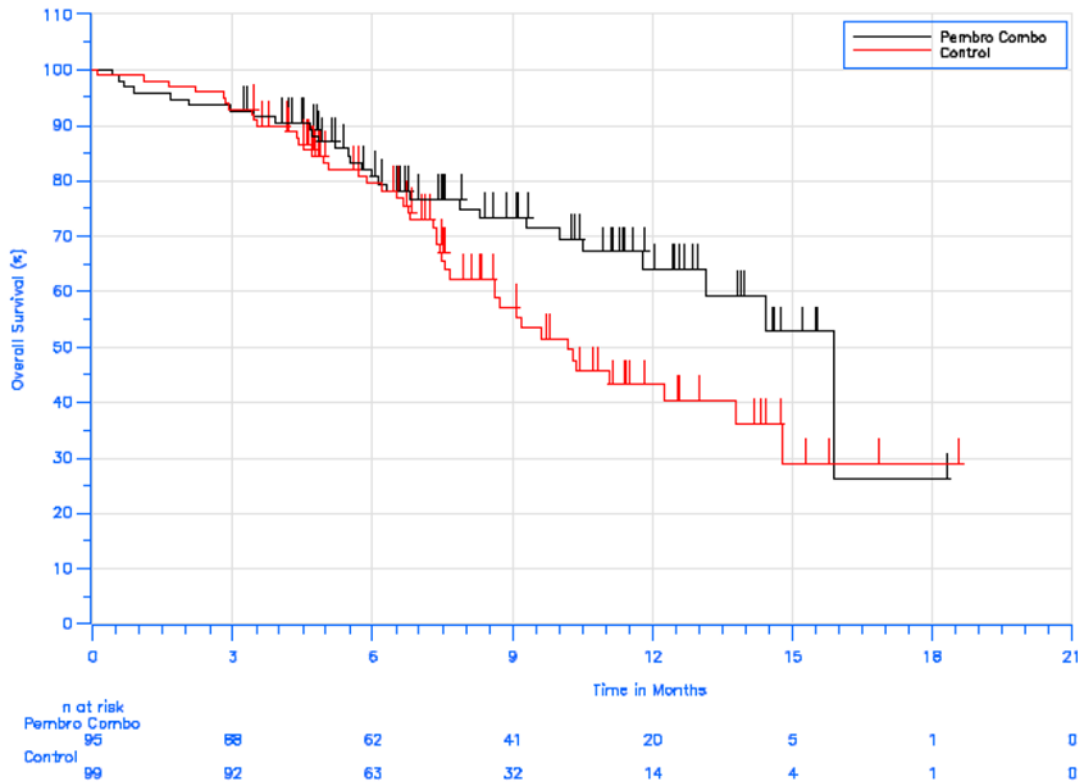
Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen.

Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering

Den mediane overlevelse var 10,2 måneder for patienter behandlet med kemoterapi (n = 99) og 15,9 måneder for patienter, som blev behandlet med pembrolizumab i kombination med kemoterapi (n = 95). Det giver en forskel på 5,7 måneder. Der er ikke noget konfidensinterval på den absolutte forskel, da der ikke findes veletablerede metoder til beregning af konfidensintervaller omkring forskelle i medianer. Den fundne forskel er større end den angivne mindste klinisk relevante forskel, hvorfor fagudvalget vurderer, at der er en klinisk merværdi på den absolutte forskel i overlevelse. Fagudvalget og sekretariatet bemærker, at den mediane overlevelse i begge grupper er højere end den mediane opfølgningstid. Der er mange censureringer før den mediane overlevelse og 12-måneders overlevelseshraten nås (se figuren nedenfor), hvorfor estimerne af disse er behæftet med stor usikkerhed.

For de relative forskelle angiver ansøger en HR på 0,61 [0,38;0,98]. Dette svarer til en lille klinisk merværdi. Ansøger har vedlagt en overlevelseshkurve i den endelige ansøgning, og denne findes også i EMAs EPAR. På denne figur ses det, at de to kurver følges eller krydser frem til ca. 6. måneder, hvorefter der ses en adskillelse. Det ser ikke ud til, at antagelsen om *proportional hazards* er gældende for denne kurve, hvilket gør den oplyste HR vanskelig at

fortolke. EPARen angiver, at på grund af censureringer kan overlevelseskurverne dårligt fortolkes efter 3 måneder [18]:



Samlet vurderer fagudvalget, at pembrolizumab i kombination med kemoterapi har en **lille klinisk merværdi** sammenlignet med pembrolizumab som monoterapi vurderet på effektmålet *overlevelse*. Fagudvalget og sekretariatet gør opmærksom på, at datagrundlaget for denne vurdering er behæftet med usikkerhed grundet data med kort opfølgningstid og mange censureringer før medianen opnås. Evidensens kvalitet er lav.

#### *Behandlingsophør grundet bivirkninger (kritisk)*

Fagudvalget finder, at ophør med en effektiv behandling er kritisk for patienterne. Derfor sættes behandlingsophør grundet bivirkninger som et kritisk effektmål. Fagudvalget vurderer, at lægemidlet har en negativ klinisk merværdi på dette effektmål, hvis det medfører behandlingsophør på grund af bivirkninger hos mere end 5 % sammenlignet med komparator.

**Tabel 6:** Vurdering af klinisk merværdi: Behandlingsophør grundet bivirkninger

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
Absolutte forskelle	5 % ARR		6,9 procentpoint
Relative forskelle	Stor merværdi	UL < 0,75	
	Vigtig merværdi	UL < 0,90	
	Lille merværdi	UL < 1,00	
	Ingen merværdi	UL > 1,0	
	<b>Negativ merværdi</b>	<b>LL &gt; 1,00</b>	<b>RR 2,07 [1,21;3,55]</b>
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

Data for dette effektmål er angivet for ITT populationen. Fagudvalget accepterer dette, da PD-L-ekspression ikke forventes at påvirke behandlingsophør.

For de absolutte forskelle gælder det, at i KEYNOTE-407 stoppede 13,3 % af patienterne med pembrolizumab + kemoterapi som følge af en bivirkning, og 6,4 % af patienterne stoppede med kemoterapi som følge af en bivirkning. Den absolutte effektforskel er dermed på 6,9 procentpoint, hvilket er større end den mindste klinisk relevante forskel. Fagudvalget vurderer, at dette svarer til en negativ klinisk merværdi.

Den relative risikoratio for behandlingsophør grundet bivirkninger er 2,07 [1,21;3,55]. Fagudvalget vurderer, at dette svarer til en negativ merværdi. Fagudvalget gør opmærksom på, at den negative merværdi delvis kan tilskrives, at behandlingstiden er længere på kombinationsbehandlingen, hvilket kan medføre flere ophør.

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.

### Progressionsfri overlevelse (vigtig)

Progressionsfri overlevelse (PFS) anvendes til vurdering af sygdomsprogression og er et relevant og ofte benyttet effektmål i onkologiske studier. Fagudvalget vurderer, at et lægemiddel, der medfører en median forlængelse af PFS med mindst 3 måneder, har en positiv klinisk merværdi på dette effektmål.

**Tabel 13:** Vurdering af klinisk merværdi: Progressionsfri overlevelse

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
Absolutte forskelle	3 måneder		1,0 måned
Relative forskelle	Stor merværdi	UL < 0,75	
	Vigtig merværdi	UL < 0,90	
	<b>Lille merværdi</b>	<b>UL &lt; 1,00</b>	<b>HR: 0,68 [0,47;0,98]</b>
	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 resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering

Den mediane PFS var 5,3 måneder for patienter behandlet med kemoterapi (n = 99) og 6,3 måneder for patienter, som blev behandlet med pembrolizumab i kombination med kemoterapi (n = 95). Der var en forskel i median PFS på 1,0 måneder til fordel for kombinationsbehandlingen. Der er ikke noget konfidensinterval på den absolutte forskel, da der ikke findes veletablerede metoder til beregning af konfidensintervaller omkring forskelle i medianer. Den fundne forskel er mindre end den angivne mindste klinisk relevante forskel, hvorfor fagudvalget vurderer, der er ingen klinisk merværdi på den absolutte forskel i PFS. Da medianerne for PFS er kortere end studiets mediane opfølgningstid (og medianerne for OS), er de usikkerheder som blev beskrevet under effektmålet overlevelse ikke til stede i helt så høj grad for PFS.

For de relative forskelle angiver ansøger en HR på 0,68 [0,47;0,98]. Dette svarer til en lille klinisk merværdi.

Der er ikke overensstemmelse mellem den absolutte og den relative forskel på dette effektmål. Fagudvalget lægger i sin samlede vurdering vægt på, at den absolutte forskel på de to populationer ikke overstiger den prædefinerede mindste klinisk relevante forskel. Derfor vurderer fagudvalget, at der på baggrund af det eksisterende datagrundlag, hvor den samlede opfølgningstid er ret kort, ikke er en klinisk merværdi på effektmålet.

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

#### *Alvorlige uønskede hændelser grad 3-4 (vigtig)*

Forekomst af SAEs grad 3-4 er et udtryk for alvorlig toksicitet af lægemidlet [12]. Fagudvalget anser grad 3-4 SAEs som et vigtigt effektmål og vurderer, at lægemidlet har en negativ klinisk merværdi på dette effektmål, hvis det medfører alvorlige bivirkninger hos mere end 5 % af patienterne i forhold til placebo.

**Tablet 8:** Vurdering af klinisk merværdi: Uønskede hændelser grad 3-4

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
Absolutte forskelle	5 % ARR		-1,6 procentpoint
Relative forskelle	Stor merværdi	UL < 0,75	
	Vigtig merværdi	UL < 0,90	
	Lille merværdi	UL < 1,00	
	<b>Ingen merværdi</b>	<b>UL &gt; 1,0</b>	<b>RR: 1,02 [0,91;1,16]</b>
	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*

Data for dette effektmål er angivet for ITT populationen. Fagudvalget accepterer dette, da PD-L1-ekspression ikke forventes at påvirke alvorlige bivirkninger.

Ansøger har indleveret data på SAEs grad 3-5, hvilket inkluderer fatal toksicitet af lægemidlet. Fagudvalget accepterer at anvende disse data, da det er et meget lille antal patienter som oplever fatale bivirkninger, hvorfor disse ikke får væsentlig indflydelse på kvantitative analyser.

For den absolutte forskel gælder det, at i KEYNOTE-407 oplevede 69,8 % af patienterne behandlet med pembrolizumab + kemoterapi en alvorlig uønsket hændelse, og 68,2 % af patienterne behandlet med kemoterapi oplevede en alvorlig hændelse. Dette giver en absolut forskel på 1,6 % til fordel for kemoterapi. Fagudvalget vurderer her, at der ikke er nogen klinisk merværdi for den absolutte effektforskel.

Risikorationen for alvorlige bivirkninger er 1,02 [0,91;1,14]. Fagudvalget vurderer, at dette svarer til ingen klinisk merværdi.

Fagudvalget har også foretaget en kvalitativ vurdering af de uønskede hændelser. Der ses en højere frekvens af immunrelaterede uønskede hændelser hos patienter som fik kombinationsbehandlingen. Kun få patienter fik alvorlige immunrelaterede SAEs, og få af disse førte til behandlingsophør. Fagudvalget vurderer, at de uønskede hændelser beskrevet i studiet generelt er velkendte og håndterbare.

Samlet vurderer fagudvalget, at pembrolizumab i kombination med kemoterapi har **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med kemoterapi vurderet på effektmålet *SAEs grad 3-4*. Evidensens kvalitet er lav. Fagudvalget gør opmærksom på, at vurderingen er baseret på data for af SAEs grad 3-5.

#### *Livskvalitet (vigtig)*

Livskvalitet kan for NSCLC patienter måles med flere forskellige instrumenter. De to mest velegnede instrumenter er her nævnt i prioriteret rækkefølge: 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) [13–16]. Ansøger har indsendt data baseret på EORTC QLQ-C30.

EORTC QLQ-C30 består af 30 spørgsmål omhandlende funktionsniveau, symptomer samt selvevalueret globalt helbred og livskvalitet. Data fra hvert domæne konverteres til en scoringsskala fra 0-100. Den mindste klinisk relevante forskel baserer sig på en lille ændring defineret som 5-10 point på den globale skala. Fagudvalget har defineret den mindste klinisk relevante forskel som 10 point, da dette vil overstige grænsen for en lille ændring.

**Tablet 9:** Vurdering af klinisk merværdi: Livskvalitet

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Resultater
Absolutte forskelle	10 point	4,85 point [1,4;8,3]
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*

Data for dette effektmål er angivet for ITT populationen. Fagudvalget accepterer dette, da PD-L1-ekspression ikke forventes at påvirke dette effektmål.

Ansøger angiver effektmålet som ændring fra baseline til uge 18 på den globale skala på EORTC QLQ-C30. For den absolutte forskel ses en forskel på 4,85 [1,4;8,3], hvilket er mindre end den angivne mindste klinisk relevante forskel. Fagudvalget vurderer, at der er ingen klinisk merværdi på den absolutte forskel.

Der er ikke angivet en relativ forskel.

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

#### *Objektiv responsrate (vigtig)*

Objektiv responsrate (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. Fagudvalget vurderer derfor, at responsraten er et vigtigt effektmål. Fagudvalget finder, at den mindste klinisk relevante forskel er en ARR på 5 % på en etårig tidshorisont.

**Tabel 14:** Vurdering af klinisk merværdi: Objektiv responsrate

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
Absolutte forskelle	5 % ARR		22,8 procentpoint
Relative forskelle	Stor merværdi	LL > 1,33	
	<b>Vigtig merværdi</b>	<b>LL &gt; 1,11</b>	<b>RR: 1,56 [1,17;2,07]</b>
	Lille merværdi	LL > 1,00	
	Ingen merværdi	LL < 1,00 og UL > 1,0	
	Negativ merværdi	UL < 1,0	
Evidensens kvalitet	Lav		

LL: nedre konfidensgrænse

UL: øvre konfidensgrænse

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen.

Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Tabellen benytter væsentlighedskriterier for positive effektmål.

ORR var 40,4 % måneder for patienter behandlet med kemoterapi (n = 99) og 63,2 % for patienter, som blev behandlet med pembrolizumab i kombination med kemoterapi (n = 95). Det giver en forskel på 22,8 %. Den fundne forskel er markant større end den angivne mindste klinisk relevante forskel, hvorfor fagudvalget vurderer, at der er en betydelig klinisk merværdi på den absolutte forskel i ORR.

For de relative forskelle angiver ansøger en HR på 1,56 [1,17;2,07]. Dette svarer til en vigtig klinisk merværdi, når man anvender Medicinrådets væsentlighedskriterier for positive effektmål.

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

### 9.3.3 Evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet for klinisk spørgsmål 3 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 effektmålene OS, PFS og ORR og for 'indirectness' ved effektmålet *behandlingsophør grundet bivirkninger, alvorlige uønskede hændelser og livskvalitet*. 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 planocellulær ikke-småcellet lungekræft med PD-L1-ekspression < 1 % giver en **ingen 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.



**Table 15:** Samlet vurdering af klinisk merværdi – klinisk spørgsmål 3

Effektmål	Vigtighed	Merværdi	Evidensens kvalitet
Overlevelse	Kritisk	Lille	Lav
Behandlingsophør grundet bivirkninger	Kritisk	Negativ	Lav
Progressionsfri overlevelse	Vigtig	Ingen	Lav
Alvorlige uønskede hændelser grad 3-4	Vigtig	Ingen	Lav
Livskvalitet	Vigtig	Ingen	Lav
Objektiv responsrate	Vigtig	Vigtig	Lav
Samlet		Ingen	Lav

Fagudvalget lægger i sin samlede vurdering vægt på, at der var en lille klinisk merværdi på det kritiske effektmål overlevelse, men at denne er forbundet med stor usikkerhed grundet data med kort opfølgningstid. Der var ingen klinisk merværdi for det vigtige effektmål PFS. Da der var en negativ merværdi på det kritiske effektmål behandlingsophør grundet bivirkninger og ingen merværdi på alvorlige uønskede hændelser og livskvalitet, kan den vigtige kliniske merværdi på effektmålet objektiv responsrate ikke trække den samlede kategorisering op fra ingen klinisk merværdi.

Fagudvalget gør opmærksom på, at data har en meget kort median opfølgningstid (7,8 måneder), hvilket medfører stor usikkerhed i vurderingen af både overlevelse og sikkerhed.

## 10 Andre overvejelser

Fagudvalget ønskede en kvantitativ opgørelse for de patienter, som krydsede over fra kemoterapi i første linje til immunterapi i anden linje. Ansøger har indsendt en narrativ opgørelse. Det er væsentligt at bemærke, at den mediane opfølgningstid i studiet var 7,8 måneder, hvilket er for kort tid til at vurdere to behandlingslinjer. På dette tidspunkt havde 140 patienter i kemoterapiarmen oplevet progression, og 75 af disse fik efterfølgende behandling med pembrolizumab.

I et appendiks har ansøger indsendt en analyse, som estimerer behandlingseffekten på overlevelse, hvis overkrydsning ikke havde været tilladt.

Fagudvalget vægter ikke denne analyse i vurderingen, og kan på det indsendte grundlag ikke konkludere noget om sammenligningen mellem kombinationsbehandlingen og kemoterapi versus immunterapi som andenlinjebehandling.

Fagudvalget bemærker, at vurderingerne i denne rapport er konservative grundet et datagrundlag forbundet med usikkerheder forårsaget af censurering, små PD-L1-subpopulationer samt kort opfølgningstid. Fagudvalget er interesseret i at se på data med længere opfølgningstid, når disse er publiceret, da fagudvalget vurderer tendensen er en positiv effekt af kombinationsbehandlingen. Fagudvalget vurderer, at data tyder på, at der er en konsistent gevinst på effektmålet overlevelse i alle subgrupper for kombinationsbehandlingen, men at denne på det nuværende datagrundlag ikke kan vurderes, om den er højere end den prædefinerede mindste klinisk relevante forskel. På den ene subgruppe, hvor der blev observeret en forskel i overlevelse større end den mindste klinisk relevante forskel (patienter med PD-L1-ekspression < 1 %) angiver EPAR'en at relevante konklusioner er svære at foretage på baggrund af det indleverede datagrundlag [18].

## 11 Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

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

- **ikkedokumenterbar klinisk merværdi** hos patienter med PD-L1-ekspression  $\geq 50$  % sammenlignet med pembrolizumab monoterapi. Evidensens kvalitet kan ikke defineres.
- **ingen klinisk merværdi** hos patienter med PD-L1-ekspression  $\geq 1$  % og  $< 50$  % sammenlignet med platinbaseret kemoterapi. Evidensens kvalitet er lav.
- **ingen 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 planocellulær ikke-småcellet lungekræft giver:

- **ikkedokumenterbar klinisk merværdi** hos patienter med PD-L1-ekspression  $\geq 50$  % sammenlignet med pembrolizumab monoterapi. Evidensens kvalitet kan ikke defineres.
- **ingen klinisk merværdi** hos patienter med PD-L1-ekspression  $\geq 1$  % og  $< 50$  % sammenlignet med platinbaseret kemoterapi. Evidensens kvalitet er lav.
- **ingen 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-ekspression over 50 % bør behandles med pembrolizumab monoterapi fremfor kombinationsbehandlingen. For patienter med PD-L1-ekspression under 50 % har pembrolizumab i kombination med kemoterapi ikke 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. Rasmussen TR. Dansk Lunge Cancer Register årsrapport, 2017. 2017;(december):1–150. Tilgængelig fra: <http://lungecancer.dk/documents/BC7459E4-7836-4242-980A-17FEEDD5B219.pdf>
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. Dansk Lunge Cancer Gruppe & Dansk Lunge Cancer Register. Dansk Lunge Cancer Register årsrapport. Copenhagen; 2016. s. 1–164.
8. Dansk Onkologisk Lungecancer Gruppe (DOLG). Referenceprogram 2017. Kapitel 4 - NSCLC stadie IV. 2018.
9. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J, Zhu J, Johnson DH ECOG. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2002;346(2):92–8.
10. Helbekkmo N, Sundstrøm SH, Aasebø U, Brunsvig PF, Plessen C Von, Hjelde HH, et al. Vinorelbine / carboplatin vs gemcitabine / carboplatin in advanced NSCLC shows similar efficacy , but different impact of toxicity. 2007;283–9.
11. 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 Csósz, 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 Chemoterapy for PD-L1 positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2016;375(19):1823–33.
12. (U.S. Department of Health and Human Services). Common Terminology Criterria for Advers Events v4.0 (CTCAE). National Cancer Institute Cancer Therapy Evaluation Program; 2010. s. 1–194.
13. European Organisation for Research and Treatment of Cancer. EORTC QLQ-LC13 scoring manual. s. 1–2.
14. 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.* 1993;85(5):365–76.
15. Polanski J, Jankowska-Polanska B, Rosinczuk J, Chabowski M, Szymanska-Chabowska A. Quality of life of patients with lung cancer. *Onco Targets Ther.* 2016;9:1023–8.
16. Bergman B, Aaronson NK, Ahmedzai S, Kaasa S, Sullivan M. The EORTC QLQ-LC13: a modular supplement to the EORTC core quality of life questionnaire (QLQ-C30) for use in lung cancer clinical trials. *Eur J Cancer.* 1994;30(5):635–42.
17. 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.* 1993;85(5):365–76.

18. EMA. EPAR keytruda [internet]. 2019. Tilgængelig fra: [file:///C:/Users/JSK/OneDrive - Danske Regioner/Desktop/keytruda-h-c-3820-ii-0060-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](file:///C:/Users/JSK/OneDrive%20-%20Danske%20Regioner/Desktop/keytruda-h-c-3820-ii-0060-epar-assessment-report-variation_en.pdf)
19. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, Tafreshi A, Gümüş M, Mazières J, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* [internet]. 2018;379(21):2040–51. Tilgængelig fra: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1810865>

## 15 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

### Medicinrådets fagudvalg vedrørende lungekræft

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

### Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. th. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 <a href="mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk">medicinraadet@medicinraadet.dk</a>
Sekretariatets arbejdsgruppe: Jane Skov (projekt- og metodeansvarlig) Hjalte Holm Andersen (projektdeltager) Charlotte Wulff Johansen (fagudvalgs koordinator) Tenna Bekker (teamleder)

## 16 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	19. juni 2019	Godkendt af Medicinrådet.

## 17 Bilag 2: GRADE-evidensprofiler

### 17.1 Cochrane Risk of Bias

*Risk of bias* for KEYNOTE-407 [19] er vurderet med *The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias*. Vurderingen af *risk of bias* er således gældende for klinisk spørgsmål 2 og 3. Idet der kun foreligger en naiv sammenstilling af KEYNOTE-407 og KEYNOTE-024 til besvarelse af klinisk spørgsmål 1 kan der ikke foretages en *risk of bias* vurdering.

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

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

### 17.2.1 Klinisk spørgsmål 1 (population: patienter med PD-L1 $\geq$ 50 %)

Idet der kun foreligger en naiv sammenstilling af KEYNOTE-407 og KEYNOTE-024 til besvarelse af klinisk spørgsmål 1 er der ikke foretaget en GRADE vurdering.

### 17.2.2 Klinisk spørgsmål 2 (population: patienter med PD-L1 $\geq$ 1 % og $<$ 50 %)

Der er foretaget en GRADE vurdering af KEYNOTE-407 til besvarelse af klinisk spørgsmål 2.

Certainty assessment							Nº of patients		Effect		Certainty	Importance
Nº of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	pembrolizumab in combination with chemotherapy	Chemotherapy	Relative (95% CI)	Absolute risk reduction		
<b>Overall survival (assessed with: Hazard ratio and ARR at year 1)</b>												
1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	serious <sup>b</sup>	none	65.9%	50.0%	<b>HR 0.57</b> (0.36 to 0.90)	15.9%	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
<b>AE-associated discontinuations: ITT population (assessed with: Risk ratio)</b>												
1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	serious <sup>c</sup>	not serious	none	13.3%	6.4%	<b>RR 2.07</b> (1.21 to 3.55)	6.9%	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
<b>Progression free survival (assessed with: Hazard ratio and ARR at year 1)</b>												
1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	serious <sup>b</sup>	none	37%	10%	<b>HR 0.56</b> (0.39 to 0.80)	27%	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
<b>Adverse events grade 3-5: ITT population (assessed with: Risk ratio)</b>												
1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	serious <sup>c</sup>	not serious	none	69.8%	68.2%	<b>RR 1.02</b> (0.91 to 1.14)	-1.6%	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
<b>EORTC QLQ-C30 Improvement rate: ITT population (assessed with: Continuous scale (0-100))</b>												
1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	serious <sup>c</sup>	not serious	none	278	281	-	Mean increase 4.85 (1.4 to 8.3)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
<b>Objective response rate (assessed with: Risk ratio)</b>												
1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	serious <sup>b</sup>	none	49.5%	41.3%	<b>RR 1.18</b> (0.88 to 1.59)	8.2%	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT

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

### Explanations

a. Relying on a single study

b. Wide confidence intervals. Reduced sample size of PD-L1 subgroup is non-compliant with 'optimal information size' requirements.

c. Results do not derive from the prespecified PD-L1 subgroup



### 17.2.3 Klinisk spørgsmål 3 (population: patienter med PD-L1 < 1 %)

Der er foretaget en GRADE vurdering af KEYNOTE-407 til besvarelse af klinisk spørgsmål 3.

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	pembrolizumab in combination with chemotherapy	Chemotherapy	Relative (95% CI)	Absolute risk reduction		
<b>Overall survival (assessed with: Hazard ratio and ARR at year 1)</b>												
1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	serious <sup>b</sup>	none	64.2%	43.3%	<b>HR 0.61</b> (0.38 to 0.98)	20.9%	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
<b>AE-associated discontinuations: ITT population (assessed with: Risk ratio)</b>												
1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	serious <sup>c</sup>	not serious	none	13.3%	6.4%	<b>RR 2.07</b> (1.21 to 3.55)	6.9%	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
<b>Progression free survival (assessed with: Hazard ratio and ARR at year 1)</b>												
1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	serious <sup>b</sup>	none	25%	18%	<b>HR 0.68</b> (0.47 to 0.98)	7%	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
<b>Adverse events grade 3-5: ITT population (assessed with: Risk ratio)</b>												
1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	serious <sup>c</sup>	not serious	none	69.8%	68.2%	<b>RR 1.02</b> (0.91 to 1.14)	-1.6%	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
<b>EORTC QLQ-C30 Improvement rate: ITT population (assessed with: Continuous scale (0-100))</b>												
1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	serious <sup>c</sup>	not serious	none	278	281	-	Mean increase 4.85 (1.4 to 8.3)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
<b>Objective response rate (assessed with: Risk ratio)</b>												
1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	serious <sup>b</sup>	none	63.2%	40.4%	<b>RR 1.56</b> (1.17 to 2.07)	22.8%	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT

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

### Explanations

a. Relying on a single study

b. Wide confidence intervals. Reduced sample size of PD-L1 subgroup is non-compliant with 'optimal information size' requirements.

c. Results do not derive from the prespecified PD-L1 subgroup

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

## Contents

1	Basisinformation.....	4
2	Forkortelser .....	6
3	Resume .....	7
4	Litteratursøgning .....	8
4.1	Relevante studier.....	9
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 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 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 planocellulær histologi og PD-L1 $<$ 1% sammenlignet med platinbaseret kemoterapi? .....	28
5.3.1	Præsentation af relevante studier.....	28
5.3.2	Resultater per studie .....	28
5.3.3	Komparative analyser.....	29
6	Referencer .....	39
7	Appendix.....	41

## General information

This application form should be submitted to the Danish Medicines Council (*Medicinrådet*) for the assessment 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 literature searches and data analyses will occur.

In order to minimize translation errors between the application and the assessment report, submission in Danish 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](http://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?
- Are references indicated for all data?
- Is the application explicit and self-explanatory?
- Does the application meet the general requirements defined in the *Process and Methods Guide (version 2.0)* 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	Sundhedsøkonomi
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-cellemediert 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 carboplatin og enten paclitaxel eller nab-paclitaxel er indiceret til førstelinjebehandling af metastatisk plancellulær ikke-småcellet lungekræft hos voksne.
Other approved therapeutic indications	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Keytruda som monoterapi er indiceret til behandling af fremskredent (inoperabelt eller metastatisk) melanom hos voksne.</li> <li>• Keytruda som monoterapi er indiceret til adjuverende behandling af voksne med stadie III-melanom og lymfeknudeinvolvering, som har fået foretaget komplet resektion.</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 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.</li> <li>• Keytruda som monoterapi er indiceret til førstelinjebehandling af metastatisk NSCLC hos voksne, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med tumour proportion score (TPS) <math>\geq</math> 50% uden EGFR- eller ALK-positive mutationer i tumor.</li> <li>• 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 <math>\geq</math> 1%. Patienter med EGFR- eller ALK-positive mutationer i tumor bør også have været i targeteret behandling inden behandling med Keytruda.</li> <li>• 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.</li> <li>• Keytruda som monoterapi er indiceret til behandling af lokalt fremskredent eller metastatisk urotelialt karcinom hos voksne, som tidligere har fået platinbaseret kemoterapi.</li> <li>• 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) <math>\geq</math> 10.</li> <li>• 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 <math>\geq</math> 50% og med sygdomsprogression under eller efter platinbaseret kemoterapi.</li> </ul>
Will dispensing be restricted to hospitals?	Udleveringsgruppe: BEGR
Combination therapy and/or co-medication	-
Packaging – types, sizes/number of units, and concentrations	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.
Orphan drug designation	Nej

## 2 Forkortelser

1L: Førstelinie

2L: Andelinie

AE: Adverse event

ARR: Absolut risiko reduktion

AUC: Area under the curve

CI: Konfidensinterval

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

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 planocellulær metastatisk NSCLC hos voksne i kombination med carboplatin og enten paclitaxel eller nab-paclitaxel [1,2].

Denne ansøgning dokumenterer den kliniske merværdi af pembrolizumab + kemoterapi (carboplatin + paclitaxel/nab-paclitaxel) sammenlignet med dansk klinisk praksis til 1L behandling af planocellulær metastatisk NSCLC på baggrund af data fra KEYNOTE-407 studiet [3].

Den endelige ansøgning indeholder data for de populationer (baseret på ekspresion af programmed death ligand 1 (PD-L1) på tumorcellerne), komparatorer, effektmål og øvrige overvejelser, som Medicinrådet har efterspurgt i den fremsendte protokol jf. de tre definerede kliniske spørgsmål:

1. Klinisk spørgsmål 1 for planocellulær NSCLC med PD-L1 ekspresion  $\geq 50\%$  besvares med en narrativ sammenligning mellem pembrolizumab + kemoterapi fra KEYNOTE-407 vs. pembrolizumab monoterapi fra KEYNOTE-024.
2. Klinisk spørgsmål 2 for planocellulær NSCLC med PD-L1 ekspresion  $\geq 1\%$  samt  $< 50\%$  besvares med en direkte komparativ analyse af pembrolizumab + kemoterapi vs. kemoterapi i KEYNOTE-407. Data for behandlingsophør, bivirkninger og livskvalitet er kun rapporteret for intention to treat (ITT) populationen og er inkluderet både under klinisk spørgsmål 2 og 3. Fagudvalgets forespørgsel under 'Andre overvejelser' om overkrydsning fra kemoterapi til efterfølgende immunterapi er inkluderet under både klinisk spørgsmål 2 og 3.
3. Klinisk spørgsmål 3 for planocellulær NSCLC med PD-L1 ekspresion  $< 1\%$  besvares med en direkte komparativ analyse af pembrolizumab + kemoterapi vs. kemoterapi i KEYNOTE-407.

En liste med uønskede hændelser grad 3-5 fra KEYNOTE-407 er inkluderet i separat appendix.

EMA godkendelsen af pembrolizumab er baseret på evidens fra KEYNOTE-407, som er et dobbelt-blindet, multicenter fase 3 studie, som har undersøgt pembrolizumab i kombination med kemoterapi over for kemoterapi alene [3]. KEYNOTE-407 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-407 studiet observerede man, at frekvensen af grad 3-5 uønskede hændelser 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).

**Dato for søgning:** Litteratursøgning blev foretaget den 11. marts 2019 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 27. februar 2019 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 522 referencer**

### **Resultat Cochrane Central: I alt 161 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).

## 4.1 Relevante studier

Tabel 3 Relevante studier inkluderet i ansøgningen

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 for Squamous Non–Small-Cell Lung Cancer. Paz-Ares L et al. N Engl J Med 2018 [3]	KEYNOTE-407	02775435	June 9, 2016 – February 15, 2021	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 [4]	KEYNOTE-024	02142738	August 25, 2014 - May 31, 2019	Klinisk spørgsmål 1
Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or Greater. Reck et al. J Clin Oncol 2019 [5]	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 [6]	KEYNOTE-024	02142738	August 25, 2014 - May 31, 2019	Klinisk spørgsmål 1
<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-A2b). 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 to primære studier, KEYNOTE-407 [3] og KEYNOTE-024 [4], som belyser de patientpopulationer og komparatorer, som de kliniske spørgsmål er relateret til i protokollen fra Medicinrådet.

### KEYNOTE-407 [3]:

KEYNOTE-407 er det primære studie, som er relevant for denne ansøgning. KEYNOTE-407 udgør det kliniske datagrundlag for, at pembrolizumab er blevet EMA godkendt til 1L behandling i kombination med kemoterapi til planocellulær metastatisk NSCLC i EU [1,2]. KEYNOTE-407 er et randomiseret, dobbelt-blindet fase 3 studie, der har undersøgt effekt og sikkerhed af pembrolizumab (200 mg i.v. hver 3. uge) i

kombination med carboplatin (4 serier) og enten paclitaxel (4 serier) eller nab-paclitaxel (12 serier) over for placebo i kombination med carboplatin og paclitaxel/nab-paclitaxel til 1L behandling af NSCLC med planocellulær histologi. 278 patienter blev randomiseret til pembrolizumab + kemoterapi gruppen og 281 patienter blev randomiseret til kemoterapi gruppen. Dosis af carboplatin var area under curve (AUC) 6 mg/ml/min på dag 1, dosis af paclitaxel var 200 mg/m<sup>2</sup> på dag 1, og dosis af nab-paclitaxel var 100 mg/m<sup>2</sup> på dag 1, 8, og 15. Alle behandlinger blev administreret intravenøst i 3-ugers serier. Patienter i paclitaxel behandling modtog forbehandling med binyrebarkhormon og antihistamin i henhold til lokale retningslinier forud for infusionen. Forbehandling var ikke påkrævet for patienter som modtog nab-paclitaxel. Dosis af carboplatin på AUC 6 (frem for AUC 5) er valgt, da Abraxane (nab-paclitaxel) er godkendt til behandling af NSCLC i kombination med carboplatin i en dosis på AUC 6 jf. det godkendte SPC i EU.

Randomisering blev stratificeret efter PD-L1 ekspresion (PD-L1 tumor proportion score (TPS),  $\geq 1\%$  vs.  $<1\%$ ), valg af taxan (paclitaxel vs. nab-paclitaxel), og geografisk region (Østasien vs. resten af verden). Patienter i kemoterapi gruppen der fik progression dokumenteret ved blindet uafhængigt centralt radiologisk review, var tilladt at krydse over til behandling med pembrolizumab monoterapi jf. studieprotokollen. I KEYNOTE-407 indgik patienterne uafhængigt af PD-L1 ekspresion. I KEYNOTE-407 var det et præspecificeret inklusionskriterie, at der skulle foreligge en tumorbiopsi fra patienten med henblik på at foretage PD-L1 analyse (i alt 98% af de inkluderede patienter fik analyseret PD-L1 i KEYNOTE-407). PD-L1 analysen blev foretaget i et centralt laboratorium med PD-L1 IHC 22C3 pharmDx assay (Agilent) i formalin-fikserede tumor biopsier.

I KEYNOTE-407 var det co-primære endepunkt OS og PFS i ITT populationen, som blev vurderet ved centralt, uafhængigt radiologisk review ifølge 'Response Evaluation Criteria In Solid Tumors' (RECIST) version 1.1. KEYNOTE-407 var således designet til at dokumentere en forskel i behandlingseffekt for ITT populationen uafhængigt af PD-L1 TPS. I den kliniske studieprotokol for KEYNOTE-407 var der præspecificeret subgruppeanalyser af OS, PFS og ORR i specifikke PD-L1 TPS subgrupper ( $\geq 50\%$ ,  $\geq 1\%$  og  $< 50\%$ , samt  $< 1\%$ ) bestemt med nominale 95% konfidensintervaller (CI). Det bør understreges, at KEYNOTE-407 ikke var statistisk designet til at kunne vise en behandlingseffekt af pembrolizumab + kemoterapi vs. kemoterapi i PD-L1 subgrupper, men var designet til at vise en statistisk signifikant effekt målt på OS og PFS i ITT populationen.

KEYNOTE-407 var designet med en statistisk analyseplan bestående af tre interim analyser og en endelig dataanalyse jf. den kliniske studieprotokol. Interim analyse 2 var planlagt efter 332 events for progression eller død. Pr. 3. april 2018 var der rapporteret 349 events for progression eller død samt 205 patienter som var døde, hvorfor interim-analyse 2 kunne gennemføres baseret på en median follow-up på 7.8 måneder (range 0.1-19.1) [3]. Baseret på kun 7.8 måneders opfølgning, kunne KEYNOTE-407 studiet allerede dokumentere en statistisk signifikant effekt for pembrolizumab + kemoterapi for det primære endepunkt for OS og PFS sammenlignet med kemoterapi. Derfor udgør interim analyse 2 i KEYNOTE-407 datagrundlaget for denne ansøgning for pembrolizumab + kemoterapi. Samme datasæt er blevet vurderet af EMA ifm. EU godkendelsen af pembrolizumab + kemoterapi til 1L behandling af planocellulær NSCLC, da det er klinisk relevant at kunne give adgang til nye behandlingsmuligheder, når der er rapporteret en statistisk signifikant forbedret overlevelse sammenlignet med nuværende standardbehandling i et klinisk studie i fase 3.

#### **KEYNOTE-024 [4-6]:**

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-

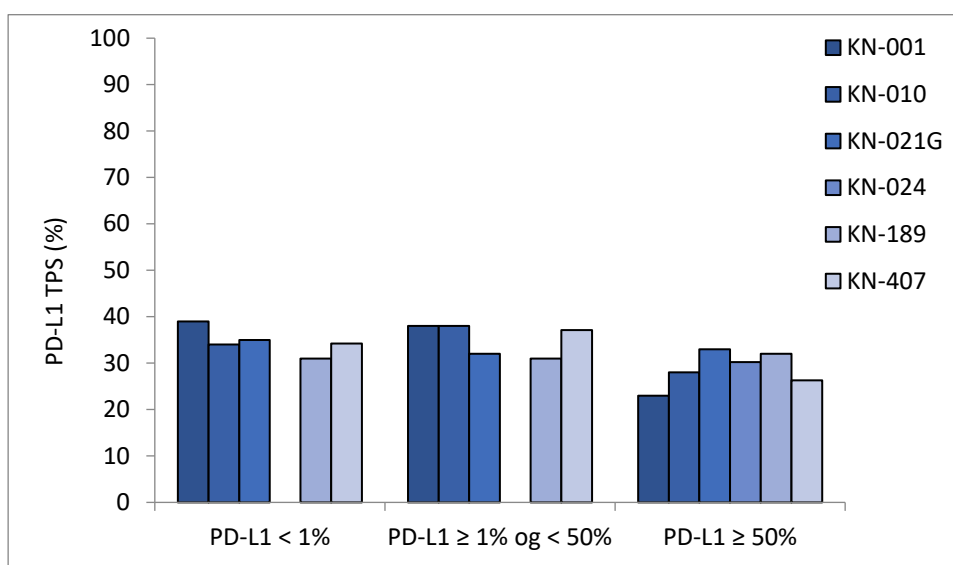
6 serier) som 1L behandling af ikke-planocellulær og planocellulær metastatisk NSCLC med PD-L1  $\geq$  50%. 154 patienter blev randomiseret til pembrolizumab gruppen og 151 patienter randomiseret til kemoterapi gruppen. Anvendelsen af kemoterapi i studiet var baseret på investigators valg, hvor der kunne vælges imellem: Carboplatin eller cisplatin + pemetrexed (kun ikke-planocellulær NSCLC), carboplatin eller cisplatin + gemcitabin, eller carboplatin + paclitaxel. Kemoterapi blev administreret dag 1 i 3-ugers serier i følgende dosis: Carboplatin AUC 5 eller 6, cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup>, pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup>, gemcitabin 1250 mg/m<sup>2</sup> (dag 1 og 8), og paclitaxel 200 mg/m<sup>2</sup>. 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.

Det primære endepunkt i KEYNOTE-024 var PFS vurderet ved centralt, uafhængigt radiologisk review ifølge RECIST version 1.1. Det sekundære endepunkt i KEYNOTE-024 var OS. 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 for både ikke-planocellulær og planocellulær histologi [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 kliniske retningslinie for pallierende behandling af ikke-småcellet lungekræft [7].

Den primære statistiske analyse fra KEYNOTE-024 blev publiceret i 2016 med en median follow-up tid på 11.2 måneder (range 6.3-19.7) [4]. Der er endvidere publiceret en opdateret analyse i 2019 med en median follow-up tid på 25.2 måneder (range 20.4-33.7) [5].

#### PD-L1 ekspresion i NSCLC:

I alle gennemførte KEYNOTE studier med pembrolizumab til behandling af metastatisk NSCLC, har man analyseret PD-L1 ekspresionen i tumorceller ved immunhistokemi med 22C3 klonen i tumor biopsier ved centralt review. Der ses en konsistens og ensartet fordeling af PD-L1 ekspresion på tværs af de tre subgrupper (PD-L1 <1%, PD-L1  $\geq$  1% og < 50%, og PD-L1  $\geq$  50%) og på tværs af studier, som vist nedenfor [3,4,8-11].



PD-L1 TPS ekspresion i randomiserede NSCLC studier med pembrolizumab. Ref.: KEYNOTE-001 [8], KEYNOTE-010 [9], KEYNOTE-021G [10], KEYNOTE-024 [4], KEYNOTE-189 [11], KEYNOTE-407 [3].

## 5 Kliniske spørgsmål

### 5.1 Hvad er den kliniske merværdi af pembrolizumab i kombination med kemoterapi til patienter med uhelbredelig NSCLC med 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 for subgruppen af patienter med PD-L1  $\geq$  50%. Pembrolizumab i kombination med kemoterapi i planocellulær NSCLC er undersøgt i KEYNOTE-407 [3], og pembrolizumab monoterapi er i dag standardbehandling til NSCLC med PD-L1  $\geq$  50% baseret på data fra KEYNOTE-024 [4,5].

KEYNOTE-407 [3]:

Patientpopulationen i KEYNOTE-407 er ensartet fordelt på tværs af de to behandlingsgrupper med hensyn til baseline karakteristika med undtagelse af, at andelen af patienter med ECOG performance score 1 er lidt højere i pembrolizumab + kemoterapi armen (73.7%) sammenlignet med kontrolarmen (68.0%). Dette skønnes dog ikke at have betydning for den rapporterede behandlingseffekt eller være til fordel for pembrolizumab + kemoterapi gruppen. I KEYNOTE-407 indgik patienter uafhængigt af PD-L1 ekspression, og der foreligger PD-L1 status på i alt 97.5% af patienterne i pembrolizumab + kemoterapi gruppen sammenlignet med 98.2% 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:

	PD-L1 $\geq$ 50%	PD-L1 $\geq$ 1% og < 50%	PD-L1 < 1%
<b>Pembrolizumab + kemoterapi (n=278)</b>	26.3%	37.1%	34.2%
<b>Kemoterapi (n=281)</b>	26.0%	37.0%	35.2%

KEYNOTE-024 [4]:

ITT populationen i KEYNOTE-024 inkluderede NSCLC patienter med ikke-planocellulær og planocellulær histologi med PD-L1  $\geq$  50%. I KEYNOTE-024 var de to behandlingsgrupper ensartet fordelt med hensyn til baseline karakteristika med undtagelse af en højere andel af ikke-rygere i kemoterapi gruppen 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-407 og KEYNOTE-024. Endvidere er Kaplan-Meier kurver for OS inkluderet efter hver tabel for ITT populationen samt PD-L1 subgrupper. Data for ITT er medtaget, da ITT var præspecificeret i de primære og sekundære endepunkter i studierne. Data i ITT fra KEYNOTE-407 danner endvidere baggrund for EMA's vurdering og godkendelse af

pembrolizumab i kombination med kemoterapi til 1L behandling af planocellulær metastatisk NSCLC hos voksne uafhængigt af PD-L1 status [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). Fagudvalget har tidligere accepteret, at disse effektmål rapporteres for ITT populationen, da PD-L1 ekspressionen ikke forventes at påvirke risikoen for bivirkninger eller livskvalitet jf. vurderingsrapporten for pembrolizumab + kemoterapi til 1L behandling af ikke-planocellulær NSCLC baseret på KEYNOTE-189 studiet. Dette er endvidere understøttet af data fra KEYNOTE-001, som indikerer at PD-L1 ekspressionen ikke har betydning for forekomsten af bivirkninger. Andelen af bivirkninger var ensartet fordelt for patienter med PD-L1 ekspression <1% vs. ≥1% opgjort for 97 pembrolizumab-behandlede NSCLC patienter i KEYNOTE-001 [12].

I Medicinrådets protokol ønskes vurderingen af klinisk merværdi baseret på så lang en tidshorison som muligt. For KEYNOTE-407 foreligger der data med en median follow-up tid på 7.8 måneder [3]. For KEYNOTE-024 foreligger der data fra den primære analyse med en median follow-up tid på 11.2 måneder [4]. Der er endvidere publiceret en opdateret analyse af OS i KEYNOTE-024 baseret på en median follow-up tid på 25.2 måneder [5].

### 5.1.3 Komparative analyser

Resultater samt metodebeskrivelse per PICO fremgår af tabel A4a. Der kan ikke foretages en indirekte statistisk komparativ analyse for klinisk spørgsmål 1 baseret på publicerede data fra KEYNOTE-407 vs. KEYNOTE-024, da patientpopulationerne ikke er sammenlignelige hvad angår histologi og fælles komparator. Der er i stedet foretaget en narrativ beskrivelse af data for subgruppen af patienter med PD-L1 ≥ 50% fra KEYNOTE-407 samt ITT populationen fra KEYNOTE-024 (samlet for ikke-planocellulær og planocellulær NSCLC).

#### 5.1.3a Overlevelse (tabel A4a) (kritisk effektmål):

Pembrolizumab + kemoterapi:

Der anvendes data for overlevelse for patienter med planocellulær histologi med PD-L1 ≥ 50% fra KEYNOTE-407 med en median follow-up tid på 7.8 måneder. I alt 73 patienter med PD-L1 ≥ 50% var randomiseret i pembrolizumab + kemoterapi gruppen og tilsvarende 73 patienter i kemoterapi gruppen [3].

Pembrolizumab monoterapi:

Der anvendes data for overlevelse for ITT populationen med PD-L1 ≥ 50% fra KEYNOTE-024. Der anvendes data med en median follow-up tid på 25.2 måneder [5].

#### **Resultat:**

I KEYNOTE-407 er den mediane overlevelse ikke nået endnu for pembrolizumab + kemoterapi [3]. I KEYNOTE-024 er den mediane overlevelse for pembrolizumab monoterapi for ITT populationen 30 måneder (95% CI, 18.3 måneder til NR) [5]. Der kan derfor ikke beskrives en forskel i absolut effekt for overlevelse mellem KEYNOTE-407 og KEYNOTE-024, da median OS ikke er nået for subgruppen af patienter med PD-L1 ≥ 50% i KEYNOTE-407. Derimod kan OS raten ved 12-måneder beskrives narrativt i hhv. KEYNOTE-407 og KEYNOTE-024. I KEYNOTE-407 er OS raten ved 12 måneder 63.4% for subgruppen af

patienter med PD-L1  $\geq$  50% i pembrolizumab + kemoterapi gruppen [3], og i KEYNOTE-024 er OS-raten ved 12 måneder 70.3% (95% CI, 62.3-76.9%) for pembrolizumab monoterapi i ITT populationen [5]. Dvs. der er en absolut forskel i OS-raten på 6.9% til fordel for pembrolizumab monoterapi.

For den relative forskel i overlevelse, er der i KEYNOTE-407 rapporteret et HR på 0.64 (95% CI, 0.37-1.10) for OS for subgruppen af patienter med PD-L1  $\geq$  50% [3]. Til sammenligning er der i KEYNOTE-024 rapporteret et HR på 0.63 (95% CI, 0.47-0.86) for OS i ITT populationen [5]. HR for OS har dermed overlappende konfidensintervaller i KEYNOTE-407 og KEYNOTE-024 for subgruppen af patienter med PD-L1  $\geq$  50%. Både KEYNOTE-407 og KEYNOTE-024 dokumenterer således en signifikant forbedret overlevelse af pembrolizumab + kemoterapi eller pembrolizumab monoterapi sammenlignet med platin-baseret kemoterapi.

#### 5.1.3b Behandlingsophør grundet bivirkninger (tabel A4a) (kritisk effektmål):

Behandlingsophør grundet bivirkninger er kun rapporteret for ITT populationen i hhv. KEYNOTE-407 [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-407 var den gennemsnitlige behandlingsvarighed  $6.3 \pm 4.1$  måneder i pembrolizumab + kemoterapi gruppen. I KEYNOTE-407 stoppede 13.3% af patienterne i pembrolizumab + kemoterapi gruppen samtlige behandlinger (pembrolizumab, carboplatin og paclitaxel/nab-paclitaxel) som følge af en bivirkning [3]. I KEYNOTE-024 var den mediane behandlingsvarighed 7.9 måneder (range 1 dag-28.8 måneder) [5]. I KEYNOTE-024 stoppede 13.6% af patienterne i pembrolizumab gruppen behandling som følge af en bivirkning [5]. Dvs. der er en absolut forskel i behandlingsophør grundet bivirkninger på 0.3% til fordel for pembrolizumab + kemoterapi.

#### 5.1.3c Progressionsfri overlevelse (PFS) (tabel A4a) (vigtigt effektmål):

Pembrolizumab + kemoterapi:

Der anvendes data for PFS for patienter med planocellulær histologi med PD-L1  $\geq$  50% fra KEYNOTE-407 med en median follow-up tid på 7.8 måneder. I alt 73 patienter med PD-L1  $\geq$  50% var randomiseret i pembrolizumab + kemoterapi gruppen og tilsvarende 73 patienter i kemoterapi gruppen [3].

Pembrolizumab monoterapi:

Der anvendes data for PFS for ITT populationen med PD-L1  $\geq$  50% fra KEYNOTE-024. Data for PFS er kun rapporteret i den primære analyse af KEYNOTE-024 med en median follow-up tid på 11.2 måneder [4].

##### **Resultat:**

I KEYNOTE-407 er den mediane PFS for pembrolizumab + kemoterapi 8.0 måneder (95% CI, 6.1-10.3) [3]. I KEYNOTE-024 er den mediane PFS for pembrolizumab monoterapi for ITT populationen 10.3 måneder (95% CI, 6.7 til NR) [4]. Dvs. der er en absolut forskel i den mediane PFS på 2.3 måneder til fordel for pembrolizumab monoterapi. I KEYNOTE-407 er PFS-raten ved 12-måneders 25% for pembrolizumab + kemoterapi (aflæst fra Kaplan-Meier kurve) [3] og tilsvarende i KEYNOTE-024 er PFS raten 48% for pembrolizumab monoterapi (aflæst fra Kaplan-Meier kurve) [4] med en absolut forskel på -23% til fordel for pembrolizumab monoterapi. For den relative forskel i PFS er der i KEYNOTE-407 rapporteret et HR på 0.37

(95% CI, 0.24-0.58) for PFS [3]. Til sammenligning er HR i KEYNOTE-024 0.50 (95% CI, 0.37-0.68) for PFS i ITT populationen [4].

De absolutte og relative effektmål fra KEYNOTE-407 og KEYNOTE-024 dokumenterer således en forbedret PFS af pembrolizumab + kemoterapi eller pembrolizumab monoterapi sammenlignet med platin-baseret kemoterapi.

#### 5.1.3d Uønskede hændelser grad 3-5 (tabel A4a) (vigtigt effektmål):

Uønskede hændelser grad 3-5 er kun rapporteret for ITT populationen i hhv. KEYNOTE-407 [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-407 oplevede 69.8% af patienterne i pembrolizumab + kemoterapi gruppen en grad 3-5 uønsket hændelse [3]. I KEYNOTE-024 oplevede 31.2% af patienterne i pembrolizumab gruppen en grad 3-5 uønsket hændelse [5] svarende til en absolut forskel på 38.6% til fordel for pembrolizumab monoterapi.

Forskellen i grad 3-5 uønskede hændelser afspejler, 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.

En liste over grad 3-5 uønskede hændelser i KEYNOTE-407 er inkluderet i appendix fra den kliniske studierapport [17]. De immun-relaterede bivirkninger der kan opstå under pembrolizumab kombinationsbehandling er velkendte og svarer til data fra tidligere pembrolizumab studier. Der er endvidere opbygget klinisk erfaring på de onkologiske afdelinger til at håndtere disse immun-relaterede bivirkninger.

Specifikt for grad 5 bivirkninger blev der i KEYNOTE-407 rapporteret 23 bivirkninger der førte til dødsfald hos patienter behandlet med pembrolizumab + kemoterapi [3]. Baseret på investigators vurdering var 10 af disse dødsfald forbundet med pembrolizumab + kemoterapi, hvoraf 2 af disse dødsfald blev vurderet til at skyldes carboplatin og/eller paclitaxel/nab-paclitaxel. For de resterende 8 grad 5 bivirkninger forbundet med pembrolizumab var årsagen vurderet til: Sepsis i 3 patienter, leversvigt i 1 patient, nekrotiserende fasciitis i 1 patient, pneumonitis i 1 patient, pulmonal blødning i 1 patient, samt respiratorisk svigt i 1 patient [3].

I KEYNOTE-024 er der rapporteret 2 grad 5 bivirkninger, hvoraf den ene patient døde pludseligt uden årsag og den anden patient døde af pneumonitis [5].

#### 5.1.3e Livskvalitet EORTC-QLQ-C30 (tabel A4a) (vigtigt effektmål):

Livskvalitet målt ved EORTC-QLQ-C30 er kun rapporteret for ITT populationen i hhv. KEYNOTE-407 [1] og KEYNOTE-024 [6], 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 18 (i KEYNOTE-407) [1] eller uge 15 (i KEYNOTE-024) [6] 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 af den statistiske analyse metode for livskvalitet målt ved EORTC-QLQ-C30 i tabel A4a.

### **Resultat:**

I KEYNOTE-407 foreligger der livskvalitet data for EORTC-QLQ-C30 målt som forskel i LS mean imellem behandlingsgrupperne i uge 18. I uge 18 havde 88% af patienterne i pembrolizumab + kemoterapi gruppen udfyldt spørgeskemaet sammenlignet med 87% i kemoterapi gruppen. I pembrolizumab + kemoterapi gruppen var EORTC-QLQ-C30 LS mean 4.28 vs. -0.57 i kemoterapi gruppen (en absolut forskel på 4.85 til fordel for pembrolizumab + kemoterapi gruppen) [1].

Der foreligger også livskvalitet data fra KEYNOTE-407 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 eller i kemoterapi gruppen (HR= 0.79, 95% CI 0.58-1.06, p=0.081) [1].

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 monoterapi) [6].

Både KEYNOTE-407 og KEYNOTE-024 viser en ændring i livskvalitet på ca. 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.

### 5.1.3f Objektiv responsrate (tabel A4a) (vigtigt effektmål):

I KEYNOTE-407 er ORR i subgruppen af patienter med PD-L1  $\geq$  50% rapporteret til 60.3% (95% CI, 48.1-71.5) i pembrolizumab + kemoterapi gruppen [3]. I KEYNOTE-024 er ORR for ITT populationen baseret på en median follow-up på 11.2 måneder. ORR er rapporteret til 44.8% (95% CI, 36.8-53.0) for pembrolizumab monoterapi [4]. Dette giver en absolut forskel i ORR på 15.5% til fordel for pembrolizumab + kemoterapi.

### Konklusion af de komparative analyser, klinisk spørgsmål 1:

På baggrund af de publicerede data fra KEYNOTE-407 og KEYNOTE-024 har vi foretaget en narrativ beskrivelse af data for patienter med PD-L1  $\geq$  50% under hensyntagen til, at patientpopulationerne i de to studier ikke er helt ensartede mht. histologi og fælles komparator. 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 planocellulær metastatisk NSCLC og PD-L1 ekspresion  $\geq$  50%. Både pembrolizumab + kemoterapi og pembrolizumab monoterapi viser en statistisk signifikant forbedret overlevelse i NSCLC med PD-L1  $\geq$  50% sammenlignet med platin-baseret kemoterapi.

## 5.2 Hvad er den kliniske merværdi af pembrolizumab i kombination med kemoterapi til patienter med uhelbredelig NSCLC med 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. MSD vurderer det relevant at anvende KEYNOTE-407 studiet til denne analyse fokuseret på subgruppen af patienter med PD-L1 ekspresion  $\geq 1\%$  og  $< 50\%$  for hhv. pembrolizumab + kemoterapi vs. kemoterapi gruppen:

KEYNOTE-407 [3]:

For pembrolizumab + kemoterapi anvendes data fra KEYNOTE-407. Patientpopulationen i KEYNOTE-407 er ensartet fordelt på tværs af de to behandlingsgrupper med hensyn til baseline karakteristika med undtagelse af, at andelen af patienter med ECOG performance score 1 er lidt højere i pembrolizumab + kemoterapi armen (73.7%) sammenlignet med kontrolarmen (68.0%). Dette skønnes dog ikke at have betydning for den rapporterede behandlingseffekt eller være til fordel for pembrolizumab + kemoterapi gruppen. I KEYNOTE-407 indgik patienter uafhængigt af PD-L1 ekspresion, og der foreligger PD-L1 status på i alt 97.5% af patienterne i pembrolizumab + kemoterapi gruppen sammenlignet med 98.2% 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:

	PD-L1 $\geq 50\%$	PD-L1 $\geq 1\%$ og $< 50\%$	PD-L1 $< 1\%$
<b>Pembrolizumab + kemoterapi (n=278)</b>	26.3%	37.1%	34.2%
<b>Kemoterapi (n=281)</b>	26.0%	37.0%	35.2%

### 5.2.2 Resultater per studie

Resultater per studie præsenteres i tabel A3a for KEYNOTE-407. Endvidere er Kaplan-Meier kurver for OS inkluderet efter tabellen for ITT populationen samt PD-L1 subgrupper.

Effektdata 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 til 1L behandling af planocellulær metastatisk NSCLC hos voksne uafhængigt af PD-L1 status [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). Fagudvalget har tidligere accepteret, at disse effektmål rapporteres for ITT populationen, da PD-L1 ekspresionen ikke forventes at påvirke risikoen for bivirkninger eller livskvalitet jf. vurderingsrapporten for pembrolizumab + kemoterapi til 1L behandling af ikke-planocellulær NSCLC

baseret på KEYNOTE-189 studiet. Dette er endvidere understøttet af data fra KEYNOTE-001, som indikerer at PD-L1 ekspressionen ikke har betydning for forekomsten af bivirkninger. Andelen af bivirkninger var ensartet fordelt for patienter med PD-L1 ekspression <1% vs. ≥1% opgjort for 97 pembrolizumab-behandlede NSCLC patienter i KEYNOTE-001 [12].

### 5.2.3 Komparative analyser

Resultater samt metodebeskrivelse per PICO fremgår af tabel A4b. De komparative analyser i klinisk spørgsmål 2 er en direkte statistisk komparativ analyse af pembrolizumab + kemoterapi vs. kemoterapi baseret på publicerede data fra KEYNOTE-407 for subgruppen af patienter med PD-L1 ≥ 1% og < 50%.

#### 5.2.3a Overlevelse (tabel A4b) (kritisk effektmål):

Til analysen af overlevelse for subgruppen af patienter med PD-L1 ≥ 1% og < 50% anvendes data fra KEYNOTE-407 med en median follow-up tid på 7.8 måneder. I alt 103 patienter med PD-L1 ≥ 1% og < 50% var randomiseret i pembrolizumab + kemoterapi gruppen og tilsvarende 104 patienter i kemoterapi gruppen [3].

#### **Resultat:**

Der findes en absolut forskel i den mediane overlevelse imellem pembrolizumab + kemoterapi og kemoterapi på 2.4 måneder til fordel for pembrolizumab + kemoterapi. Andelen af patienter i live ved 12-måneder var 65.9% i pembrolizumab + kemoterapi gruppen sammenlignet med 50.0% i kemoterapi gruppen svarende til en absolut forskel på 15.9% til fordel for pembrolizumab + kemoterapi gruppen. HR for overlevelse for pembrolizumab + kemoterapi vs. kemoterapi er 0.57 (95% CI, 0.36-0.90), hvilket er statistisk signifikant [3].

ESMO guidelines for Magnitude of Clinical Benefit Scale understøtter, at OS er den gyldne standard for onkologisk behandling af metastatisk NSCLC [13,14], hvorfor det er klinisk relevant, at der ses en signifikant forbedret overlevelse af pembrolizumab + kemoterapi sammenlignet med kemoterapi målt som 12-måneders OS samt HR for OS.

#### 5.2.3b Andre overvejelser – overkrydsning fra kemoterapi til efterfølgende immunterapi

##### Opgørelse af patienter som krydsede over fra kemoterapi til efterfølgende immunterapi i KEYNOTE-407:

Jf. Medicinrådets protokol under 'Andre overvejelser' har fagudvalget forespurgt en opgørelse for de patienter som krydsede over fra kemoterapi gruppen til efterfølgende immunterapi behandling. I KEYNOTE-407 fik 140 ud af 281 (49.8%) patienter i kemoterapi gruppen progression verificeret radiologisk, hvoraf 75 patienter krydsede over til pembrolizumab monoterapi. På tidspunktet for data-off med 7.8 måneders median follow-up var 52% af disse patienter fortsat i pembrolizumab behandling. Derudover modtog 14 patienter immunterapi (pembrolizumab, nivolumab eller atezolizumab) uden for studiet, dvs. i alt 89 patienter krydsede over i kemoterapi gruppen til efterfølgende immunterapi [3]. På trods af dette cross-over til efterfølgende immunterapi i kemoterapi gruppen, dokumenterer pembrolizumab + kemoterapi i KEYNOTE-407 en statistisk signifikant forlænget OS sammenlignet med kemoterapi, hvilket understreger den store behandlingseffekt af pembrolizumab + kemoterapi som 1L behandling af planocellulær NSCLC (samlet set døde 85 ud af 278 (30.6%) patienter i pembrolizumab + kemoterapi gruppen vs. 120 ud af 281 (42.7%) patienter i kemoterapi gruppen i KEYNOTE-407 ved 7.8 måneders median follow-up tid).

Blandt de 75 patienter som krydsede over fra kemoterapi til pembrolizumab monoterapi oplevede 27 patienter (36%) progression. Dette understøtter vigtigheden af at anvende den mest effektive behandlingsmulighed i 1L, da en del patienter ikke når at modtage 2L behandling, fordi deres almene tilstand er for dårlig til yderligere behandling efter 1L behandling eller sygdommen er meget progressiv.

#### Statistisk analyse af patienter som krydsede over fra kemoterapi til efterfølgende immunterapi behandling i KEYNOTE-407:

I appendix er beskrevet en statistisk analyse, der er foretaget med det formål at estimere OS behandlingseffekten, som ville være blevet observeret, hvis patienter i kemoterapi gruppen ikke havde krydset over til efterfølgende immunterapi (dvs. en justeret OS analyse ift. de 89 patienter, som krydsede over fra kemoterapi til efterfølgende immunterapi i kemoterapi gruppen). Denne statistiske analyse er baseret på samme datasæt (data cut-off 3. april 2018), som blev anvendt i den primære statistiske analyse i KEYNOTE-407, hvor HR for OS i ITT populationen var 0.64 (95% CI, 0.49-0.85) for pembrolizumab + kemoterapi sammenlignet med kemoterapi [3]. I den justerede OS analyse er HR for OS 0.55 (95% CI, 0.38-0.80). Dette HR estimerer OS behandlingseffekten, som ville være blevet observeret, hvis patienter i kemoterapi gruppen ikke havde krydset over til efterfølgende immunterapi. Dvs. dette justerede HR estimerer den sande behandlingseffekt af pembrolizumab + kemoterapi sammenlignet med kemoterapi uden overkrydsning. Med baggrund i den justerede OS analyse, er den sande behandlingseffekt i pembrolizumab + kemoterapi gruppen derved lidt højere, når der justeres for de overkrydsede patienter i kemoterapi gruppen, og dette medfører en forbedring i HR for OS på 0.09 (sammenlignet med HR på 0.64 i den primære analyse), og konfidensintervallerne for de to HRs er overlappende. Dette indikerer, at den største behandlingseffekt opnås ved 1L behandling med pembrolizumab + kemoterapi i planocellulær NSCLC sammenlignet med kemoterapi og efterfølgende immunterapi.

I pembrolizumab + kemoterapi gruppen fik 86 ud af 278 (30.9%) patienter progression verificeret radiologisk, hvoraf 44 patienter modtog efterfølgende behandling. De mest hyppigt anvendte behandlinger var gemcitabin (n=21), docetaxel (n=18), cisplatin (n=6), vinorelbine (n=5), og carboplatin (n=2). Dette viser, at forskellige kemoterapiregimer kan være relevante behandlingsalternativer for patienter som progredierer på pembrolizumab + kemoterapi behandling.

Data vedrørende overkrydsning fra kemoterapi til efterfølgende immunterapi er yderligere detaljeret i appendix.

#### 5.2.3c Behandlingsophør grundet bivirkninger (tabel A4b) (kritisk effektmål):

Behandlingsophør grundet bivirkninger er kun rapporteret for ITT populationen i KEYNOTE-407 [3], hvorfor der ikke kan rapporteres for dette effektmål separat for subgruppen af patienter med PD-L1  $\geq$  1% og  $<$  50%. Nedenfor er beskrevet data for ITT populationen.

#### **Resultat:**

I KEYNOTE-407 var den gennemsnitlige behandlingsvarighed  $6.3 \pm 4.1$  måneder i pembrolizumab + kemoterapi gruppen sammenlignet med  $4.7 \pm 3.5$  måneder i kemoterapi gruppen [3], hvorfor data for behandlingsophør er indsamlet over en længere behandlingsvarighed i pembrolizumab + kemoterapi gruppen vs. kemoterapi gruppen.

Medicinerådets protokol definerer ikke hvorvidt behandlingsophør grundet bivirkninger bør omfatte ophør af specifikke behandlinger eller ophør af samtlige behandlinger i studiet. MSD vurderer, at det er mest

klinisk relevant at anvende data for patienter som ophører med samtlige behandlinger grundet bivirkninger i studiet, da det vil afspejle komplet ophør af 1L behandling.

I KEYNOTE-407 stoppede 13.3% af patienterne i pembrolizumab + kemoterapi gruppen samtlige behandlinger som følge af en bivirkning (pembrolizumab, carboplatin og paclitaxel/nab-paclitaxel) sammenlignet med 6.4% i kemoterapi gruppen (placebo, carboplatin og paclitaxel/nab-paclitaxel). Dette resulterer i en absolut forskel på 6.9% til fordel for kemoterapi gruppen svarende til et risk ratio (RR) på 2.07 (95% CI, 1.21-3.55) for behandlingsophør grundet bivirkninger.

I KEYNOTE-407 er det klinisk relevant, at næsten dobbelt så mange patienter i pembrolizumab + kemoterapi gruppen er i fortsat behandling (121 ud af 278 (43.5%) patienter) sammenlignet med kemoterapi gruppen (72 ud af 280 (25.6%) patienter), hvorved en større andel af patienterne kan fastholdes i en effektiv 1L behandling med forlænget levetid [3]. Dette faktum at patienterne kan fastholdes i pembrolizumab + kemoterapi behandling i markant længere tid sammenlignet med kemoterapi alene indikerer derfor en væsentlig klinisk merværdi. Dette forhold bør tages i betragtning ved vurdering af data for behandlingsophør grundet bivirkninger for pembrolizumab + kemoterapi sammenholdt med den statistisk signifikant forlængede overlevelse, der kan opnås med pembrolizumab + kemoterapi behandling vs. kemoterapi alene.

At behandlingsophør grundet bivirkninger ikke afspejler den fulde merværdi, er endvidere understøttet af 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 af pembrolizumab kan resultere i langvarige behandlingsrespons. Bla. har en japansk opgørelse af 19 NSCLC patienter som stoppede anti-PD-1/L1 behandling grundet bivirkninger, dokumenteret en vedvarende PFS efter behandlingsophør grundet immun-relaterede bivirkninger [15]. Tilsvarende har man i en opgørelse af 19 patienter med renalcellecarcinom som stoppede anti-PD-1/L1 behandling grundet immun-relaterede bivirkninger, rapporteret en vedvarende behandlingseffekt med en median tid til progression efter behandlingsophør på 18.4 måneder (95% CI, 4.7-54.3) estimeret ved Kaplan-Meier [16]. På trods af risici for udvikling af immun-relaterede bivirkninger under pembrolizumab behandling, indikerer disse studier, at en andel af patienterne har vedvarende behandlingseffekt efter behandlingsophør.

Supplerende data om behandlingsophør grundet bivirkninger er yderligere detaljeret i appendix.

#### 5.2.3d Progressionsfri overlevelse (PFS) (tabel A4b) (vigtigt effektmål):

Til analysen af PFS for subgruppen af patienter med PD-L1  $\geq 1\%$  og  $< 50\%$  anvendes data fra KEYNOTE-407 med en median follow-up tid på 7.8 måneder. I alt 103 patienter med PD-L1  $\geq 1\%$  og  $< 50\%$  var randomiseret i pembrolizumab + kemoterapi gruppen og tilsvarende 104 patienter i kemoterapi gruppen [3].

#### Resultat:

Der findes en absolut forskel i den mediane PFS imellem pembrolizumab + kemoterapi vs. kemoterapi på 2.0 måneder til fordel for pembrolizumab + kemoterapi. PFS raten ved 12 måneder er 37% for pembrolizumab + kemoterapi (aflæst fra Kaplan-Meier kurve) og tilsvarende 10% for kemoterapi gruppen (aflæst fra Kaplan-Meier kurve) svarende til en absolut forskel på 27% til fordel for pembrolizumab + kemoterapi. HR imellem de to behandlingsgrupper er 0.56 (95% CI, 0.39-0.80), hvilket er statistisk signifikant [3].

Pembrolizumab's immunaktiverende virkningsmekanisme via hæmning af PD-1 på tumorcellerne kan resultere i langvarige responser i en andel af patienterne i modsætning til kemoterapi (varighed af respons i ITT populationen i KEYNOTE-407 var 7.7 måneder for pembrolizumab + kemoterapi (57.1% vedvarende respons) vs. 4.8 måneder for kemoterapi gruppen (41.7% vedvarende respons)) [3]. Dette betyder, at den mediane PFS kan underestimere den kliniske merværdi af pembrolizumab + kemoterapi, hvorfor landmark analyser i højere grad er repræsentative for den kliniske effekt af pembrolizumab + kemoterapi.

Pembrolizumab (og anden anti-PD-1/PD-L1 behandling) kan resultere i atypiske responsmønstre målt ved RECIST v 1.1 (feks. pseudoprogression og sene responser), 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 [13,14].

### 5.2.3e Uønskede hændelser grad 3-5 (tabel A4b) (vigtigt effektmål):

Uønskede hændelser ('adverse events of any cause') er kun rapporteret for ITT populationen i KEYNOTE-407 [3], hvorfor der ikke kan rapporteres for dette effektmål separat for subgruppen af patienter med PD-L1  $\geq 1\%$  og  $< 50\%$ . Nedenfor er beskrevet data for ITT populationen. Data er ligeledes inkluderet under klinisk spørgsmål 3.

#### **Resultat:**

I KEYNOTE-407 oplevede 69.8% af patienterne i pembrolizumab + kemoterapi gruppen en uønsket hændelse grad 3-5 sammenlignet med 68.2% i kemoterapi gruppen svarende til en absolut forskel på 1.6% til fordel for kemoterapi gruppen. RR imellem de to behandlingsgrupper er 1.02 (95% CI, 0.91-1.14), hvilket ikke er statistisk signifikant forskelligt imellem de to behandlingsgrupper [3].

Den gennemsnitlige behandlingsvarighed i pembrolizumab + kemoterapi gruppen var  $6.3 \pm 4.1$  måneder sammenlignet med  $4.7 \pm 3.5$  måneder i kemoterapi gruppen [3]. Det vil sige, at andelen af grad 3-5 uønskede hændelser er rapporteret over en længere behandlingsvarighed for pembrolizumab + kemoterapi sammenlignet med kemoterapi gruppen. Tages der højde for den længere behandlingsvarighed for pembrolizumab + kemoterapi vs. kemoterapi gruppen, var der dermed en lavere frekvens af grad 3-5 uønskede hændelser i pembrolizumab + kemoterapi gruppen sammenlignet med kemoterapi gruppen.

En liste over alle grad 3-5 uønskede hændelser ('adverse events of any cause') i KEYNOTE-407 er inkluderet i appendix fra den kliniske studierapport [17]. Uønskede hændelser der adskiller sig imellem behandlingsgrupperne er en højere frekvens af immun-relaterede bivirkninger for pembrolizumab + kemoterapi. Det er væsentligt at understrege, at det er få patienter som udviklede alvorlige immun-relaterede bivirkninger grad 3-5 (30 ud af 278 patienter (10.8%) i pembrolizumab + kemoterapi gruppen sammenlignet med 9 ud af 280 patienter (3.2%) i kemoterapi gruppen) [3]. Det er endvidere få af disse bivirkninger som førte til behandlingsophør. De opståede immun-relaterede bivirkninger i KEYNOTE-407 er velkendte og svarer til data fra tidligere pembrolizumab studier. Håndtering og behandling af immun-relaterede bivirkninger af pembrolizumab + kemoterapi vil svare til pembrolizumab monoterapi i klinisk praksis. Der er klinisk erfaring på de onkologiske afdelinger i forhold til at håndtere immun-relaterede bivirkninger baseret på over 2 års klinisk behandlingserfaring med pembrolizumab monoterapi.

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 immunterapi administreres i kombination med kemoterapi, hvilket giver en synergistisk øget behandlingseffekt i form af forlænget

overlevelse. I dansk klinisk praksis anvendes kemoterapi som standardbehandling med et acceptabelt niveau af toksicitet til 1L behandling af metastatisk NSCLC med PD-L1 < 50% [7]. I KEYNOTE-407 er det et klinisk relevant resultat, at pembrolizumab + kemoterapi ikke øger andelen af alvorlige uønskede hændelser grad 3-5 sammenlignet med kemoterapi alene. Den øget synergistiske behandlingseffekt af pembrolizumab + kemoterapi opnås således uden en øgning i grad 3-5 uønskede hændelser. 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 surrogatmarkør for behandlingseffekt af pembrolizumab (eller andre anti-PD-1/PD-L1 behandlinger) grundet den immun-aktiverende virkningsmekanisme [12,18,19]. Dette er bla. rapporteret i KEYNOTE-001 med 97 pembrolizumab-behandlede NSCLC patienter, hvor der var en statistisk sammenhæng mellem immun-relaterede bivirkninger (hos 39 ud af 97 patienter) og forbedret OS (HR for OS 0.75, 95% CI 0.56-0.99,  $p=0.043$  i en justeret Cox Proportional hazards regression model) [12]. I et fransk studie med 270 NSCLC patienter i anti-PD-1/L1 behandling, hvoraf 124 patienter (44%) udviklede en immun-relateret bivirkning, observerede man også en forbedret OS og PFS for subgruppen af patienter med en immun-relateret bivirkning vs. patienter uden en immun-relateret bivirkning (HR for OS 0.29 (95% CI, 0.18-0.46,  $p<0.001$ ); HR for PFS 0.42 (95% CI, 0.32-0.57;  $P < 0.001$ )) [18]. Tilsvarende har man i et italiensk studie med 195 patienter i anti-PD-1 behandling, hvoraf 85 patienter (43.6%) udviklede en immun-relateret bivirkning, rapporteret forbedret OS for patienter med en immun-relateret bivirkning (HR for OS 0.33 (95% CI 0.23-0.47),  $P < 0.0001$ ) [19]. Dette er yderligere detaljeret i appendix.

#### 5.2.3f Bivirkninger grad 5:

Specifikt for grad 5 bivirkninger blev der i KEYNOTE-407 rapporteret 23 bivirkninger der førte til dødsfald for pembrolizumab + kemoterapi [3]. Baseret på investigators vurdering var 10 af disse dødsfald forbundet med pembrolizumab + kemoterapi, hvoraf 2 af disse dødsfald blev vurderet til at skyldes carboplatin og paclitaxel/nab-paclitaxel. For de resterende 8 grad 5 bivirkninger forbundet med pembrolizumab var årsagen vurderet til: Sepsis i 3 patienter, leversvigt i 1 patient, nekrotiserende fasciitis i 1 patient, pneumonitis i 1 patient, pulmonal blødning i 1 patient, samt respiratorisk svigt i 1 patient.

Til sammenligning var der i kemoterapi gruppen rapporteret 18 grad 5 bivirkninger, hvoraf 6 af disse efter investigators vurdering var forbundet med kemoterapi. Årsag til dødsfaldene blev vurderet til: Septisk chok i 2 patienter, akut nyresvigt i 1 patient, multipel organsvigt i 1 patient, pneumoni i 1 patient, og pulmonal blødning i 1 patient [3]. Det bemærkes, at en del patienter dør i KEYNOTE-407 studiet af andre årsager end bivirkninger. Sandsynligvis betinget af at NSCLC er forbundet med stigende alder og andre komorbiditeter, der også kan være betydelige for morbiditeten.

#### 5.2.3g Kvalitativ gennemgang af bivirkninger:

Der er foretaget en kvalitativ gennemgang af bivirkninger ('adverse events of any cause') i KEYNOTE-407 jf. Medicinrådets protokol. De mest hyppige alvorlige bivirkninger (grad 3-5) i KEYNOTE-407 for pembrolizumab + kemoterapi vs. kemoterapi var anæmi (15.5% vs. 20.4%), neutropeni (22.7% vs. 24.6%), og trombocytopeni (6.8% vs 6.4%) [3]. Disse bivirkninger er typisk observeret i forbindelse med kemoterapi behandling, og forekomsten af disse er ensartet fordelt i de to behandlingsgrupper i KEYNOTE-407. Der er derfor fokuseret på en narrativ beskrivelse af de immun-relaterede bivirkninger, som kan være forbundet med pembrolizumab behandling. Nedenfor følger en beskrivelse af de enkelte typer af immun-relaterede bivirkninger rapporteret i KEYNOTE-407 i hhv. pembrolizumab + kemoterapi gruppen sammenlignet med

kemoterapi gruppen. Samlet set viser den kvalitative gennemgang, at det er få patienter som udvikler grad 3-5 immun-relaterede bivirkninger (30 ud af 278 patienter i pembrolizumab + kemoterapi gruppen svarende til 10.8%). Endvidere er det få af disse bivirkninger, som fører til behandlingsophør af pembrolizumab. Det er derfor vigtigt at få identificeret de immun-relaterede bivirkninger tidligt i forløbet, så bivirkningen kan håndteres, og patienterne kan fastholdes længst muligt i en effektiv 1L behandling med pembrolizumab + kemoterapi.

### **Pulmonale bivirkninger:**

I pembrolizumab + kemoterapi gruppen udviklede 18 (6.5%) ud af 278 patienter pneumonitis, hvoraf 3 var grad 1, 8 grad 2, 6 grad 3 og 1 grad 5 bivirkning. 4 af disse patienter havde tidligere modtaget thorakal radioterapi. Den mediane tid til udvikling af pneumonitis var 129 dage (range 29-374). 14 ud af 18 patienter blev behandlet med kortikosteroid, hvoraf 12 blev behandlet med høj-dosis kortikosteroid (>40 mg/dag prednison) i median 8 dage. På tidspunktet for data cut-off var pneumonitis håndteret i 12 ud af 18 patienter. 4 patienter stoppede pembrolizumab behandling som følge af pneumonitis. I kemoterapi gruppen udviklede 6 ud af 280 (2.1%) patienter pneumonitis, hvoraf 2 var grad 1 og 1 patient hver med hhv. grad 2, 3, 4 og 5 bivirkning. Den mediane tid til udvikling af pneumonitis var 82.5 dage (range 46-124). 4 ud af 6 patienter blev behandlet med kortikosteroid, hvoraf 2 patienter blev behandlet med høj-dosis kortikosteroid (>40 mg/dag prednison) i median 2 dage. På tidspunktet for data cut-off var pneumonitis håndteret hos 3 ud af 6 patienter. Samlet set blev pneumonitis behandlet og håndteret i størstedelen af patienterne. Forekomsten af pneumonitis grad 5 bivirkning i begge behandlingsgrupper understreger vigtigheden af at få identificeret pneumonitis så tidligt som muligt, så relevant behandling med kortikosteroid kan igangsættes.

### **Endokrine bivirkninger:**

Hypofysitis blev kun rapporteret hos 3 ud af 278 (1.1%) patienter i pembrolizumab + kemoterapi gruppen i hhv. grad 2, 3 og 4. Den mediane tid til udvikling af hypofysitis var 135 dage (range 108-260). Alle patienter blev behandlet med lav-dosis kortikosteroid (<40 mg/dag prednison) i median 3 dage, hvorefter hypofysitis blev håndteret hos samtlige patienter.

I pembrolizumab + kemoterapi gruppen udviklede 20 ud af 278 (7.2%) patienter hyperthyreose, hvoraf 12 var grad 1, 7 grad 2 og 1 grad 3 bivirkning. Den mediane tid til udvikling af hyperthyreose var 79.5 dage (range 20-359). 1 patient blev behandlet med høj-dosis kortikosteroid (>40 mg/dag prednison) i median 1 dag. 15 ud af 20 tilfælde af hyperthyreose var håndteret på tidspunktet for data cut-off. I kemoterapi gruppen udviklede 2 ud af 280 (0.7%) patienter hyperthyreose grad 1 med en median tid til udvikling på 130.5 dage (range 21-140). Begge tilfælde blev håndteret.

I pembrolizumab + kemoterapi gruppen udviklede 22 ud af 278 (7.9%) patienter hypothyreose, hvoraf 6 var grad 1, 15 grad 2 og 1 grad 3 bivirkning. Den mediane tid til udvikling af hypothyreose var 134.5 dage (range 25-250). Ingen patienter modtog steroid behandling, da hypothyreose ofte behandles med T4 substitutionsbehandling. På tidspunktet for data cut-off var 11 ud af 22 tilfælde af hypothyreose håndteret. Tilsvarende udviklede 5 ud af 280 (1.8%) patienter i kemoterapi gruppen hypothyreose med en median tid til udvikling på 44 dage (range 21-148). 3 ud af 5 tilfælde var håndteret ved data cut-off.

I pembrolizumab + kemoterapi gruppen udviklede 3 ud af 278 (1.1%) patienter thyroiditis, hvoraf 1 var grad 1, 1 grad 2 og 1 grad 3 bivirkning. Den mediane tid til udvikling af thyroiditis var 153 dage (range 20-188). 1 patient blev behandlet med 5 mg prednison i 17 dage, og samtlige tilfælde af thyroiditis blev håndteret.



Tilfældene af hyperthyreose, hypothyreose og thyroiditis var generelt milde og håndterbare i KEYNOTE-407. Det er væsentligt at monitorere patienterne biokemisk med relevante blodprøver for at identificere og behandle endokrine bivirkninger tidligt i forløbet.

#### **Gastrointestinale bivirkninger:**

I pembrolizumab + kemoterapi gruppen udviklede 7 ud af 278 (2.5%) patienter colitis, hvoraf 1 var grad 1, 4 grad 3 og 2 grad 4 bivirkning. Den mediane tid til udvikling af colitis var 88 dage (range 38-170). 6 ud af 7 patienter blev behandlet med kortikosteroid, hvoraf 5 blev behandlet med høj-dosis kortikosteroid (>40 mg/dag prednison) i median 2 dage. På tidspunktet for data cut-off var colitis håndteret i samtlige patienter. 3 patienter stoppede pembrolizumab behandling som følge af colitis. I kemoterapi gruppen udviklede 4 ud af 280 (1.4%) patienter colitis, hvoraf 1 var grad 2, 2 grad 3 og 1 grad 4 bivirkning. Den mediane tid til udvikling af colitis var 34.5 dage (range 10-70). 3 ud af 4 patienter blev behandlet med høj-dosis kortikosteroid (>40 mg/dag prednison) i median 3 dage. På tidspunktet for data cut-off var colitis håndteret i 2 af patienterne. I KEYNOTE-407 var det få patienter, som udviklede svær grad af colitis, og patienterne blev behandlet effektivt med igangsættelse af høj-dosis steroid behandling.

#### **Hepatologiske bivirkninger:**

Hepatitis blev kun rapporteret i pembrolizumab + kemoterapi gruppen hos 5 ud af 278 (1.8%) patienter, hvoraf 4 var grad 3 og 1 var grad 4 bivirkning. Den mediane tid til udvikling af hepatitis var 47 dage (range 18-50). Alle patienter blev behandlet med høj-dosis kortikosteroid (>40 mg/dag prednison) i median 13 dage, og hepatitis blev håndteret hos 4 ud af 5 patienter ved data cut-off. Samtlige patienter stoppede pembrolizumab som følge af hepatitis. Risikoen for udvikling af hepatitis var lav i KEYNOTE-407. Disse bivirkninger kan dog være alvorlige med risiko for behandlingsophør, hvorfor det er væsentligt at monitorere patienterne for udvikling af hepatitis under pembrolizumab behandling, så evt. kortikosteroid behandling kan igangsættes rettidigt.

#### **Renale bivirkninger:**

I pembrolizumab + kemoterapi gruppen udviklede 2 ud af 278 (0.7%) patienter grad 3 nefritis. Den mediane tid til udvikling af nefritis var 115.5 dage (range 42-189). Begge patienter blev behandlet med høj-dosis kortikosteroid (>40 mg/dag prednison) i median 9 dage og begge bivirkninger blev håndteret. 1 patient seponerede pembrolizumab behandling som følge af nefritis. I kemoterapi gruppen udviklede 2 ud af 280 (0.7%) patienter grad 3 nefritis. Den mediane tid til udvikling af nefritis var 20.5 dage (range 1-40). 1 patient blev behandlet med 160 mg prednison i 3 dage. Begge bivirkninger blev håndteret. Risikoen for udvikling af nefritis var lav i KEYNOTE-407, og renale bivirkninger kan behandles effektivt ved rettidig behandling med kortikosteroid.

#### **Dermatologiske bivirkninger ('severe skin reaction'):**

I pembrolizumab + kemoterapi gruppen udviklede 5 ud af 278 (1.8%) patienter en dermatologisk bivirkning med 2 grad 2 og 3 grad 3 bivirkninger. Den mediane tid til udvikling af en dermatologisk bivirkning var 12 dage (range 3-97). En patient modtog 100 mg prednison i 1 dag. Dermatologiske bivirkninger blev håndteret i 2 patienter ved data cut-off. I kemoterapi gruppen udviklede 1 ud af 280 (0.4%) patienter en grad 3 dermatologisk bivirkning som indtræf efter 30 dage, der blev håndteret. Risikoen for dermatologiske bivirkninger var lav i KEYNOTE-407. Ved moderate/svære tilfælde kan konference med dermatolog være relevant for at sikre optimal behandling.

### **Infusionsreaktioner:**

I pembrolizumab + kemoterapi gruppen udviklede 8 ud af 278 (2.9%) patienter en infusionsreaktion, hvoraf 1 var grad 1, 3 grad 2, 3 grad 3 og 1 grad 4 bivirkning. Den mediane tid til udvikling af en infusionsreaktion var 18 dage (range 1-26). 6 patienter blev behandlet med høj-dosis kortikosteroid (>40 mg/dag prednison) i median 1 dag. På tidspunktet for data cut-off var infusionsreaktionen håndteret hos 5 patienter. 1 patient stoppede pembrolizumab behandling som følge af en infusionsreaktion. I kemoterapi gruppen udviklede 6 ud af 280 (2.1%) patienter en infusionsreaktion, hvoraf 1 var grad 1, 4 grad 2 og 1 grad 4 bivirkning. Den mediane tid til udvikling af en infusionsreaktion var 21.5 dage (range 1-43.5). 3 patienter blev behandlet med høj-dosis kortikosteroid (>40 mg/dag prednison) i median 1 dag. Samtlige infusionsreaktioner blev håndteret. Samlet set var infusionsreaktionerne milde/moderate og førte sjældent til behandlingsophør. Infusionsreaktionerne forekom kun hos en lille andel af patienterne (2.9% i pembrolizumab + kemoterapi vs. 2.1% i kemoterapi gruppen) og kunne håndteres med hurtigt indsættende behandling med antihistamin kombineret med evt. kortikosteroid behandling.

Samlet set viser ovenstående kvalitative gennemgang, at størstedelen af de immun-relaterede bivirkninger er håndterbare, og kun de færreste og mest alvorlige tilfælde fører til behandlingsophør. Mere end 65% af patienterne fik håndteret bivirkningerne med effektiv behandling f.eks. i form af kortikosteroid. Ved længere tids follow-up i KEYNOTE-407 er det forventeligt, at bivirkningerne vil være håndteret i en højere andel af patienterne. Det er væsentligt at understrege vigtigheden af at få identificeret de immun-relaterede bivirkninger tidligt i forløbet, så relevant håndtering og behandling kan igangsættes. Dette reducerer risikoen for komplikationer og behandlingsophør af pembrolizumab. I KEYNOTE-407 ses der ikke en øgning i forekomsten af immun-relaterede bivirkninger, når pembrolizumab gives i kombination med kemoterapi, hvilket er klinisk relevant, da bivirkningshåndteringen af pembrolizumab + kemoterapi vil svare til pembrolizumab monoterapi i klinisk praksis. I Danmark er der klinisk erfaring med pembrolizumab monoterapi til behandling af 2L NSCLC siden september 2016 og 1L NSCLC siden februar 2017, hvorfor der er bred klinisk erfaring hos læger og sygeplejersker til at identificere og behandle immun-relaterede bivirkninger. Dette inkluderer også samarbejde med andre speciallæger ift. optimal håndtering af de alvorlige bivirkninger (bla. endokrinologer, gastroenterologer, hepatologer etc.).

### **5.2.3h Livskvalitet EORTC-QLQ-C30 (tabel A4b) (vigtigt effektmål):**

Livskvalitet målt ved EORTC-QLQ-C30 er kun rapporteret for ITT populationen i KEYNOTE-407 [1], hvorfor der ikke kan rapporteres for dette effektmål separat for subgruppen af patienter med PD-L1  $\geq$  1% og < 50%. Nedenfor er beskrevet data for ITT populationen.

I KEYNOTE-407 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 18 i KEYNOTE-407 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 af den statistiske analyse metode for livskvalitet målt ved EORTC-QLQ-C30 i tabel A4b.

### **Resultat:**

I KEYNOTE-407 foreligger der livskvalitet data for EORTC-QLQ-C30 målt som forskel i LS mean imellem behandlingsgrupperne i uge 18 for global health status. I uge 18 havde 88% af patienterne i pembrolizumab + kemoterapi gruppen udfyldt spørgeskemaet sammenlignet med 87% i kemoterapi gruppen. I pembrolizumab + kemoterapi gruppen var EORTC-QLQ-C30 LS mean 4.28 vs. -0.57 i kemoterapi gruppen

(en absolut forskel på 4.85 til fordel for pembrolizumab + kemoterapi gruppen med en nominal p-værdi på 0.0060) [1].

KEYNOTE-407 viser en ændring i livskvalitet på ca. 5 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-407 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 eller i kemoterapi gruppen (HR= 0.79, 95% CI, 0.58-1.06, p=0.081) [1].

I Medicinrådets protokol for vurdering af klinisk merværdi af pembrolizumab + kemoterapi er den mindste klinisk relevante forskel for livskvalitet defineret som en gennemsnitlig ændring over tid i EORTC-QLQ-C30 på  $\geq 10$  point svarende til en moderat ændring. Denne tærskelværdi er valideret på baggrund af et ældre studie fra 1998 med 246 brystcancer patienter og 80 patienter med småcellet lungekræft, som var i kemoterapi behandling [20]. Der findes ikke publicerede data ift. om disse tærskelværdier kan ekstrapoleres til andre kræftformer. For NSCLC patienter i kemoterapi behandling er der rapporteret data for livskvalitet baseret på 812 NSCLC patienter som modtog kemoterapi i randomiserede studier. Denne opgørelse viste en gennemsnitlig forbedring i global health status over tid baseret på EORTC-QCQ-L30 på 9.1 point (95% CI, 3.4-14.7) svarende til en lille ændring [21]. Dette indikerer, at en lille gennemsnitlig ændring på 5-10 point i EORTC-QCQ-L30 for global health status kunne være en klinisk relevant tærskelværdi for forbedring i livskvalitet for metastatiske patienter med NSCLC, som modtager systemisk 1L behandling.

### 5.2.3i Objektiv responsrate (tabel A4b) (vigtigt effektmål):

I KEYNOTE-407 var ORR i subgruppen af patienter med PD-L1  $\geq 1\%$  og  $< 50\%$  49.5% (95% CI, 39.5-59.5) i pembrolizumab + kemoterapi gruppen vs. 41.3% (95% CI, 31.8-51.4) i kemoterapi gruppen. Dette giver en absolut forskel i ORR på 8.2% til fordel for pembrolizumab + kemoterapi samt en RR imellem behandlingsgrupperne på 1.18 (95% CI, 0.88-1.59) [3].

### Konklusion af de komparative analyser, klinisk spørgsmål 2:

Baseret på gennemgang af de enkelte effektmål i ansøgningen, vurderer MSD at pembrolizumab i kombination med kemoterapi til 1L behandling af planocellulær NSCLC med PD-L1 ekspresion  $\geq 1\%$  og  $< 50\%$  giver en vigtig klinisk merværdi sammenlignet med platinbaseret kemoterapi.

Den samlede kategorisering er opsummeret i nedenstående tabel:

Effektmål	Vigtighed	Klinisk merværdi
Overlevelse	Kritisk	Vigtig
Behandlingsophør grundet bivirkninger	Kritisk	Negativ
Progressionsfri overlevelse	Vigtig	Stor
Uønskede hændelser grad 3-5	Vigtig	Ingen
Livskvalitet	Vigtig	Ingen
Objektiv responsrate	Vigtig	Ingen
<b>Samlet</b>		<b>Vigtig</b>

På det kritiske effektmål overlevelse indikerer både den absolutte forskel i effekt (forskell i 12-måneders OS på 15.9% for pembrolizumab + kemoterapi vs. kemoterapi) og den relative effekt (HR på 0.57 (95% CI, 0.36-0.90)), at der er en vigtig klinisk merværdi af pembrolizumab + kemoterapi.

Behandlingseffekten i pembrolizumab + kemoterapi gruppen er sandsynligvis lidt højere, når der tages højde for, at en andel af patienterne i kemoterapi gruppen krydser over til efterfølgende immunterapi behandling i studiet.

På effektmålet behandlingsophør grundet bivirkninger indikerer data en negativ klinisk merværdi af pembrolizumab + kemoterapi. Det bør understreges, at valg af effektmålet 'behandlingsophør grundet bivirkninger' i Medicinrådets protokol kan underestimere den kliniske merværdi af pembrolizumab + kemoterapi. Dette er underbygget af, at en markant højere andel af patienterne i pembrolizumab + kemoterapi gruppen kan fastholdes i behandling (43.5% i pembrolizumab + kemoterapi vs. 25.6% i kemoterapi gruppen). Dette forhold bør tages i betragtning ved vurdering af data for behandlingsophør grundet bivirkninger sammenholdt med, at pembrolizumab + kemoterapi giver en statistisk forlænget levetid sammenlignet med kemoterapi alene.

På effektmålet uønskede hændelser grad 3-5 er det væsentligt, at pembrolizumab + kemoterapi ikke øger andelen af alvorlige bivirkninger sammenlignet med kemoterapi alene. De immun-relaterede bivirkninger i KEYNOTE-407 er velkendte og svarer til data fra tidligere pembrolizumab studier. Håndtering og behandling af immun-relaterede bivirkninger af pembrolizumab + kemoterapi vil svare til pembrolizumab monoterapi i klinisk praksis, og i Danmark er der over 2 års klinisk erfaring på de onkologiske afdelinger med pembrolizumab monoterapi til behandling af NSCLC.

Samlet set vurderes det, at der er et fordelagtigt forhold mellem effekt og bivirkninger af pembrolizumab + kemoterapi som 1L behandling af metastatisk planocellulær NSCLC med PD-L1 ekspression på  $\geq 1\%$  og  $< 50\%$ , og der bør især lægges vægt på den signifikant forbedrede overlevelse af pembrolizumab + kemoterapi, som er relevant for at kunne give den mest effektive 1L behandlingsstrategi af metastatisk NSCLC.

## 5.3 Hvad er den kliniske merværdi af pembrolizumab i kombination med kemoterapi til patienter med uhelbredelig NSCLC med 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. MSD vurderer det relevant at anvende KEYNOTE-407 studiet til denne analyse fokuseret på subgruppen af patienter med PD-L1 ekspresion på < 1% for hhv. pembrolizumab + kemoterapi vs. kemoterapi:

KEYNOTE-407 [3]:

For pembrolizumab + kemoterapi anvendes data fra KEYNOTE-407. Patientpopulationen i KEYNOTE-407 er ensartet fordelt på tværs af de to behandlingsgrupper med hensyn til baseline karakteristika med undtagelse af, at andelen af patienter med ECOG performance score 1 er lidt højere i pembrolizumab + kemoterapi armen (73.7%) sammenlignet med kontrolarmen (68.0%). Dette skønnes dog ikke at have betydning for den rapporterede behandlingseffekt eller være til fordel for pembrolizumab + kemoterapi gruppen. I KEYNOTE-407 indgik patienter uafhængigt af PD-L1 ekspresion, og der foreligger PD-L1 status på i alt 97.5% af patienterne i pembrolizumab + kemoterapi gruppen sammenlignet med 98.2% 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:

	PD-L1 ≥ 50%	PD-L1 ≥ 1% og < 50%	PD-L1 < 1%
<b>Pembrolizumab + kemoterapi (n=278)</b>	26.3%	37.1%	34.2%
<b>Kemoterapi (n=281)</b>	26.0%	37.0%	35.2%

### 5.3.2 Resultater per studie

Resultater per studie præsenteres i tabel A3a for KEYNOTE-407. 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 til 1L behandling af planocellulær metastatisk NSCLC hos voksne uafhængigt af PD-L1 status [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). Fagudvalget har tidligere accepteret, at disse effektmål rapporteres for ITT populationen, da PD-L1 ekspresionen ikke forventes at påvirke risikoen for bivirkninger eller livskvalitet jf. vurderingsrapporten for pembrolizumab + kemoterapi til 1L behandling af ikke-planocellulær NSCLC baseret på KEYNOTE-189 studiet. Dette er endvidere understøttet af data fra KEYNOTE-001, som indikerer

at PD-L1 ekspresjonen ikke har betydning for forekomsten af bivirkninger. Andelen af bivirkninger var ensartet fordelt for patienter med PD-L1 ekspresjon  $<1\%$  vs.  $\geq 1\%$  opgjort for 97 pembrolizumab-behandlede NSCLC patienter i KEYNOTE-001 [12].

### 5.3.3 Komparative analyser

Resultater samt metodebeskrivelse per PICO fremgår af tabel A4c. De komparative analyser i klinisk spørgsmål 3 er en direkte statistisk komparativ analyse af pembrolizumab + kemoterapi vs. kemoterapi baseret på publicerede data fra KEYNOTE-407 for subgruppen af patienter med PD-L1  $< 1\%$ .

#### 5.3.3a Overlevelse (tabel A4c) (kritisk effektmål):

Til analysen af overlevelse for subgruppen af patienter med PD-L1  $< 1\%$  anvendes data fra KEYNOTE-407 med en median follow-up tid på 7.8 måneder. I alt 95 patienter med PD-L1  $< 1\%$  var randomiseret i pembrolizumab + kemoterapi gruppen og tilsvarende 99 patienter i kemoterapi gruppen [3].

#### Resultat:

Der findes en absolut forskel i den mediane overlevelse imellem pembrolizumab + kemoterapi og kemoterapi på 5.7 måneder til fordel for pembrolizumab + kemoterapi. Andelen af patienter i live ved 12-måneder var 64.2% i pembrolizumab + kemoterapi gruppen sammenlignet med 43.3% i kemoterapi gruppen svarende til en absolut forskel på 20.9% til fordel for pembrolizumab + kemoterapi gruppen). HR for overlevelse for pembrolizumab + kemoterapi vs. kemoterapi er 0.61 (95% CI 0.38-0.98), hvilket er statistisk signifikant [3].

ESMO guidelines for Magnitude of Clinical Benefit Scale understøtter, at OS er den gyldne standard for onkologisk behandling af metastatisk NSCLC [13-14], hvorfor det er klinisk relevant at der ses en betydeligt forbedret overlevelse af pembrolizumab + kemoterapi i form af median OS, 12-måneders OS samt statistisk signifikant HR.

#### 5.3.3b Andre overvejelser – overkrydsning fra kemoterapi til efterfølgende immunterapi

##### Opgørelse af patienter som krydsede over fra kemoterapi til efterfølgende immunterapi i KEYNOTE-407:

Jf. Medicinrådets protokol under 'Andre overvejelser' har fagudvalget forespurgt en opgørelse for de patienter som krydsede over fra kemoterapi gruppen til efterfølgende immunterapi behandling. I KEYNOTE-407 fik 140 ud af 281 (49.8%) patienter i kemoterapi gruppen progression verificeret radiologisk, hvoraf 75 patienter krydsede over til pembrolizumab monoterapi. På tidspunktet for data-off med 7.8 måneders follow-up var 52% af disse patienter fortsat i pembrolizumab behandling. Derudover modtog 14 patienter immunterapi (pembrolizumab, nivolumab eller atezolizumab) uden for studiet, dvs. i alt 89 patienter krydsede over i kemoterapi gruppen til efterfølgende immunterapi [3]. På trods af dette cross-over til efterfølgende immunterapi i kemoterapi gruppen, dokumenterer pembrolizumab + kemoterapi i KEYNOTE-407 en statistisk signifikant forlænget OS sammenlignet med kemoterapi, hvilket understreger den store behandlingseffekt af pembrolizumab + kemoterapi som 1L behandling af planocellulær NSCLC (samlet set døde 85 ud af 278 (30.6%) patienter i pembrolizumab + kemoterapi gruppen vs. 120 ud af 281 (42.7%) patienter i kemoterapi gruppen).

Blandt de 75 patienter som krydsede over fra kemoterapi til pembrolizumab monoterapi oplevede 27 patienter (36%) progression. Dette understøtter vigtigheden af at anvende den mest effektive

behandlingsmulighed i 1L, da en del patienter ikke når at modtage 2L behandling, fordi deres almene tilstand er for dårlig til yderligere behandling efter 1L behandling eller sygdommen er meget progressiv.

#### Statistisk analyse af patienter som krydsede over fra kemoterapi til efterfølgende immunterapi behandling i KEYNOTE-407:

I appendix er beskrevet en statistisk analyse, der er foretaget med det formål at estimere OS behandlingseffekten, som ville være blevet observeret, hvis patienter i kemoterapi gruppen ikke havde krydset over til efterfølgende immunterapi (dvs. en justeret OS analyse ift. de 89 patienter, som krydsede over fra kemoterapi til efterfølgende immunterapi i kemoterapi gruppen). Denne statistiske analyse er baseret på samme datasæt (data cut-off 3. april 2018), som blev anvendt i den primære statistiske analyse i KEYNOTE-407, hvor HR for OS i ITT populationen var 0.64 (95% CI, 0.49-0.85) for pembrolizumab + kemoterapi sammenlignet med kemoterapi [3]. I den justerede OS analyse er HR for OS 0.55 (95% CI, 0.38-0.80). Dette HR estimerer OS behandlingseffekten, som ville være blevet observeret, hvis patienter i kemoterapi gruppen ikke havde krydset over til efterfølgende immunterapi. Dvs. dette justerede HR estimerer den sande behandlingseffekt af pembrolizumab + kemoterapi sammenlignet med kemoterapi uden overkrydsning. Med baggrund i den justerede OS analyse, er den sande behandlingseffekt i pembrolizumab + kemoterapi gruppen derved lidt højere, når der justeres for de overkrydsede patienter i kemoterapi gruppen, og dette medfører en forbedring i HR for OS på 0.09 (sammenlignet med HR på 0.64 i den primære analyse), og konfidensintervallerne for de to HRs er overlappende. Dette indikerer, at den største behandlingseffekt opnås ved 1L behandling med pembrolizumab + kemoterapi i planocellulær NSCLC sammenlignet med kemoterapi og efterfølgende immunterapi.

I pembrolizumab + kemoterapi gruppen fik 86 ud af 278 (30.9%) patienter progression verificeret radiologisk, hvoraf 44 patienter modtog efterfølgende behandling. De mest hyppigt anvendte behandlinger var gemcitabin (n=21), docetaxel (n=18), cisplatin (n=6), vinorelbine (n=5), og carboplatin (n=2). Dette viser, at forskellige kemoterapiregimer kan være relevante behandlingsalternativer for patienter som progredierer på pembrolizumab + kemoterapi behandling.

Data vedrørende overkrydsning fra kemoterapi til efterfølgende immunterapi er yderligere detaljeret i appendix.

#### 5.3.3c Behandlingsophør grundet bivirkninger (tabel A4c):

Behandlingsophør grundet bivirkninger er kun rapporteret for ITT populationen i KEYNOTE-407 [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-407 var den gennemsnitlige behandlingsvarighed  $6.3 \pm 4.1$  måneder i pembrolizumab + kemoterapi gruppen sammenlignet med  $4.7 \pm 3.5$  måneder i kemoterapi gruppen [3], hvorfor data for behandlingsophør er indsamlet over en længere behandlingsvarighed i pembrolizumab + kemoterapi gruppen vs. kemoterapi gruppen.

Medicinerådets protokol definerer ikke hvorvidt behandlingsophør grundet bivirkninger bør omfatte ophør af specifikke behandlinger eller ophør af samtlige behandlinger i studiet. MSD vurderer, at det er mest klinisk relevant at anvende data for patienter som ophører med samtlige behandlinger grundet bivirkninger i studiet, da det vil afspejle komplet ophør af 1L behandling.

I KEYNOTE-407 stoppede 13.3% af patienterne i pembrolizumab + kemoterapi gruppen samtlige behandlinger som følge af en bivirkning (pembrolizumab, carboplatin og paclitaxel/nab-paclitaxel) sammenlignet med 6.4% i kemoterapi gruppen (placebo, carboplatin og paclitaxel/nab-paclitaxel). Dette resulterer i en absolut forskel på 6.9% til fordel for kemoterapi gruppen svarende til et risk ratio (RR) på 2.07 (95% CI, 1.21-3.55) for behandlingsophør grundet bivirkninger.

I KEYNOTE-407 er det klinisk relevant, at næsten dobbelt så mange patienter i pembrolizumab + kemoterapi gruppen er i fortsat behandling (121 ud af 278 (43.5%) patienter) sammenlignet med kemoterapi gruppen (72 ud af 280 (25.6%) patienter), hvorved en større andel af patienterne kan fastholdes i en effektiv 1L behandling med forlænget levetid [3]. Dette faktum at patienterne kan fastholdes i pembrolizumab + kemoterapi behandling i markant længere tid sammenlignet med kemoterapi alene indikerer derfor en væsentlig klinisk merværdi. Dette forhold bør tages i betragtning ved vurdering af data for behandlingsophør grundet bivirkninger for pembrolizumab + kemoterapi sammenholdt med den statistisk signifikant forlængede overlevelse, der kan opnås med pembrolizumab + kemoterapi behandling vs. kemoterapi alene.

At behandlingsophør grundet bivirkninger ikke afspejler den fulde merværdi, er endvidere understøttet af 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 af pembrolizumab kan resultere i langvarige behandlingsrespons. Bla. har en japansk opgørelse af 19 NSCLC patienter som stoppede anti-PD-1/L1 behandling grundet bivirkninger, dokumenteret en vedvarende PFS efter behandlingsophør grundet immun-relaterede bivirkninger [15]. Tilsvarende har man i en opgørelse af 19 patienter med renalcellecarcinom som stoppede anti-PD-1/L1 behandling grundet immun-relaterede bivirkninger, rapporteret en vedvarende behandlingseffekt med en median tid til progression efter behandlingsophør på 18.4 måneder (95% CI, 4.7-54.3) estimeret ved Kaplan-Meier [16]. På trods af risici for udvikling af immun-relaterede bivirkninger under pembrolizumab behandling, indikerer disse studier, at en andel af patienterne har vedvarende behandlingseffekt efter behandlingsophør.

Supplerende data om behandlingsophør grundet bivirkninger er yderligere detaljeret i appendix.

#### 5.3.3d Progressionsfri overlevelse (PFS) (tabel A4c) (vigtigt effektmål):

Til analysen af PFS for subgruppen af patienter med PD-L1 < 1% anvendes data fra KEYNOTE-407 med en median follow-up tid på 7.8 måneder. I alt 95 patienter med PD-L1 < 1% var randomiseret i pembrolizumab + kemoterapi gruppen og tilsvarende 99 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. PFS raten ved 12 måneder er 25% for pembrolizumab + kemoterapi (aflæst fra Kaplan-Meier kurve) og tilsvarende 18% for kemoterapi gruppen (aflæst fra Kaplan-Meier kurve) svarende til en absolut forskel på 7% til fordel for pembrolizumab + kemoterapi. HR imellem de to grupper er 0.68 (95% CI, 0.47-0.98), hvilket er statistisk signifikant [3].

Pembrolizumab's immunaktiverende virkningsmekanisme via hæmning af PD-1 på tumorcellerne kan resultere i langvarige respons i en andel af patienterne i modsætning til kemoterapi (varighed af respons i ITT populationen i KEYNOTE-407 var 7.7 måneder for pembrolizumab + kemoterapi (57.1% vedvarende respons) vs. 4.8 måneder for kemoterapi gruppen (41.7% vedvarende respons)). Dette betyder, at den



mediane PFS kan underestimere den kliniske merværdi af pembrolizumab + kemoterapi, hvorfor landmark analyser i højere grad er repræsentative for den kliniske effekt af pembrolizumab + kemoterapi.

Pembrolizumab (og anden anti-PD-1/PD-L1 behandling) kan resultere i atypiske responsmønstre målt ved RECIST v 1.1 (feks. pseudoprogression og sene responser), 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 [13,14].

### 5.3.3e Uønskede hændelser grad 3-5 (tabel A4c) (vigtigt effektmål):

Uønskede hændelser ('adverse events of any cause') er kun rapporteret for ITT populationen i KEYNOTE-407 [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-407 oplevede 69.8% af patienterne i pembrolizumab + kemoterapi gruppen en uønsket hændelse grad 3-5 sammenlignet med 68.2% i kemoterapi gruppen svarende til en absolut forskel på 1.6% til fordel for kemoterapi gruppen. RR imellem de to behandlingsgrupper er 1.02 (95% CI, 0.91-1.14), hvilket ikke er statistisk signifikant forskelligt imellem de to behandlingsgrupper [3].

Den gennemsnitlige behandlingsvarighed i pembrolizumab + kemoterapi gruppen var  $6.3 \pm 4.1$  måneder sammenlignet med  $4.7 \pm 3.5$  måneder i kemoterapi gruppen [3]. Det vil sige, at andelen af grad 3-5 uønskede hændelser er rapporteret over en længere behandlingsvarighed for pembrolizumab + kemoterapi sammenlignet med kemoterapi gruppen. Tages der højde for den længere behandlingsvarighed for pembrolizumab + kemoterapi vs. kemoterapi gruppen, var der dermed en lavere frekvens af grad 3-5 uønskede hændelser i pembrolizumab + kemoterapi gruppen sammenlignet med kemoterapi gruppen.

En liste over alle grad 3-5 uønskede hændelser ('adverse events of any cause') i KEYNOTE-407 er inkluderet i appendix fra den kliniske studierapport [17]. Uønskede hændelser der adskiller sig imellem behandlingsgrupperne er en højere frekvens af immun-relaterede bivirkninger for pembrolizumab + kemoterapi. Det er væsentligt at understrege, at det er få patienter som udviklede alvorlige immun-relaterede bivirkninger grad 3-5 (30 ud af 278 patienter (10.8%) i pembrolizumab + kemoterapi gruppen sammenlignet med 9 ud af 280 patienter (3.2%) i kemoterapi gruppen) [3]. Det er endvidere få af disse bivirkninger som førte til behandlingsophør. De opståede immun-relaterede bivirkninger i KEYNOTE-407 er velkendte og svarer til data fra tidligere pembrolizumab studier. Håndtering og behandling af immun-relaterede bivirkninger af pembrolizumab + kemoterapi vil svare til pembrolizumab monoterapi i klinisk praksis. Der er klinisk erfaring på de onkologiske afdelinger i forhold til at håndtere immun-relaterede bivirkninger baseret på over 2 års klinisk behandlingserfaring med pembrolizumab monoterapi.

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 immunterapi administreres i kombination med kemoterapi, hvilket giver en synergistisk øget behandlingseffekt i form af forlænget overlevelse. I dansk klinisk praksis anvendes kemoterapi som standardbehandling med et acceptabelt niveau af toksicitet til 1L behandling af metastatisk NSCLC med PD-L1 < 50% [7]. I KEYNOTE-407 er det et klinisk relevant resultat, at pembrolizumab + kemoterapi ikke øger andelen af alvorlige uønskede hændelser grad 3-5 sammenlignet med kemoterapi alene. Den øget synergistiske behandlingseffekt af pembrolizumab + kemoterapi opnås således uden en øgning i grad 3-5 uønskede hændelser. 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 surrogatmarkør for behandlingseffekt af pembrolizumab (eller andre anti-PD-1/PD-L1 behandlinger) grundet den immun-aktiverende virkningsmekanisme [12,17,18]. Dette er bla. rapporteret i KEYNOTE-001 med 97 pembrolizumab-behandlede NSCLC patienter, hvor der var en statistisk sammenhæng mellem immun-relaterede bivirkninger (hos 39 ud af 97 patienter) og forbedret OS (HR for OS 0.75, 95% CI 0.56-0.99,  $p=0.043$  i en justeret Cox Proportional hazards regression model) [12]. I et fransk studie med 270 NSCLC patienter i anti-PD-1/L1 behandling, hvoraf 124 patienter (44%) udviklede en immun-relateret bivirkning, observerede man også en forbedret OS og PFS for subgruppen af patienter med en immun-relateret bivirkning vs. patienter uden en immun-relateret bivirkning (HR for OS 0.29 (95% CI, 0.18-0.46,  $p<0.001$ ); HR for PFS 0.42 (95% CI, 0.32-0.57;  $P < 0.001$ )) [18]. Tilsvarende har man i et italiensk studie med 195 patienter i anti-PD-1 behandling, hvoraf 85 patienter (43.6%) udviklede en immun-relateret bivirkning, rapporteret forbedret OS for patienter med en immun-relateret bivirkning (HR for OS 0.33 (95% CI 0.23-0.47),  $P < 0.0001$ ) [19]. Dette er yderligere detaljeret i appendix.

### 5.3.3f Bivirkninger grad 5:

Specifikt for grad 5 bivirkninger blev der i KEYNOTE-407 rapporteret 23 bivirkninger der førte til dødsfald for pembrolizumab + kemoterapi [3]. Baseret på investigators vurdering var 10 af disse dødsfald forbundet med pembrolizumab + kemoterapi, hvoraf 2 af disse dødsfald blev vurderet til at skyldes carboplatin og paclitaxel/nab-paclitaxel. For de resterende 8 grad 5 bivirkninger forbundet med pembrolizumab var årsagen vurderet til: Sepsis i 3 patienter, leversvigt i 1 patient, nekrotiserende fasciitis i 1 patient, pneumonitis i 1 patient, pulmonal blødning i 1 patient, samt respiratorisk svigt i 1 patient. Til sammenligning var der i kemoterapi gruppen rapporteret 18 grad 5 bivirkninger, hvoraf 6 af disse efter investigators vurdering var forbundet med kemoterapi. Årsag til dødsfaldene blev vurderet til: Septisk chok i 2 patienter, akut nyresvigt i 1 patient, multipel organsvigt i 1 patient, pneumoni i 1 patient, og pulmonal blødning i 1 patient [3]. Det bemærkes, at en del patienter dør i studiet af andre årsager end bivirkninger. Sandsynligvis betinget af at NSCLC er forbundet med stigende alder og andre komorbiditeter, der også kan være betydelige for morbiditeten.

### 5.3.3g Kvalitativ gennemgang af bivirkninger:

Der er foretaget en kvalitativ gennemgang af bivirkninger ('adverse events of any cause') i KEYNOTE-407 jf. Medicinrådets protokol. De mest hyppige alvorlige bivirkninger (grad 3-5) i KEYNOTE-407 for pembrolizumab + kemoterapi vs. kemoterapi var anæmi (15.5% vs. 20.4%), neutropeni (22.7% vs. 24.6%), og trombocytopeni (6.8% vs 6.4%) [3]. Disse bivirkninger er typisk observeret i forbindelse med kemoterapi behandling, og forekomsten af disse er ensartet fordelt i de to behandlingsgrupper i KEYNOTE-407. Der er derfor fokuseret på en narrativ beskrivelse af de immun-relaterede bivirkninger, som kan være forbundet med pembrolizumab behandling. Nedenfor følger en beskrivelse af de enkelte typer af immun-relaterede bivirkninger rapporteret i KEYNOTE-407 i hhv. pembrolizumab + kemoterapi gruppen sammenlignet med kemoterapi gruppen. Samlet set viser den kvalitative gennemgang, at det er få patienter som udvikler grad 3-5 immun-relaterede bivirkninger (30 ud af 278 patienter i pembrolizumab + kemoterapi gruppen svarende til 10.8%). Endvidere er det få af disse bivirkninger, som fører til behandlingsophør af pembrolizumab. Det er derfor vigtigt at få identificeret de immun-relaterede bivirkninger tidligt i forløbet, så bivirkningen kan håndteres, og patienterne kan fastholdes længst muligt i en effektiv 1L behandling med pembrolizumab + kemoterapi.

### **Pulmonale bivirkninger:**

I pembrolizumab + kemoterapi gruppen udviklede 18 (6.5%) ud af 278 patienter pneumonitis, hvoraf 3 var grad 1, 8 grad 2, 6 grad 3 og 1 grad 5 bivirkning. 4 af disse patienter havde tidligere modtaget thorakal radioterapi. Den mediane tid til udvikling af pneumonitis var 129 dage (range 29-374). 14 ud af 18 patienter blev behandlet med kortikosteroid, hvoraf 12 blev behandlet med høj-dosis kortikosteroid (>40 mg/dag prednison) i median 8 dage. På tidspunktet for data cut-off var pneumonitis håndteret i 12 ud af 18 patienter. 4 patienter stoppede pembrolizumab behandling som følge af pneumonitis. I kemoterapi gruppen udviklede 6 ud af 280 (2.1%) patienter pneumonitis, hvoraf 2 var grad 1 og 1 patient hver med hhv. grad 2, 3, 4 og 5 bivirkning. Den mediane tid til udvikling af pneumonitis var 82.5 dage (range 46-124). 4 ud af 6 patienter blev behandlet med kortikosteroid, hvoraf 2 patienter blev behandlet med høj-dosis kortikosteroid (>40 mg/dag prednison) i median 2 dage. På tidspunktet for data cut-off var pneumonitis håndteret hos 3 ud af 6 patienter. Samlet set blev pneumonitis behandlet og håndteret i størstedelen af patienterne. Forekomsten af pneumonitis grad 5 bivirkning i begge behandlingsgrupper understreger vigtigheden af at få identificeret pneumonitis så tidligt som muligt, så relevant behandling med kortikosteroid kan igangsættes.

### **Endokrine bivirkninger:**

Hypofysitis blev kun rapporteret hos 3 ud af 278 (1.1%) patienter i pembrolizumab + kemoterapi gruppen i hhv. grad 2, 3 og 4. Den mediane tid til udvikling af hypofysitis var 135 dage (range 108-260). Alle patienter blev behandlet med lav-dosis kortikosteroid (<40 mg/dag prednison) i median 3 dage, hvorefter hypofysitis blev håndteret hos samtlige patienter.

I pembrolizumab + kemoterapi gruppen udviklede 20 ud af 278 (7.2%) patienter hyperthyreose, hvoraf 12 var grad 1, 7 grad 2 og 1 grad 3 bivirkning. Den mediane tid til udvikling af hyperthyreose var 79.5 dage (range 20-359). 1 patient blev behandlet med høj-dosis kortikosteroid (>40 mg/dag prednison) i median 1 dag. 15 ud af 20 tilfælde af hyperthyreose var håndteret på tidspunktet for data cut-off. I kemoterapi gruppen udviklede 2 ud af 280 (0.7%) patienter hyperthyreose grad 1 med en median tid til udvikling på 130.5 dage (range 21-140). Begge tilfælde blev håndteret.

I pembrolizumab + kemoterapi gruppen udviklede 22 ud af 278 (7.9%) patienter hypothyreose, hvoraf 6 var grad 1, 15 grad 2 og 1 grad 3 bivirkning. Den mediane tid til udvikling af hypothyreose var 134.5 dage (range 25-250). Ingen patienter modtog steroid behandling, da hypothyreose ofte behandles med T4 substitutionsbehandling. På tidspunktet for data cut-off var 11 ud af 22 tilfælde af hypothyreose håndteret. Tilsvarende udviklede 5 ud af 280 (1.8%) patienter i kemoterapi gruppen hypothyreose med en median tid til udvikling på 44 dage (range 21-148). 3 ud af 5 tilfælde var håndteret ved data cut-off.

I pembrolizumab + kemoterapi gruppen udviklede 3 ud af 278 (1.1%) patienter thyroiditis, hvoraf 1 var grad 1, 1 grad 2 og 1 grad 3 bivirkning. Den mediane tid til udvikling af thyroiditis var 153 dage (range 20-188). 1 patient blev behandlet med 5 mg prednison i 17 dage, og samtlige tilfælde af thyroiditis blev håndteret.

Tilfældene af hyperthyreose, hypothyreose og thyroiditis var generelt milde og håndterbare i KEYNOTE-407. Det er væsentligt at monitorere patienterne biokemisk med relevante blodprøver for at identificere og behandle endokrine bivirkninger tidligt i forløbet.

### **Gastrointestinale bivirkninger:**

I pembrolizumab + kemoterapi gruppen udviklede 7 ud af 278 (2.5%) patienter colitis, hvoraf 1 var grad 1, 4 grad 3 og 2 grad 4 bivirkning. Den mediane tid til udvikling af colitis var 88 dage (range 38-170). 6 ud af 7

patienter blev behandlet med kortikosteroid, hvoraf 5 blev behandlet med høj-dosis kortikosteroid (>40 mg/dag prednison) i median 2 dage. På tidspunktet for data cut-off var colitis håndteret i samtlige patienter. 3 patienter stoppede pembrolizumab behandling som følge af colitis. I kemoterapi gruppen udviklede 4 ud af 280 (1.4%) patienter colitis, hvoraf 1 var grad 2, 2 grad 3 og 1 grad 4 bivirkning. Den mediane tid til udvikling af colitis var 34.5 dage (range 10-70). 3 ud af 4 patienter blev behandlet med høj-dosis kortikosteroid (>40 mg/dag prednison) i median 3 dage. På tidspunktet for data cut-off var colitis håndteret i 2 af patienterne. I KEYNOTE-407 var det få patienter, som udviklede svær grad af colitis, og patienterne blev behandlet effektivt med igangsættelse af høj-dosis steroid behandling.

#### **Hepatologiske bivirkninger:**

Hepatitis blev kun rapporteret i pembrolizumab + kemoterapi gruppen hos 5 ud af 278 (1.8%) patienter, hvoraf 4 var grad 3 og 1 var grad 4 bivirkning. Den mediane tid til udvikling af hepatitis var 47 dage (range 18-50). Alle patienter blev behandlet med høj-dosis kortikosteroid (>40 mg/dag prednison) i median 13 dage, og hepatitis blev håndteret hos 4 ud af 5 patienter ved data cut-off. Samtlige patienter stoppede pembrolizumab som følge af hepatitis. Risikoen for udvikling af hepatitis var lav i KEYNOTE-407. Disse bivirkninger kan dog være alvorlige med risiko for behandlingsophør, hvorfor det er væsentligt at monitorere patienterne for udvikling af hepatitis under pembrolizumab behandling, så evt. kortikosteroid behandling kan igangsættes rettidigt.

#### **Renale bivirkninger:**

I pembrolizumab + kemoterapi gruppen udviklede 2 ud af 278 (0.7%) patienter grad 3 nefritis. Den mediane tid til udvikling af nefritis var 115.5 dage (range 42-189). Begge patienter blev behandlet med høj-dosis kortikosteroid (>40 mg/dag prednison) i median 9 dage og begge bivirkninger blev håndteret. 1 patient seponerede pembrolizumab behandling som følge af nefritis. I kemoterapi gruppen udviklede 2 ud af 280 (0.7%) patienter grad 3 nefritis. Den mediane tid til udvikling af nefritis var 20.5 dage (range 1-40). 1 patient blev behandlet med 160 mg prednison i 3 dage. Begge bivirkninger blev håndteret. Risikoen for udvikling af nefritis var lav i KEYNOTE-407, og renale bivirkninger kan behandles effektivt ved rettidig behandling med kortikosteroid.

#### **Dermatologiske bivirkninger ('severe skin reaction'):**

I pembrolizumab + kemoterapi gruppen udviklede 5 ud af 278 (1.8%) patienter en dermatologisk bivirkning med 2 grad 2 og 3 grad 3 bivirkninger. Den mediane tid til udvikling af en dermatologisk bivirkning var 12 dage (range 3-97). En patient modtog 100 mg prednison i 1 dag. Dermatologiske bivirkninger blev håndteret i 2 patienter ved data cut-off. I kemoterapi gruppen udviklede 1 ud af 280 (0.4%) patienter en grad 3 dermatologisk bivirkning som indtræf efter 30 dage, der blev håndteret. Risikoen for dermatologiske bivirkninger var lav i KEYNOTE-407. Ved moderate/svære tilfælde kan konference med dermatolog være relevant for at sikre optimal behandling.

#### **Infusionsreaktioner:**

I pembrolizumab + kemoterapi gruppen udviklede 8 ud af 278 (2.9%) patienter en infusionsreaktion, hvoraf 1 var grad 1, 3 grad 2, 3 grad 3 og 1 grad 4 bivirkning. Den mediane tid til udvikling af en infusionsreaktion var 18 dage (range 1-26). 6 patienter blev behandlet med høj-dosis kortikosteroid (>40 mg/dag prednison) i median 1 dag. På tidspunktet for data cut-off var infusionsreaktionen håndteret hos 5 patienter. 1 patient stoppede pembrolizumab behandling som følge af en infusionsreaktion. I kemoterapi gruppen udviklede 6 ud af 280 (2.1%) patienter en infusionsreaktion, hvoraf 1 var grad 1, 4 grad 2 og 1 grad 4 bivirkning. Den mediane tid til udvikling af en infusionsreaktion var 21.5 dage (range 1-43.5). 3 patienter blev behandlet

med høj-dosis kortikosteroid (>40 mg/dag prednison) i median 1 dag. Samtlige infusionsreaktioner blev håndteret. Samlet set var infusionsreaktionerne milde/moderate og førte sjældent til behandlingsophør. Infusionsreaktionerne forekom kun hos en lille andel af patienterne (2.9% i pembrolizumab + kemoterapi vs. 2.1% i kemoterapi gruppen) og kunne håndteres med hurtigt indsættende behandling med antihistamin kombineret med evt. kortikosteroid behandling.

Samlet set viser ovenstående kvalitative gennemgang, at størstedelen af de immun-relaterede bivirkninger er håndterbare, og kun de færreste og mest alvorlige tilfælde fører til behandlingsophør. Mere end 65% af patienterne fik håndteret bivirkningerne med effektiv behandling f.eks. i form af kortikosteroid. Ved længere tids follow-up i KEYNOTE-407 er det forventeligt, at bivirkningerne vil være håndteret i en højere andel af patienterne. Det er væsentligt at understrege vigtigheden af at få identificeret de immun-relaterede bivirkninger tidligt i forløbet, så relevant håndtering og behandling kan igangsættes. Dette reducerer risikoen for komplikationer og behandlingsophør af pembrolizumab. I KEYNOTE-407 ses der ikke en øgning i forekomsten af immun-relaterede bivirkninger, når pembrolizumab gives i kombination med kemoterapi, hvilket er klinisk relevant, da bivirkningshåndteringen af pembrolizumab + kemoterapi vil svare til pembrolizumab monoterapi i klinisk praksis. I Danmark er der klinisk erfaring med pembrolizumab monoterapi til behandling af 2L NSCLC siden september 2016 og 1L NSCLC siden februar 2017, hvorfor der er bred klinisk erfaring hos læger og sygeplejersker til at identificere og behandle immun-relaterede bivirkninger. Dette inkluderer også samarbejde med andre speciallæger ift. optimal håndtering af de alvorlige bivirkninger (bla. endokrinologer, gastroenterologer, hepatologer etc.).

### 5.3.3f Livskvalitet EORTC-QLQ-C30 (tabel A4c) (vigtigt effektmål):

Livskvalitet målt ved EORTC-QLQ-C30 er kun rapporteret for ITT populationen i KEYNOTE-407 [1], hvorfor der ikke kan rapporteres for dette effektmål separat for subgruppen af patienter med PD-L1 < 1%. Nedenfor er beskrevet data for ITT populationen.

I KEYNOTE-407 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 18 i KEYNOTE-407 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 af den statistiske analyse metode for livskvalitet målt ved EORTC-QLQ-C30 i tabel A4c.

#### **Resultat:**

I KEYNOTE-407 foreligger der livskvalitet data for EORTC-QLQ-C30 målt som forskel i LS mean imellem behandlingsgrupperne i uge 18 for global health status. I uge 18 havde 88% af patienterne i pembrolizumab + kemoterapi gruppen udfyldt spørgeskemaet sammenlignet med 87% i kemoterapi gruppen. I pembrolizumab + kemoterapi gruppen var EORTC-QLQ-C30 LS mean 4.28 vs. -0.57 i kemoterapi gruppen (en absolut forskel på 4.85 til fordel for pembrolizumab + kemoterapi gruppen med en nominal p-værdi på 0.0060) [1].

KEYNOTE-407 viser en ændring i livskvalitet på ca. 5 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-407 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 eller i kemoterapi gruppen (HR= 0.79, 95% CI, 0.58-1.06, p=0.081) [1].

I Medicinrådets protokol for vurdering af klinisk merværdi af pembrolizumab + kemoterapi er den mindste klinisk relevante forskel for livskvalitet defineret som en gennemsnitlig ændring over tid i EORTC-QLQ-C30 på  $\geq 10$  point svarende til en moderat ændring. Denne tærskelværdi er valideret på baggrund af et ældre studie fra 1998 med 246 brystcancer patienter og 80 patienter med småcellet lungekræft, som var i kemoterapi behandling [20]. Der findes ikke publicerede data ift. om disse tærskelværdier kan ekstrapoleres til andre kræftformer. For NSCLC patienter i kemoterapi behandling er der rapporteret data for livskvalitet baseret på 812 NSCLC patienter som modtog kemoterapi i randomiserede studier. Denne opgørelse viste en gennemsnitlig forbedring i global health status over tid baseret på EORTC-QCQ-L30 på 9.1 point (95% CI, 3.4-14.7) svarende til en lille ændring [21]. Dette indikerer, at en lille gennemsnitlig ændring på 5-10 point i EORTC-QCQ-L30 for global health status kunne være en klinisk relevant tærskelværdi for forbedring i livskvalitet for metastatiske patienter med NSCLC, som modtager systemisk 1L behandling.

### 5.3.3f Objektiv responsrate (tabel A4c) (vigtigt effektmål):

I KEYNOTE-407 var ORR i subgruppen af patienter med PD-L1 < 1% 63.2% (95% CI, 52.6-72.8) i pembrolizumab + kemoterapi gruppen vs. 40.4% (95% CI, 30.7-50.7) i kemoterapi gruppen. Dette giver en absolut forskel i ORR på 22.8% til fordel for pembrolizumab + kemoterapi samt en RR imellem behandlingsgrupperne på 1.56 (95% CI, 1.17-2.07) [3].

### Konklusion af komparative analyser, klinisk spørgsmål 3:

Baseret på gennemgang af de enkelte effektmål i ansøgningen, vurderer MSD at pembrolizumab i kombination med kemoterapi til 1L behandling af planocellulær NSCLC med PD-L1 ekspresion < 1% giver en vigtig klinisk merværdi sammenlignet med platinbaseret kemoterapi.

Den samlede kategorisering er opsummeret i nedenstående tabel:

Effektmål	Vigtighed	Klinisk merværdi
Overlevelse	Kritisk	Vigtig
Behandlingsophør grundet bivirkninger	Kritisk	Negativ
Progressionsfri overlevelse	Vigtig	Lille
Uønskede hændelser grad 3-5	Vigtig	Ingen
Livskvalitet	Vigtig	Ingen
Objektiv responsrate	Vigtig	Vigtig
<b>Samlet</b>		<b>Vigtig</b>

På det kritiske effektmål overlevelse er den relative effekt statistisk signifikant (HR på 0.61 (95% CI, 0.38-0.98)), hvilket indikerer en lille klinisk merværdi af pembrolizumab + kemoterapi. Målt på den absolutte forskel i effekt for overlevelse er denne markant større end den mindste klinisk relevante forskel defineret i Medicinrådets protokol (forskell i 12-måneders OS 20.9% sammenlignet med 5% ARR i protokollen; forskel i median OS 5.7 måneder sammenlignet med 3 måneder i protokollen). Den samlede vurdering af den absolutte og relative effekt for overlevelse indikerer derfor en vigtig klinisk merværdi af pembrolizumab + kemoterapi. Der er også et mere fordelagtigt forhold mellem effekt og bivirkninger for subgruppen af patienter med PD-L1 < 1% sammenlignet med subgruppen af patienter med PD-L1  $\geq 1\%$  og < 50%.

Behandlingseffekten i pembrolizumab + kemoterapi gruppen er sandsynligvis lidt højere, når der tages højde for, at en andel af patienterne i kemoterapi gruppen krydser over til efterfølgende immunterapi behandling i studiet.

På effektmålet behandlingsophør grundet bivirkninger indikerer data en negativ klinisk merværdi af pembrolizumab + kemoterapi. Det bør understreges, at valg af effektmålet 'behandlingsophør grundet bivirkninger' i Medicinrådets protokol kan underestimere den kliniske merværdi af pembrolizumab + kemoterapi. Dette er underbygget af, at en markant højere andel af patienterne i pembrolizumab + kemoterapi gruppen kan fastholdes i behandling (43.5% i pembrolizumab + kemoterapi vs. 25.6% i kemoterapi gruppen). Dette forhold bør tages i betragtning ved vurdering af data for behandlingsophør grundet bivirkninger sammenholdt med, at pembrolizumab + kemoterapi giver en statistisk forlænget levetid sammenlignet med kemoterapi alene.

På effektmålet uønskede hændelser grad 3-5 er det væsentligt, at pembrolizumab + kemoterapi ikke øger andelen af alvorlige bivirkninger sammenlignet med kemoterapi alene. De immun-relaterede bivirkninger i KEYNOTE-407 er velkendte og svarer til data fra tidligere pembrolizumab studier. Håndtering og behandling af immun-relaterede bivirkninger af pembrolizumab + kemoterapi vil svare til pembrolizumab monoterapi i klinisk praksis, og i Danmark er der over 2 års klinisk erfaring på de onkologiske afdelinger med pembrolizumab monoterapi til behandling af NSCLC.

Samlet set vurderes det, at der er et fordelagtigt forhold mellem effekt og bivirkninger af pembrolizumab + kemoterapi som 1L behandling af metastatisk planocellulær NSCLC med PD-L1 ekspression på  $< 1\%$ , og der bør især lægges vægt på den signifikant forbedrede overlevelse af pembrolizumab + kemoterapi, som er relevant for at kunne give den mest effektive 1L behandlingsstrategi af metastatisk NSCLC.

## 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](http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html)). Further details of the requirements can be found in *Citing Medicine* ([www.nlm.nih.gov/citingmedicine](http://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/0060, 12. Marts 2019 (KEYNOTE-407)
- [2] Keytruda (pembrolizumab) Summary of Product Characteristics (SPC) 12. Marts 2019
- [3] 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; 379(21):2040-51
- [4] Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csósz 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
- [5] Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csósz T, Fülöp A et al. Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or Greater. *J Clin Oncol*. 2019 Jan 8;JCO1800149. doi: 10.1200/JCO.18.00149
- [6] Brahmer J, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csósz 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):1600-09
- [7] Klinisk retningslinie for pallierende behandling af ikke-småcellet lungekræft. Dansk Onkologisk Lungecancer Gruppe (DOLG). 12. december 2018
- [8] Garon EB, Rizvi NA, Hui R, Leigh 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
- [9] 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.
- [10] 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
- [11] 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):2078-92
- [12] 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
- [13] 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

[14] Cheryn 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

[15] 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

[16] 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

[17] Keynote-407 Clinical Study Report P407V01MK3475

[18] 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.clc.2018.10.002>.

[19] Ricciuti B, Genova C, De Giglio A, Bassanelli M, Dal Bello MG, Metro G et al. Impact of immune-related adverse events on survival in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with nivolumab: long-term outcomes from a multi-institutional analysis. J Cancer Res Clin Oncol. 2019 Feb;145(2):479-485. doi: 10.1007/s00432-018-2805-3

[20] Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, and Pater J. Interpreting the Significance of Changes in Health-Related Quality-of-Life Scores. J Clin Oncol 1998;16:139-144

[21] Maringwa JT, Quinten C, King M, Ringash J, Osoba D, Coens C et al. Minimal important differences for interpreting health-related quality of life scores from the EORTC QLQ-C30 in lung cancer patients participating in randomized controlled trials. Support Care Cancer 2011; 19:1753-1760

[22] Keytruda (pembrolizumab) European Public Assessment Report (EPAR) EMEA/H/C/003820/II/0044, 28. Juni 2018 (KEYNOTE-024)

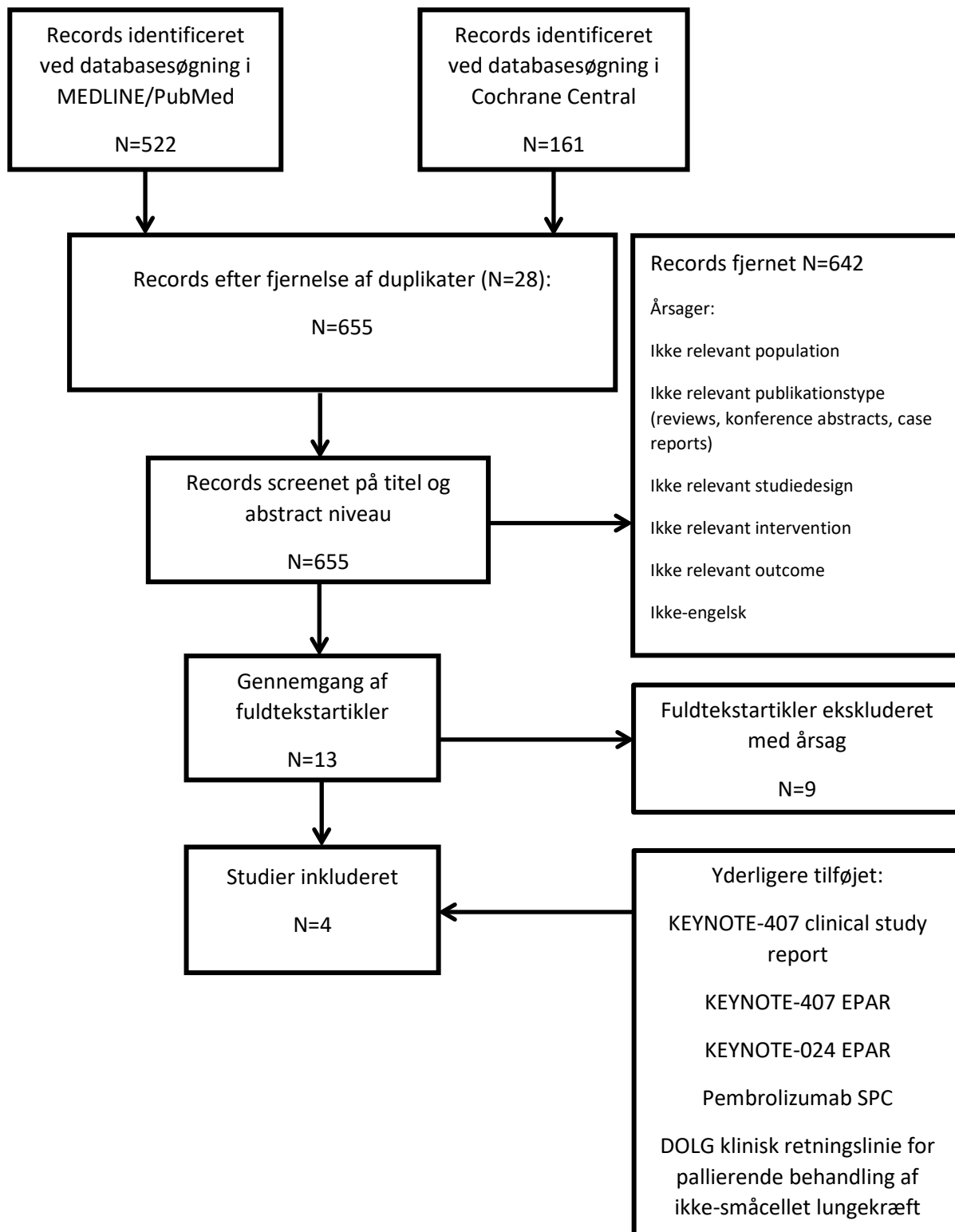
## 7 Appendix

### Litteratursøgning

Table A1 Inclusion and exclusion criteria

Inclusion criteria	<p>Population: Voksne patienter <math>\geq 18</math> år med metastatisk ikke-småcellet lungekræft (NSCLC) som ikke har modtaget tidligere behandling for metastatisk sygdom.</p> <p>Intervention(s): Pembrolizumab + carboplatin + paclitaxel/nab-paclitaxel</p> <p>Comparator(s): Carboplatin + paclitaxel/nab-paclitaxel</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.</p> <p>Intervention(s): Øvrige interventioner der ikke inkluderer kombination af pembrolizumab + carboplatin + paclitaxel/nab-paclitaxel</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	Wang XJ, Lin JZ, Yu SH, Wu SX, Luo HS, Du ZS, Li XY	Immunotherapy, 2019	First-line checkpoint inhibitors for wild-type advanced non-small-cell cancer: a pair-wise and network meta-analysis.	Meta-analyse inkluderer 1L NSCLC studier med forskellige histologiske subtyper og interventioner/komparatorer udenfor PICO	PubMed/MEDLINE
6	Huang Q, Zhang H, Hai J, Socinski MA, Lim E, Chen H, Stebbing J	Immuno-oncology, 2018	Impact of PD-L1 expression, driver mutations and clinical characteristics on survival after anti-PD-1/PD-L1 immunotherapy versus chemotherapy in non-small-cell lung cancer: A meta-analysis of randomized trials.	Meta-analyse inkluderer studier med anti-PD-1/PD-L1 som 2L behandling	PubMed/MEDLINE

7	Zhang Y, Zhou H, Zhang L	J Immunother Cancer, 2018	Which is the optimal immunotherapy for advanced squamous non-small-cell lung cancer in combination with chemotherapy: anti-PD-1 or anti-PD-L1?	Meta-analyse inkluderer studier med interventioner/komparatorer udenfor PICO	PubMed/MEDLINE
8	Katoh M	J Thorac Dis, 2018	Combination immunoncology therapy with pembrolizumab, an anti-PD-1 monoclonal antibody targeting immune evasion, and standard chemotherapy for patients with the squamous and non-squamous subtypes of non-small cell lung cancer.	Oversigtsartikel	PubMed/MEDLINE
9	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 inkluderede studier

### Studie karakteristika

Tabel A2 Hoved karakteristika af studier

Table A2a KEYNOTE-407 [3]

Trial name	A Study of Carboplatin-Paclitaxel/Nab-Paclitaxel Chemotherapy With or Without Pembrolizumab (MK-3475) in Adults With First Line Metastatic Squamous Non-small Cell Lung Cancer (MK-3475-407/KEYNOTE-407)
NCT number	02775435
Objective	To study efficacy and safety of pembrolizumab combined with carboplatin plus either paclitaxel or nab-paclitaxel versus carboplatin and either paclitaxel or nab-paclitaxel in participants with advanced or metastatic 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"> <li>• Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. Paz-Ares L et al. N Engl J Med. 2018;379(21):2040-51 [3]</li> <li>• Health-Related Quality of Life for Pembrolizumab or Placebo Plus Carboplatin and Paclitaxel or Nab-paclitaxel in Patients With Metastatic Squamous NSCLC: Data From KEYNOTE-407. Mazieres J et al. ESMO 2018 LBA 62</li> <li>• Choice of Taxane and Outcomes in the KEYNOTE-407 Study of Pembrolizumab plus Chemotherapy for Metastatic Squamous NSCLC. Halmos B et al. WCLC 2018 MA10.08</li> </ul>
Study type and design	Double-blind, phase 3 trial where patients were randomly assigned in a 1:1 ratio to receive carboplatin and either paclitaxel or nab-paclitaxel 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. 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 taxane (paclitaxel vs. nab-paclitaxel), and geographic region of enrollment (East Asia vs. rest of the world). Crossover to pembrolizumab monotherapy was permitted among the patients in the placebo-combination group who had verified disease progression by imaging.
Follow-up time	Median follow-up 7.8 months (range 0.1-19.1)
Population (inclusion and exclusion criteria)	<p>Inclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Has a histologically or cytologically confirmed diagnosis of stage IV (M1a or M1b-American Joint Committee on Cancer [AJCC] 7th edition) squamous NSCLC.</li> <li>• Has measurable disease based on RECIST 1.1 as determined by the local site investigator/radiology assessment.</li> <li>• Has not received prior systemic treatment for metastatic NSCLC.</li> <li>• Has provided tumor tissue from locations not radiated prior to biopsy.</li> <li>• Has a life expectancy of at least 3 months.</li> <li>• Has a performance status of 0 or 1 on the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status.</li> <li>• Has adequate organ function.</li> <li>• If female of childbearing potential, is willing to use an adequate method of contraception for the course of the study through 120 days after the last dose of study drug.</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• If male with a female partner(s) of child-bearing potential, must agree to use an adequate method of contraception starting with the first dose of study drug through 120 days after the last dose of study drug. Males with pregnant partners must agree to use a condom; no additional method of contraception is required for the pregnant partner.</li> </ul> <p>Exclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Has non-squamous histology NSCLC.</li> <li>• 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.</li> <li>• Before the first dose of study drug: a) Has received prior systemic cytotoxic chemotherapy for metastatic disease; b) Has received other targeted or biological antineoplastic therapy (e.g., erlotinib, crizotinib, cetuximab) for metastatic disease; c) Has had major surgery (&lt;3 weeks prior to first dose).</li> <li>• Received radiation therapy to the lung that is &gt; 30 Gy within 6 months of the first dose of study drug.</li> <li>• Completed palliative radiotherapy within 7 days of the first dose of study drug.</li> <li>• Is expected to require any other form of antineoplastic therapy while on study.</li> <li>• Has received a live-virus vaccination within 30 days of planned treatment start.</li> <li>• Has a known history of prior malignancy except if the participant has undergone potentially curative therapy with no evidence of that disease recurrence for 5 years since initiation of that therapy.</li> <li>• Has known active central nervous system (CNS) metastases and/or carcinomatous meningitis.</li> <li>• Has pre-existing peripheral neuropathy that is <math>\geq</math> Grade 2 by Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4 criteria.</li> <li>• Previously had a severe hypersensitivity reaction to treatment with another monoclonal antibody.</li> <li>• Has a known sensitivity to any component of carboplatin or paclitaxel or nab-paclitaxel.</li> <li>• Has active autoimmune disease that has required systemic treatment in past 2 years.</li> <li>• Is on chronic systemic steroids.</li> <li>• Had prior treatment with any other anti-programmed cell death 1 (anti-PD-1), or programmed cell death ligand 1 (PD-L1) or PD-L2 agent or an antibody or a small molecule targeting other immuno-regulatory receptors or mechanisms.</li> <li>• Has participated in any other pembrolizumab trial and has been treated with pembrolizumab.</li> <li>• Has an active infection requiring therapy.</li> <li>• Has known history of Human Immunodeficiency Virus (HIV).</li> <li>• Has known active Hepatitis B or C. Active Hepatitis B.</li> <li>• Is, at the time of signing informed consent, a regular user (including "recreational use") of any illicit drugs or has a recent history (within the last year) of substance abuse (including alcohol).</li> <li>• Has interstitial lung disease or a history of pneumonitis that required oral or intravenous glucocorticoids to assist with management.</li> <li>• Is pregnant or breastfeeding, or expecting to conceive or father children while on study drug and for the required duration of contraception after the last dose of study drug.</li> </ul>
--	--

Intervention	All patients received four cycles of intravenously (i.v.) administered carboplatin (area under the concentration-time curve (AUC), 6 mg per milliliter per minute) plus 4 cycles of paclitaxel (200 mg/m <sup>2</sup> ) or 12 cycles of nab-paclitaxel (100 mg/m <sup>2</sup> ). 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. 278 patients were randomized to the pembrolizumab-chemotherapy intervention group compared to 281 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 patients with ECOG PS 1 was slightly higher in the pembrolizumab + chemotherapy arm compared to the chemotherapy arm. Baseline characteristics are listed in the table below.</p> <table border="1" data-bbox="486 622 1433 1420"> <thead> <tr> <th></th> <th>Pembrolizumab + chemotherapy (n=278)</th> <th>Chemotherapy (n=281)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Age, median (range)</td> <td>65 (29–87)</td> <td>65 (36–88)</td> </tr> <tr> <td>Men/women (%)</td> <td>79.1%/20.9%</td> <td>83.6%/16.4%</td> </tr> <tr> <td>ECOG PS 0/1 (%)</td> <td>26.3%/73.7%</td> <td>32.0%/68.0%</td> </tr> <tr> <td>Region of enrollment (%)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>  East Asia</td> <td>19.4%</td> <td>18.5%</td> </tr> <tr> <td>  Rest of the world</td> <td>80.6%</td> <td>81.5%</td> </tr> <tr> <td>Smoking (%)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>  Current/former</td> <td>92.1%</td> <td>93.2%</td> </tr> <tr> <td>  Never</td> <td>7.9%</td> <td>6.8%</td> </tr> <tr> <td>Histologic features (%)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>  Squamous</td> <td>97.8%</td> <td>93.2%</td> </tr> <tr> <td>  Adenosquamous</td> <td>2.2%</td> <td>6.8%</td> </tr> <tr> <td>Brain metastases (%)</td> <td>7.2%</td> <td>8.5%</td> </tr> <tr> <td>PD-L1 (%)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>  &lt;1%</td> <td>34.2%</td> <td>35.2%</td> </tr> <tr> <td>  ≥ 1% og &lt; 50%</td> <td>37.1%</td> <td>37.0%</td> </tr> <tr> <td>  ≥50%</td> <td>26.3%</td> <td>26.0%</td> </tr> <tr> <td>  Could not be evaluated</td> <td>2.5%</td> <td>1.8%</td> </tr> <tr> <td>Previous therapies for non-metastatic disease (%)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>  Radiotherapy</td> <td>6.1%</td> <td>7.8%</td> </tr> <tr> <td>  Neoadjuvant or adjuvant therapy</td> <td>1.8%</td> <td>2.8%</td> </tr> </tbody> </table>		Pembrolizumab + chemotherapy (n=278)	Chemotherapy (n=281)	Age, median (range)	65 (29–87)	65 (36–88)	Men/women (%)	79.1%/20.9%	83.6%/16.4%	ECOG PS 0/1 (%)	26.3%/73.7%	32.0%/68.0%	Region of enrollment (%)			East Asia	19.4%	18.5%	Rest of the world	80.6%	81.5%	Smoking (%)			Current/former	92.1%	93.2%	Never	7.9%	6.8%	Histologic features (%)			Squamous	97.8%	93.2%	Adenosquamous	2.2%	6.8%	Brain metastases (%)	7.2%	8.5%	PD-L1 (%)			<1%	34.2%	35.2%	≥ 1% og < 50%	37.1%	37.0%	≥50%	26.3%	26.0%	Could not be evaluated	2.5%	1.8%	Previous therapies for non-metastatic disease (%)			Radiotherapy	6.1%	7.8%	Neoadjuvant or adjuvant therapy	1.8%	2.8%
	Pembrolizumab + chemotherapy (n=278)	Chemotherapy (n=281)																																																																	
Age, median (range)	65 (29–87)	65 (36–88)																																																																	
Men/women (%)	79.1%/20.9%	83.6%/16.4%																																																																	
ECOG PS 0/1 (%)	26.3%/73.7%	32.0%/68.0%																																																																	
Region of enrollment (%)																																																																			
East Asia	19.4%	18.5%																																																																	
Rest of the world	80.6%	81.5%																																																																	
Smoking (%)																																																																			
Current/former	92.1%	93.2%																																																																	
Never	7.9%	6.8%																																																																	
Histologic features (%)																																																																			
Squamous	97.8%	93.2%																																																																	
Adenosquamous	2.2%	6.8%																																																																	
Brain metastases (%)	7.2%	8.5%																																																																	
PD-L1 (%)																																																																			
<1%	34.2%	35.2%																																																																	
≥ 1% og < 50%	37.1%	37.0%																																																																	
≥50%	26.3%	26.0%																																																																	
Could not be evaluated	2.5%	1.8%																																																																	
Previous therapies for non-metastatic disease (%)																																																																			
Radiotherapy	6.1%	7.8%																																																																	
Neoadjuvant or adjuvant therapy	1.8%	2.8%																																																																	
Primary and secondary endpoints	<p>Primary endpoints:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>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)</li> </ul> <p>Secondary endpoints:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>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)</li> <li>Duration of response (time from first documented complete or partial response to disease progression or death)</li> </ul>																																																																		
Method of analysis	<ul style="list-style-type: none"> <li>Efficacy was assessed in the intention-to-treat population which included all patients who had undergone randomization.</li> <li>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.</li> </ul>																																																																		



	<ul style="list-style-type: none"> <li>• The Kaplan–Meier method was used to estimate overall survival, progression-free survival, and duration of response.</li> <li>• The stratified log-rank test was used to assess between-group differences in overall and progression-free survival.</li> <li>• A stratified Cox proportional-hazards model and Efron’s method of tie handling were used to assess the magnitude of the difference between the trial groups. There was no violation of the proportional hazards model in the intention-to-treat population. In some subgroups, there was a delayed separation of the survival curves, suggesting a possible deviation from the proportional-hazards assumption.</li> <li>• The stratified method of Miettinen and Nurminen was used to assess differences in response rate.</li> <li>• The randomization stratification factors were applied to all stratified analyses.</li> </ul>
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"> <li>• Age category (<math>\leq 65</math>, <math>&gt; 65</math> years)</li> <li>• Sex (female, male)</li> <li>• ECOG Performance Scale (0, 1)</li> <li>• Region of enrollment (East Asia, rest of the world)</li> <li>• PD-L1 expression (unknown, TPS <math>&lt; 1\%</math>, or TPS <math>\geq 1\%</math>)</li> <li>• Taxane-based drug (paclitaxel, nab-paclitaxel)</li> </ul>

Table A2b KEYNOTE-024 [4]

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"> <li>• 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 [4]</li> <li>• Reck M et al. Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or Greater. <i>J Clin Oncol.</i> 2019 Jan 8;JCO1800149. doi: 10.1200/JCO.18.00149 [5]</li> <li>• 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):1600-09 [6]</li> <li>• Brahmer J et al. Progression After the Next Line of Therapy (PFS2) and Updated OS Among Patients with Advanced NSCLC and PD-L1 TPS <math>\geq 50\%</math> enrolled in KEYNOTE-024. <i>J Clin Oncol</i> 2017 (ASCO abstract)</li> </ul>
Study type and design	Open-label, phase 3 trial where patients were randomly assigned in a 1:1 ratio to receive treatment with either 200 mg of pembrolizumab every 3 weeks up to a total of 35 cycles or 4-6 cycles of investigator’s choice of platinum-based chemotherapy (with possibility for pemetrexed maintenance treatment). Randomization was performed by means of an integrated interactive voice-response and Web-response system. Investigator’s choice of platinum-based chemotherapy included: carboplatin plus

	<p>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.</p>
Follow-up time	<p>Primary analysis: Median follow-up 11.2 months (range 6.3-19.7) [4]  Updated analysis: Median follow-up 25.2 months (range 20.4-33.7 months) [5]</p>
Population (inclusion and exclusion criteria)	<p>Inclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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</li> <li>• At least one radiographically measurable lesion per RECIST 1.1</li> <li>• Life expectancy of at least 3 months</li> <li>• Performance status of 0 or 1 on the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status</li> <li>• Adequate organ function</li> <li>• 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</li> <li>• Provided newly obtained formalin fixed tumor tissue from a biopsy of a tumor at the time of or AFTER the diagnosis of metastatic disease has been made AND from a site not previously irradiated</li> <li>• PD-L1 strong expressing tumor as determined by immunohistochemistry (IHC) at a central laboratory</li> <li>• Female participants must have a negative pregnancy test at screening if of childbearing potential or be of non-childbearing potential</li> <li>• 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</li> </ul> <p>Exclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• EGFR sensitizing mutation and/or ALK translocation</li> <li>• 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.</li> <li>• 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</li> <li>• Tumor specimen is not evaluable for PD-L1 expression by the central laboratory</li> <li>• Receiving systemic steroid therapy &lt;= 3 days prior to first dose of study drug or receiving any other form of immunosuppressive medication</li> <li>• Expected to require any other form of systemic or localized antineoplastic therapy during the study</li> <li>• Received prior systemic cytotoxic chemotherapy, biological therapy, major surgery within 3 weeks of first dose of study drug; received thoracic radiation therapy of &gt; 30 gray (Gy) within 6 months of first dose of study drug</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 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)</li> <li>• Has untreated central nervous system (CNS) metastases and/or carcinomatous meningitis</li> <li>• Active autoimmune disease that has required systemic treatment in past 2 years</li> <li>• Allogenic tissue/solid organ transplant</li> <li>• Interstitial lung disease or pneumonitis that has required oral or IV steroids</li> <li>• Received or will receive a live vaccine within 30 days prior to first dose of study drug</li> <li>• Active infection requiring IV systemic therapy</li> <li>• Known history of human immunodeficiency virus (HIV)</li> <li>• Known active tuberculosis, or hepatitis B or C</li> <li>• Known psychiatric or substance abuse disorders that would interfere with cooperation with the requirements of the study</li> <li>• 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)</li> <li>• 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</li> <li>• Immediate family member who is investigational site or sponsor staff directly involved with this study</li> </ul>
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"> <li>• 4-6 cycles of carboplatin AUC 5-6 plus 4-6 cycles of pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> every third week followed by optional pemetrexed maintenance therapy given at a dose of 500 mg/m<sup>2</sup> every 3 weeks</li> <li>• 4-6 cycles cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> plus plus 4-6 cycles of pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> every third week followed by optional pemetrexed maintenance therapy given at a dose of 500 mg/m<sup>2</sup> every 3 weeks</li> <li>• 4-6 cycles of carboplatin AUC 5-6 plus 4-6 cycles gemcitabine 1250 mg/m<sup>2</sup> every third week</li> <li>• 4-6 cycles cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> plus 4-6 cycles gemcitabine 1250 mg/m<sup>2</sup> every third week</li> <li>• 4-6 cycles of carboplatin AUC 5-6 plus 4-6 cycles of paclitaxel 200 mg/m<sup>2</sup> every third week Followed by optional pemetrexed maintenance therapy given at a dose of 500 mg/m<sup>2</sup> every 3 weeks</li> </ul> <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>

	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"> <li>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.</li> </ul> <p>Secondary endpoints:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Overall survival defined as the time from randomization to death from any cause.</li> <li>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.</li> <li>Safety</li> </ul>	
Method of analysis	<ul style="list-style-type: none"> <li>Efficacy was assessed in the intention-to-treat population which included all patients who underwent randomization.</li> <li>Safety was assessed in the as-treated population, which included all patients who received at least one dose of the assigned trial treatment.</li> <li>The Kaplan-Meier method was used to estimate progression-free and overall survival. <ul style="list-style-type: none"> <li>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.</li> <li>For overall survival, patients who were alive or lost to follow-up were censored at the time of the last contact.</li> </ul> </li> <li>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.</li> </ul>	
Subgroup analyses	<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"> <li>Age category (<math>\leq 65</math>, <math>&gt; 65</math> years)</li> <li>Sex (female, male)</li> <li>Race (white, non-white)</li> <li>ECOG status (0, 1)</li> <li>Geographic region of enrolling site (East Asia, non-East Asia)</li> </ul>	

	<ul style="list-style-type: none"><li>• Histology (squamous, non-squamous)</li><li>• Smoking status (never, former, current)</li><li>• Brain metastasis status (baseline brain metastasis, no baseline brain metastasis)</li><li>• Investigators' choice of standard of care chemotherapy</li></ul>
--	---

## Resultater per studie

Tabel A3a Resultater KEYNOTE-407 [3]

Trial name: KEYNOTE-407											
NCT number: 02775435											
Outcome	Study arm	N	Result (CI)	Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			Description of methods used for estimation	References
				Difference	95% CI	P value	Hazard/Odds/ Risk ratio	95% CI	P value		
Median OS, ITT	Pembrolizumab + chemotherapy	278	15.9 (13.2-NR) months	4.6 months	-	-	HR: 0.64	0.49-0.85	<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 (≥1% vs. <1), choice of taxane (paclitaxel vs. nab-paclitaxel) and geographic region of enrollment (East Asia vs. rest of the world). Median follow-up 7.8 (0.1-19.1) months.	[3]
	Chemotherapy	281	11.3 (9.5-14.8) months								
Median OS, PD-L1 ≥ 50%	Pembrolizumab + chemotherapy	73	NR (0.37-NE) months	NR	-	-	HR: 0.64	0.37-1.10	-	Prespecified subgroup analysis in the study protocol with a nominal 95% CI. No p-value available.	[3]
	Chemotherapy	70	NR (7.4-NE) months								
Median OS, PD-L1 ≥ 1% and < 50%	Pembrolizumab + chemotherapy	103	14.0 (12.8-NE) months	2.4 months	-	-	HR: 0.57	0.36-0.90	-	Prespecified subgroup analysis in the study protocol with a nominal 95% CI. No p-value available.	[3]
	Chemotherapy	104	11.6 (8.9-17.2) months								

Median OS, PD-L1 < 1%	Pembrolizumab + chemotherapy	95	15.9 (13.1-NE) months	5.7 months	-	-	HR: 0.61	0.38-0.98	-	Prespecified subgroup analysis in the study protocol with a nominal 95% CI. No p-value available.	[3]
	Chemotherapy	99	10.2 (8.6-13.8) months								
12 months OS, ITT	Pembrolizumab + chemotherapy	278	65.2%	16.9%	-	-	-	-	-	Descriptive outcome from KEYNOTE-407.	[3]
	Chemotherapy	281	48.3%								
12 months OS, PD-L1 ≥ 50%	Pembrolizumab + chemotherapy	73	63.4%	12.4%	-	-	-	-	-	Descriptive outcome from KEYNOTE-407.	[3]
	Chemotherapy	73	51.0%								
12 months OS, PD-L1 ≥ 1% and < 50%	Pembrolizumab + chemotherapy	103	65.9%	15.9%	-	-	-	-	-	Descriptive outcome from KEYNOTE-407.	[3]
	Chemotherapy	104	50.0%								
12 months OS, PD-L1 < 1%	Pembrolizumab + chemotherapy	95	64.2%	20.9%	-	-	-	-	-	Descriptive outcome from KEYNOTE-407.	[3]
	Chemotherapy	99	43.3%								
Median PFS, ITT	Pembrolizumab + chemotherapy	278	6.4 (6.2-8.3) months	1.6 months	-	-	HR: 0.56	0.45-0.70	<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 7.8 (0.1-19.1) months.	[3]
	Chemotherapy	281	4.8 (4.3–5.7) months								

Median PFS, PD-L1 ≥ 50%	Pembrolizumab + chemotherapy	73	8.0 (6.1-10.3) months	3.8 months	-	-	HR: 0.37	0.24-0.58	-	Prespecified subgroup analysis in the study protocol with a nominal 95% CI. No p-value available.	[3]
	Chemotherapy	73	4.2 (2.8-4.6) months								
Median PFS, PD-L1 ≥ 1% and < 50%	Pembrolizumab + chemotherapy	103	7.2 (6.0-11.4) months	2.0 months	-	-	HR: 0.56	0.39-0.80	-	Prespecified subgroup analysis in the study protocol with a nominal 95% CI. No p-value available.	[3]
	Chemotherapy	104	5.2 (4.2-6.2) months								
Median PFS, PD-L1 < 1%	Pembrolizumab + chemotherapy	95	6.3 (6.1-6.5) months	1.0 month	-	-	HR: 0.68	0.47-0.98	-	Prespecified subgroup analysis in the study protocol with a nominal 95% CI. No p-value available.	[3]
	Chemotherapy	99	5.3 (4.4-6.2) months								
12 months PFS, PD-L1 ≥ 50%	Pembrolizumab + chemotherapy	73	25%	15%	-	-	-	-	-	Descriptive outcome. Estimated based on Kaplan-Meier curve.	[3]
	Chemotherapy	73	10%								
12 months PFS, PD-L1 ≥ 1% and < 50%	Pembrolizumab + chemotherapy	103	37%	27%	-	-	-	-	-	Descriptive outcome. Estimated based on Kaplan-Meier curve.	[3]
	Chemotherapy	104	10%								
12 months PFS, PD-L1 < 1%	Pembrolizumab + chemotherapy	95	25%	7%	-	-	-	-	-	Descriptive outcome. Estimated based on Kaplan-Meier curve	[3]
	Chemotherapy	99	18%								



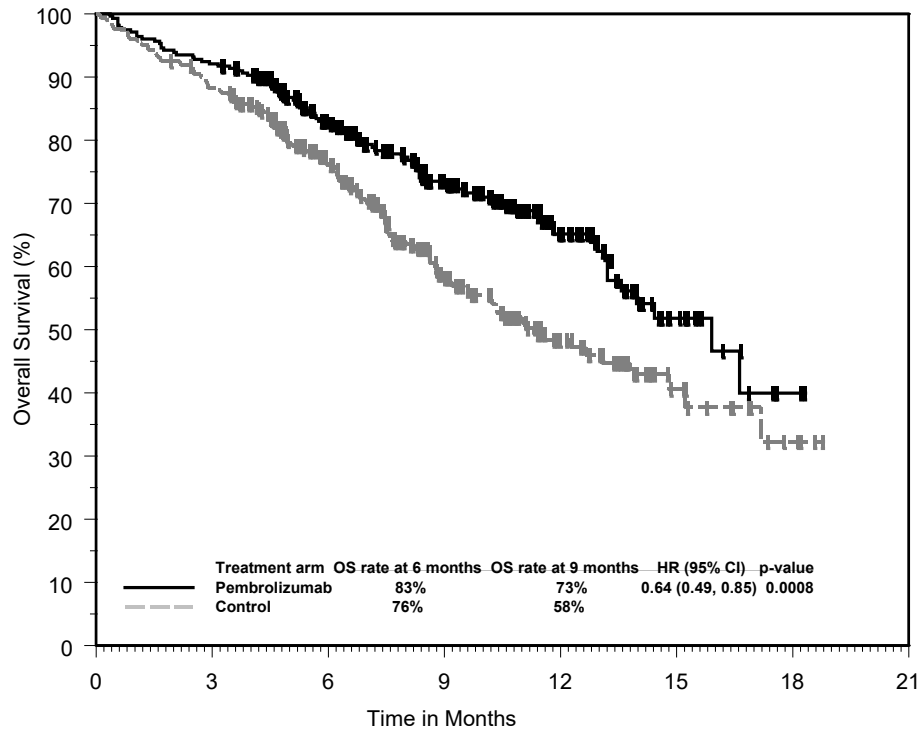
Grade 3-5 adverse events (AEs), ITT	Pembrolizumab + chemotherapy	278 69.8% (194 pts)	-1,6%	-	-	RR: 1.02	0.91- 1.14	-	The safety population consisted of all randomised subjects who received at least one dose of study treatment. RR and 95% CI are provided for patients who had grade 3-5 adverse events for pembrolizumab + chemotherapy vs. chemotherapy in KEYNOTE-407 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]
	Chemotherapy	280 68.2% (191 pts)								
Discontinuation of all treatments (pembrolizumab/ placebo, carboplatin and paclitaxel/nab-paclitaxel) due to AEs, ITT	Pembrolizumab + chemotherapy	278 13.3% (37 pts)	-6.9%	-	-	RR: 2.07	1.21- 3.55	-	The safety population consisted of all randomised subjects who received at least one dose of study treatment. RR and 95% CI are provided for patients who discontinued all treatments due to AEs for pembrolizumab + chemotherapy vs. chemotherapy in KEYNOTE-407 computed	[3]
	Chemotherapy	280 6.4% (18 pts)								

									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.		
ORR, ITT	Pembrolizumab + chemotherapy	278	57.9% (51.9-63.8)	19.5%	-	-	-	-	-	Response was assessed according to RECIST version 1.1, by means of blinded, independent, central radiologic review. No 95% CI is available.	[3]
	Chemotherapy	281	38.4% (32.7-44.4)								
ORR, PD-L1 ≥ 50%	Pembrolizumab + chemotherapy	73	60.3% (48.1-71.5)	27.4%	-	-	RR: 1.74	1.18-2.56	-	Prespecified subgroup analysis in the study protocol. Response was assessed according to RECIST version 1.1, by means of blinded, independent, central radiologic review. RR and 95% CI were calculated based on Cochran-Mantel-Haenszel method stratified by PD-L1 status (PD-L1 TPS ≥ 1% vs. <1%), taxane chemotherapy (paclitaxel vs. nab-paclitaxel) and geographic region (East Asia vs. non-East Asia)	[3]
	Chemotherapy	73	32.9% (22.3-44.9)								

<p>ORR, PD-L1 <math>\geq</math> 1% and &lt; 50%</p> <p>Pembrolizumab + chemotherapy      103    49.5% (39.5- 59.5)</p> <p>Chemotherapy      104    41.3% (31.8- 51.4)</p>	<p>8.2%                      -                      -</p>	<p>RR: 1.18                      0.88- 1.59                      -</p>	<p>Prespecified subgroup analysis in the study protocol. Response was assessed according to RECIST version 1.1, by means of blinded, independent, central radiologic review. Risk ratio and 95% CI were calculated based on Cochran-Mantel-Haenszel method stratified by PD-L1 status (PD-L1 TPS <math>\geq</math> 1% vs. &lt;1%), taxane chemotherapy (paclitaxel vs. nab-paclitaxel) and geographic region (East Asia vs. non-East Asia).</p>	<p>[3]</p>
<p>ORR, PD-L1 &lt; 1%</p> <p>Pembrolizumab + chemotherapy      95    63.2% (52.6- 72.8)</p> <p>Chemotherapy      99    40.4% (30.7- 50.7)</p>	<p>22.8%                      -                      -</p>	<p>RR: 1.56                      1.17- 2.07                      -</p>	<p>Prespecified subgroup analysis in the study protocol. Response was assessed according to RECIST version 1.1, by means of blinded, independent, central radiologic review. Risk ratio and 95% CI were calculated based on Cochran-Mantel-Haenszel method stratified by PD-L1 status (PD-L1 TPS <math>\geq</math> 1% vs. &lt;1%), taxane chemotherapy (paclitaxel vs. nab-paclitaxel) and geographic region (East Asia vs. non-East Asia).</p>	<p>[3]</p>

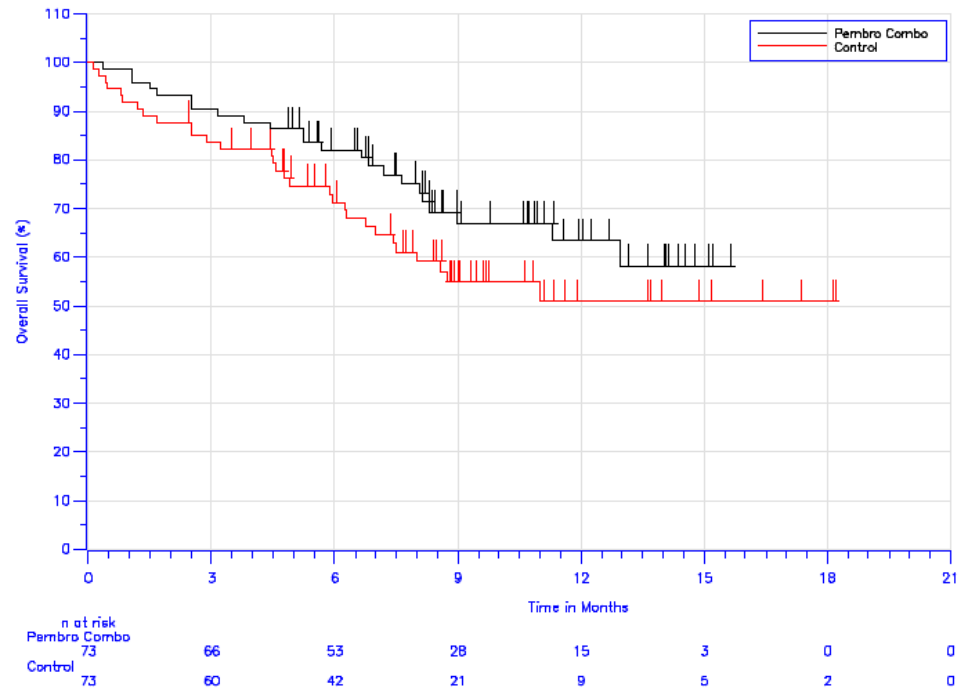
DOR, ITT	Pembrolizumab + chemotherapy	278	7.7 (1.1+-14.7+) months	3.4 months	-	-	-	-	-	-	Duration of response. No HR, 95% CI or p-value is available.	[3]
	Chemotherapy	281	4.3 (1.3+-15.9+) months									
Quality of life EORTC-QLQ-C30, ITT (Difference in LS mean between treatment groups from baseline to week 18)	Pembrolizumab + chemotherapy	276	4.28 (1.65 to 6.91)	4.85	1.40-8.30	0.0060	-	-	-	-	Change from baseline in EORTC QLQ-C30 global health status/quality of life score at week 18 in KEYNOTE-407. 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]
	Chemotherapy	278	-0.57 (-3.34-2.20)									

Figure 1. KEYNOTE-407. Overall survival in ITT population. Data cut-off April 3, 2018. Median follow-up 7.8 months. [1]



	0	3	6	9	12	15	18	21
Number at Risk								
Pembrolizumab:	278	256	188	124	62	17	2	0
Control:	281	246	175	93	45	16	4	0

Figure 2. KEYNOTE-407. Overall survival in PD-L1 subgroup  $\geq 50\%$ . Data cut-off April 3, 2018. Median follow-up 7.8 months. [1]



Database Cutoff Date: 03APR2018  
 Source: [P407V01MK3475: adam-ads1; adtte]

Figure 3. KEYNOTE-407. Overall survival in PD-L1 subgroup < 1%. Data cut-off April 3, 2018. Median follow-up 7.8 months. [1]

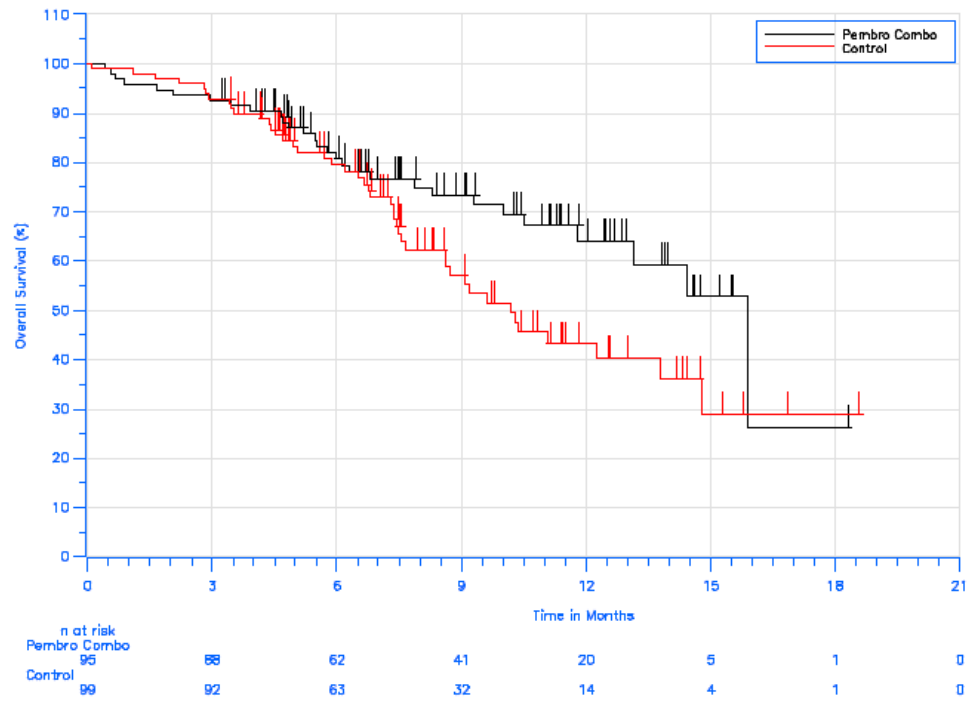


Table A3b Resultater KEYNOTE-024 [4-6]

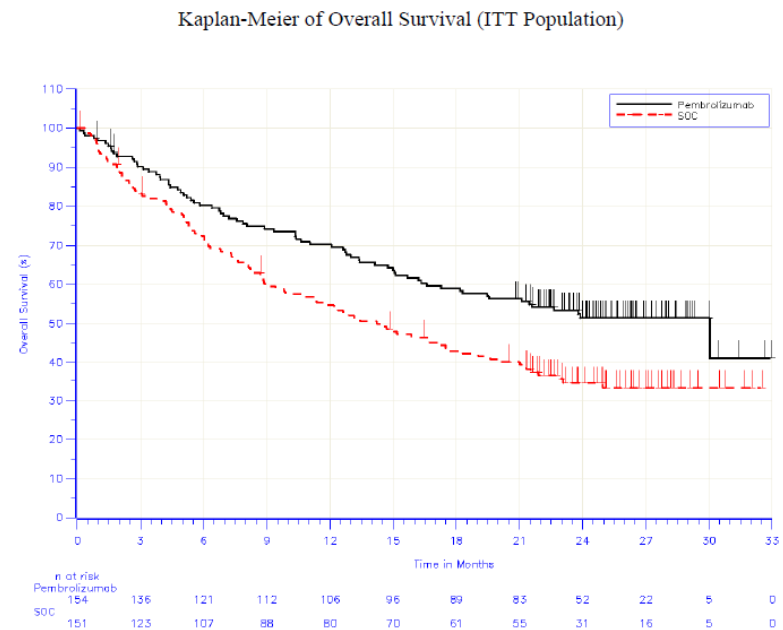
Trial name: KEYNOTE-024											
NCT number: 02142738											
Outcome	Study arm	N	Result (CI)	Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			Description of methods used for estimation	References
				Difference	95% CI	P value	Hazard/Odds/Risk ratio	95% CI	P value		
Median OS, ITT	Pembrolizumab	154	30 (18.3-NR) months	15.8 months	-	-	HR: 0.63	0.47-0.86	0.002	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 25.2 months (20.4-33.7). Nominal one-sided p-value.	[5]
	Chemotherapy	151	14.2 (9.8-19) months								
12 months OS, ITT	Pembrolizumab	154	70.3% (62.3-76.5)	15.5%	-	-	-	-	-	Descriptive outcome from KEYNOTE-024. Median follow-up 25.2 months (20.4-33.7).	[5]
	Chemotherapy	151	54.8% (46.4-62.4)								
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 for randomisation	[4]
	Chemotherapy	151	6.0 (4.2–6.2) months								



								(same as for OS). Median follow-up 11.2 months (range 6.3-19.7).			
12 months PFS, ITT	Pembrolizumab	154	48%	33%	-	-	-	-	-	Descriptive outcome from KEYNOTE-024. Estimated from Kaplan-Meier curve. No 95% CI is available. Median follow-up 11.2 months (range 6.3-19.7).	[4]
	Chemotherapy	151	15%								
Treatment related AEs grade 3-5, ITT	Pembrolizumab	154	31.2% (48 pts)	-22.1%	-	-	RR: 0.58	0.44-0.77	-	Descriptive outcome from KEYNOTE-024. RR and 95% CI are provided. No p-value is available. Median follow-up 25.2 months (range 20.4-33.7)	[5]
	Chemotherapy	150	53.3% (80 pts)								
AEs leading to discontinuation of treatment, ITT	Pembrolizumab	154	13.6% (21 pts)	2.9%	-	-	RR: 1.28	0.69-2.35	-	Descriptive outcome from KEYNOTE-024. RR and 95% CI provided. No p-value is available. Median follow-up 25.2 months (range 20.4-33.7)	[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	RR: 1.61	1.18-2.20	-	Response was assessed according to RECIST version 1.1, by means of blinded, independent, central radiologic review. One-sided p-value. Median follow-up 11.2 months (range 6.3-19.7).	[4]
	Chemotherapy	151	27.8% (20.8-35.7)								
DOR, ITT	Pembrolizumab	154	NR (1.9-14.5) months	-	-	-	-	-	-	Duration of response. No RR, 95% CI or p-value is available.	[4]
	Chemotherapy	151	6.3 (2.1-12.6) months								

Quality of life EORTC-QLQ- C30, ITT (Difference in LS mean between treatment groups from baseline to week 15)	Pembrolizumab	154	6.9 (3.3-10.6)	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. Data is presented as leastsquares means, which is the difference in group means after adjusting for covariates. P-value is 2-sided and nominal.	[6]
	Chemotherapy	151	-0.9 (-4.8-3.0)								

Figure 4. KEYNOTE-024. Overall survival in ITT population. Data cut-off July 10, 2017. Median follow-up 25.2 months [22].



(Database Cutoff Date: 10JUL2017)  
Source: [P024V02MK3475: analysis-ads1; adtte]

## Resultater per PICO (klinisk spørgsmål)

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 planocellulær histologi og PD-L1 ≥ 50% sammenlignet med pembrolizumab som monoterapi?”

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 ≥ 50%	KEYNOTE-407	NR	-	-	HR: 0.64	0.37-1.10	-	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), choice of taxane (paclitaxel vs. nab-paclitaxel) and geographic region of enrolment (East Asia vs. rest of the world). 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 7.8 (0.1-19.1) months [3].
Median OS, PD-L1 ≥ 50% (ITT)	KEYNOTE-024	NR	-	-	HR: 0.63	0.47-0.86	P=0.002	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)). Nominal 95% CI. Median follow-up 25.2 months (range 20.4-33.7) [5]
12 months OS, PD-L1 ≥ 50%	KEYNOTE-407 vs. KEYNOTE-024	-6.9%	-	-	-	-	-	Descriptive outcome. 12-months OS KEYNOTE-407 pembrolizumab + chemotherapy: 63.4% (46/73 patients) [3] 12-months OS KEYNOTE-024 pembrolizumab monotherapy: 70.3% (108/154 patients) [5]

Discontinuation of treatment due to AEs, ITT	KEYNOTE-407 vs. KEYNOTE-024	-6.9%	-	-	RR: 0.98	0.59-1.61	-	The safety population consisted of all randomised subjects who received at least one dose of study treatment. Descriptive outcome. In KEYNOTE-407 data for discontinuation of all treatments was used (13.3% (37/278 pts) in the pembrolizumab + chemotherapy group) [3]. In KEYNOTE-024 data for discontinuation of pembrolizumab was used (13.6% (21/154 pts) in the pembrolizumab group) [5]. No p-value is available.
Median PFS, PD-L1 ≥ 50%	KEYNOTE-407 vs. KEYNOTE-024	-0.5 months	-	-	-	-	-	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). KEYNOTE-407 PD-L1 ≥ 50%: Median PFS 3.8 months (HR: 0.37, 95% CI 0.24-0.58) [3] KEYNOTE-024 ITT: Median PFS 4.3 months (HR: 0.50, 95% CI 0.37-0.68, p<0.001) [4]
12-months PFS, PD-L1 ≥ 50%	KEYNOTE-407 vs. KEYNOTE-024	-23%	-	-	-	-	-	Descriptive outcome. 12-months PFS KEYNOTE-407 pembrolizumab + chemotherapy: 25% (estimated from Kaplan-Meier curve) [3] 12-months PFS KEYNOTE-024 pembrolizumab monotherapy: 48% (estimated from Kaplan-Meier curve) [4]
AEs grade 3-5, ITT	KEYNOTE-407 vs. KEYNOTE-024	-38.6%	-	-	2.24	1.75-2.87	-	The safety population consisted of all randomised subjects who received at least one dose of study treatment. KEYNOTE-407 Grade 3-5 AEs 69.8% (194/278 pts) in the pembrolizumab + chemotherapy group [3]. KEYNOTE-024 Grade 3-5 AEs 31.2% (48/154 pts) in the pembrolizumab group [5].
Quality of life EORTC-QLQ-C30, ITT	KEYNOTE-407 vs. KEYNOTE-024	-2.95	-	-	-	-	-	Change from baseline in EORTC QLQ-C30 global health status/quality of life score at week 18 in KEYNOTE-407 [1] and week 15 in KEYNOTE-024 [6]. 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

								<p>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]</p> <p>Change from baseline in EORTC QLQ-C30 global health status/quality of life score at week 18 in KEYNOTE-407: 4.85 (95% CI 1.40-8.30)</p> <p>Change from baseline in EORTC QLQ-C30 global health status/quality of life score at week 15 in KEYNOTE-024: 7.80 (95% CI 2.9-12.8)</p> <p>No RR, 95% CI or p-value can be provided.</p>
Objective response rate, PD-L1 ≥ 50%	KEYNOTE-407 Vs. KEYNOTE-024	15.5%	-	-	RR: 1.35	1.04-1.74	-	<p>Response was assessed according to RECIST version 1.1, by means of blinded, independent, central radiologic review. RR and 95% CI are provided. No p-value is available.</p> <p>ORR for patients with PD-L1 ≥ 50%: KEYNOTE 407 pembrolizumab + chemotherapy: 44/73 pts (60.3%, 95% CI 48.1-71.5) [3]</p> <p>KEYNOTE-024 pembrolizumab monotherapy ITT: 69/154 (44.8%, 95% CI 36.8-53.0) [4]</p>

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 planocellulær histologi og PD-L1 ≥ 1% og < 50% 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% and < 50%	KEYNOTE-407	2.4 months	-	-	HR: 0.57	0.36-0.90	-	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), choice of taxane (paclitaxel vs. nab-paclitaxel) and geographic region of enrolment (East Asia vs. rest of the world). Subgroup analysis in patients with PD-L1 ≥ 1% and < 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 7.8 (0.1-19.1) months [3].
12-months OS, PD-L1 ≥ 1% and < 50%	KEYNOTE-407	15.9%	-	-	-	-	-	Descriptive outcome. 12-months OS KEYNOTE-407 PD-L1 ≥ 1% and < 50%: 65.9% in pembrolizumab + chemotherapy vs. 50.0% in chemotherapy. [3]
Discontinuation of all treatments (pembrolizumab/ placebo, carboplatin and paclitaxel/nab-paclitaxel) due to AEs, ITT	KEYNOTE-407	-6.9%	-	-	RR: 2.07	1.21-3.55	-	The safety population consisted of all randomised subjects who received at least one dose of study treatment in KEYNOTE-407. Risk ratio and 95% CI are provided for patients who discontinued all treatments due to adverse events for pembrolizumab + chemotherapy vs. chemotherapy in KEYNOTE-407 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% and < 50%	KEYNOTE-407	2.0 months	-	-	HR: 0.56	0.39-0.80	-	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% and < 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 7.8 (0.1-19.1) months [3].
12-months PFS, PD-L1 ≥ 1% and < 50%	KEYNOTE-407	27%	-	-	-	-	-	Descriptive outcome. 12-months PFS KEYNOTE-407 PD-L1 ≥ 1% and < 50%: Pembrolizumab + chemotherapy 37% vs. chemotherapy 10% (both estimated from Kaplan-Meier curve). [3]
AEs grade 3-5, ITT	KEYNOTE-407	-1.6%	-	-	RR: 1.02	0.91-1.14	-	The safety population consisted of all randomised subjects who received at least one dose of study treatment in KEYNOTE-407. RR and 95% CI are provided for patients who had grade 3-5 adverse events for pembrolizumab + chemotherapy vs. chemotherapy in KEYNOTE-407 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 18)	KEYNOTE-407	4.85	1.40-8.30	0.0060	-	-	-	Change from baseline in EORTC QLQ-C30 global health status/quality of life score at week 18 in KEYNOTE-407. 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]. No RR, 95% CI or p-value can be provided.
Objective response rate, PD-L1 $\geq$ 1% and < 50%	KEYNOTE-407	8.2 %	-	-	RR: 1.18	0.88-1.59	-	Response was assessed according to RECIST version 1.1, by means of blinded, independent, central radiologic review. RR and 95% CI were calculated based on Cochran-Mantel-Haenszel method stratified by PD-L1 status (PD-L1 TPS $\geq$ 1% vs. <1%), taxane chemotherapy (paclitaxel vs. nab-paclitaxel) and geographic region (East Asia vs. non-East Asia) [3]. No p-value is available. [1]

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 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.							
	Studies included in the analysis	Absolute difference in effect			Relative difference in effect			Methods used for quantitative synthesis
		Difference	CI	P value	Hazard/Odds/Risk ratio	CI	P value	
Median OS, PD-L1 < 1%	KEYNOTE-407	5.7	-	-	HR: 0.61	0.38-0.98	-	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), choice of taxane (paclitaxel vs. nab-paclitaxel) and geographic region of enrolment (East Asia vs. rest of the world). Subgroup analysis in patients with PD-L1 < 1% was conducted to estimate the between-group treatment effect for OS with a nominal 95% CI. Median follow-up 7.8 (0.1-19.1) months [3].
12-months OS	KEYNOTE-407	20.9%	-	-	-	-	-	Descriptive outcome. 12-months OS in KEYNOTE-407 PD-L1 < 1%: Pembrolizumab + chemotherapy 64.2% vs. chemotherapy 43.3% [3]
Discontinuation of all treatments (pembrolizumab/ placebo, carboplatin and paclitaxel/nab-paclitaxel) due to AEs, ITT	KEYNOTE-407	-6.9%	-	-	RR: 2.07	1.21-3.55	-	The safety population consisted of all randomised subjects who received at least one dose of study treatment in KEYNOTE-407. Risk ratio and 95% CI are provided for patients who discontinued all treatments due to adverse events for pembrolizumab + chemotherapy vs. chemotherapy in KEYNOTE-407 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-407	1.0	-	-	HR: 0.68	0.47-0.98	-	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 7.8 (0.1-19.1) months. [3]
12-months PFS, PD-L1 < 1%	KEYNOTE-407	7%	-	-	-	-	-	Descriptive outcome. 12-months PFS in KEYNOTE-407 PD-L1 < 1%: Pembrolizumab + chemotherapy 25% vs. chemotherapy 18% (both estimated based on Kaplan-Meier curve). [3]
AEs grade 3-5, ITT	KEYNOTE-407	-1.6%	-	-	RR: 1.02	0.91-1.14	-	The safety population consisted of all randomised subjects who received at least one dose of study treatment in KEYNOTE-407. Risk ratio and 95% CI are provided for patients who had grade 3-5 adverse events for pembrolizumab + chemotherapy vs. chemotherapy in KEYNOTE-407 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 18)	KEYNOTE-407	4.85	1.40-8.30	0.0060	-	-	-	Change from baseline in EORTC QLQ-C30 global health status/quality of life score at week 18 in KEYNOTE-407. 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. No RR, 95% CI or p-value can be provided. [1]
Objective response rate, PD-L1 < 1%	KEYNOTE-407	22.8%	-	-	RR: 1.56	1.17-2.07	-	Response was assessed according to RECIST version 1.1, by means of blinded, independent, central radiologic review. Risk ratio and 95% CI were calculated based on Cochran-Mantel-Haenszel method stratified by PD-L1 status (PD-L1 TPS ≥ 1% vs. <1%), taxane chemotherapy (paclitaxel vs. nab-paclitaxel) and geographic region (East Asia vs. non-East Asia). No p-value is available [3]

Medicinrådets protokol  
for vurdering af klinisk  
merværdi for  
pembrolizumab i  
kombination med  
kemoterapi til  
behandling af  
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 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 protokollen

Protokollen er grundlaget for Medicinrådets vurdering af et nyt lægemiddels kliniske værdi. Den indeholder et eller flere kliniske spørgsmål, som ansøger skal besvare i den endelige ansøgning, og som Medicinrådet skal basere sin vurdering på.

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

### Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	26.02.2019
Ikrafttrædelsesdato	27.02.2019
Dokumentnummer	42467
Versionsnummer	1.0

*Fremkommer der nye og væsentlige oplysninger i sagen af betydning for protokollens indhold, kan Medicinrådet tage protokollen op til fornyet behandling. Det samme gælder, hvis der er begået væsentlige fejl i forbindelse med sagsbehandlingen vedrørende protokollen. Hvis Medicinrådet foretager ændringer i protokollen, vil ansøgende virksomhed få besked.*

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

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

[www.medicinraadet.dk](http://www.medicinraadet.dk)

Sprog: dansk

Format: pdf

Udgivet af Medicinrådet, 27.02.2019

## Indhold

1	Lægemiddelinformationer .....	3
2	Forkortelser .....	4
3	Formål.....	5
4	Baggrund.....	5
4.1	Nuværende behandling .....	6
4.2	Pembrolizumab i kombination med kemoterapi.....	6
5	Kliniske spørgsmål .....	7
5.1	Klinisk spørgsmål 1 .....	7
5.2	Klinisk spørgsmål 2 .....	7
5.3	Klinisk spørgsmål 3 .....	7
5.4	Valg af effektmål.....	8
6	Litteratursøgning.....	10
7	Databehandling og analyse .....	11
8	Andre overvejelser .....	12
9	Referencer.....	13
10	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet.....	14
11	Versionslog .....	15

## 1 Lægemedelinformationer

<b>Lægemedlets oplysninger</b>	
Handelsnavn	Keytruda
Generisk navn	Pembrolizumab (i kombination med paclitaxel el. nab-paclitaxel og carboplatin).
Firma	MSD
ATC-kode	Pembrolizumab: L01XC18 Paclitaxel: L01CD01 Carboplatin: L01XA02
Virkningsmekanisme	Monoklonalt humaniseret antistof mod Programmed Death-1 (PD-1) i kombination med paclitaxel og carboplatin.
Administration/dosis	Intravenøs infusion af pembrolizumab, 200 mg, i kombination carboplatin <i>area under curve</i> (AUC) 6 hver 3. uge og paclitaxel (200 mg/m <sup>2</sup> hver 3. uge) eller nab-paclitaxel (100 mg/m <sup>2</sup> ugentligt).
Forventet EMA-indikation	<i>Keytruda in combination with carboplatin and either paclitaxel or nab-paclitaxel is indicated for the first-line treatment of metastatic squamous NSCLC in adults.</i>

## 2 Forkortelser

ARR:	Absolut risikoreduktion
AUC:	<i>Area under curve</i>
CI:	Konfidensinterval
DOLG:	Dansk Onkologisk Lungecancer Gruppe
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>
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:	Ikke-småcellet lungekræft ( <i>non small-cell lung cancer</i> )
OR:	<i>Odds Ratio</i>
ORR:	Objektiv responsrate ( <i>Objective 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:	Progressionsfri overlevelse ( <i>progression-free survival</i> )
PICO:	<i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>
RR:	Relativ risiko
SAE:	Alvorlig uønsket hændelse ( <i>Serious Adverse Event</i> )
SMD:	<i>Standardized Mean Difference</i>



### 3 Formål

Protokollen har til formål at definere de kliniske spørgsmål, der ønskes belyst i vurderingen af pembrolizumab i kombination med platinholdigt kemoterapi (herfra benævnt som kemoterapi) som mulig standardbehandling i første linje af patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk 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 28. oktober 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 2). Litteratursøgning og databehandling udføres som beskrevet i protokollen.

### 4 Baggrund

#### *Planocellulær lungekræft*

I 2017 blev 4.856 danskere diagnosticeret med lungekræft [1], og dermed er lungekræft en af de hyppigst forekommende kræftsygdomme i Danmark [2]. Af de diagnosticerede har ca. 85 % NSCLC [3]. I slutningen af 2015 levede knap 10.450 personer med lungekræft, mens cirka 3.700 personer årligt dør af lungekræft [2]. Lungekræft har således en høj dødelighed med den senest opgjorte etårs overlevelse i Danmark på 50,8 % for samtlige nydiagnosticerede patienter [1].

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

I år 2016 var der registreret over 2.000 danske patienter med uhelbredelig lungekræft [5]. I år 2015 var etårs overlevelseshraten for patienter med lungekræft stadie IIIB 48,3 % og for stadie IV 25,6 %. I år 2011 var den observerede 5-årsoverlevelse 7,5 % ved stadie IIIB og 2,1 % ved stadie IV [5]. Det estimeres, at ca. 25 % af patienter med stadie IV-sygdom har tumor af planocellulær histologi og ca. 75 % af ikke-planocellulær histologi.

Den store mængde af mutationer der ses i lungekræftceller, 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 kræftcellerne (PD-L1-ekspressionen) hos patienter med lungekræft er korreleret til effekten af disse stoffer, hvorfor PD-L1 bruges som prædiktiv markør for behandlingen. PD-L1-ekspressionen angives som andelen af tumorceller med PD-L1-ekspression på overfladen [6].

## 4.1 Nuværende behandling

Målet med behandling af patienter med uhelbredelig lungekræft er levetidsforlængelse og symptomlindring. Systemisk behandling anvendes i form af kemoterapi, immunterapi eller targeteret behandling [5,6].

Den nuværende behandlingsalgoritme for patienter med planocellulære karcinomer 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 mellem 50 og 1 % benyttes platinbaseret kemoterapi i første linje og immunterapi i anden linje (nivolumab, pembrolizumab eller atezolizumab) hvis PD-L1-ekspressionen er lavere end 1 % kan nivolumab og atezolizumab anvendes i anden linje [6], se tabel 1.

**Tabel 1. Dansk standardbehandling for planocellulær ikke-småcellet lungekræft**

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

## 4.2 Pembrolizumab i kombination med kemoterapi

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

Kemoterapi er en samlet betegnelse for en bred vifte af lægemidler, som på forskellig vis hæmmer cellecyklus. Platinbaseret kemoterapi for patienter med planocellulære karcinomer er i Dansk Onkologisk Lunge Cancer Gruppe (DOLG)s referenceprogram beskrevet som carboplatin sammen med vinorelbine, gemcitabin eller paclitaxel [6].

Kombinationen af pembrolizumab og kemoterapi gør op med den nuværende behandlingsalgoritme. I stedet for først at behandle med én modalitet (immunterapi eller kemoterapi) og skifte til en anden ved sygdomsprogression, behandles patienterne med begge på én gang. Kombinationsbehandlingen giver mulighed for en eventuel synergistisk (gensidigt forstærkende) effekt mellem de to modaliteter, men kan 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 carboplatin *area under curve* (AUC) 6 hver 3. uge og paclitaxel (200 mg/m<sup>2</sup> hver 3. uge) eller nab-paclitaxel (100 mg/m<sup>2</sup> ugentligt). For begge arme var det muligt at fortsætte i vedligeholdelses-behandling med henholdsvis pembrolizumab 200 mg eller placebo 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.

Fagudvalget er opmærksomme på, at dansk standardbehandling med carboplatin er AUC 5, hvormed toksiciteten af carboplatin i det kliniske studie (dosis: AUC 6) kan være større end man normalt vil se i dansk klinisk praksis. Endvidere anvender man i dansk praksis vinorelbine i stedet for paclitaxel. Fagudvalget finder det dokumenteret, at disse regimer er klinisk ligeværdige [7,8]. Alt i alt mener fagudvalget, at

kemoterapiregimet beskrevet i den foreløbige ansøgning svarer til dansk standardbehandling i forhold til effekt, men ikke nødvendigvis bivirkninger.

## 5 Kliniske spørgsmål

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

### 5.1 Klinisk spørgsmål 1

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

*Population*

Voksne patienter med uhelbredelig planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression  $\geq 50$  %.

*Intervention*

Pembrolizumab i kombination med kemoterapi, som beskrevet i afsnit 4.2.

*Komparator*

Pembrolizumab monoterapi.

*Effektmål*

Se tabel 2.

### 5.2 Klinisk spørgsmål 2

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

*Population*

Voksne patienter med uhelbredelig planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression  $\geq 1$  % og  $< 50$  %.

*Intervention*

Pembrolizumab i kombination med kemoterapi, som beskrevet i afsnit 4.2.

*Komparator*

Carboplatinbaseret kemoterapi

*Effektmål*

Se tabel 2.

### 5.3 Klinisk spørgsmål 3

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

*Population*

Voksne patienter med uhelbredelig planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression  $< 1$  %.

*Intervention*

Pembrolizumab i kombination med kemoterapi, som beskrevet i afsnit 4.2.

### Komparator

Carboplatinbaseret kemoterapi.

### Effektmål

Se tabel 2.

## 5.4 Valg af effektmål

Tabel 2 summerer de valgte effektmål, deres vigtighed, mindste klinisk relevante forskel og kategori.

For alle effektmål ønskes både absolutte og relative værdier, jf. ansøgningsskemaet. For de relative værdier vurderes den kliniske relevans (merværdi), jf. 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 2. 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 <i>eller</i> Andel patienter	3 måneder <i>eller</i> 5 % absolut risikoreduktion (ARR) efter 12 og 18 måneder
Behandlingsophør grundet bivirkninger	Kritisk	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter	5 % ARR
Progressionsfri overlevelse (PFS)	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Median forskel <i>eller</i> Andel patienter	3 måneder <i>eller</i> 5 % ARR efter 12 og 18 måneder
Alvorlige uønskede hændelser (grad 3-4)	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter <i>og</i> Kvalitativ sammenligning af bivirkningsprofiler	5 % ARR <i>og</i> Narrativ vurdering
Livskvalitet EORTC-QLQ-C30	Vigtig	Helbredsrelateret livskvalitet	Gennemsnitlig ændring over tid i EORTC-QLQ-C30	≥ 10 point
Objektiv responsrate (ORR)	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter	5 % ARR

\* For alle effektmål 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

Forbedret samlet overlevelse (OS) med mindst mulig toksicitet er det optimale mål for behandling af NSCLC. OS er derfor et kritisk effektmål. Fagudvalget vurderer, at et lægemiddel, der medfører en median forlængelse af levetiden med mindst 3 måneder, har en positiv klinisk merværdi. Dette er fordi, at

restlevetiden hos denne patientgruppe er forholdsvis kort. Hvis data for median overlevelse ikke er modne, kan ansøger i stedet indsende data for absolut risiko reduktion (ARR) efter 12 og 18 måneder. I begge tilfælde vurderes den mindste klinisk relevante forskel som værende 5 % ARR. Når overlevelse således opgøres som andel af patienter i live efter et år og halvandet år, anser fagudvalget en forskel på 5 % 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 lægemidlet har en negativ klinisk merværdi, hvis det medfører behandlingsophør på grund af bivirkninger hos mere end 5 % sammenlignet med komparator.

#### *Vigtige effektmål*

##### Progressionsfri overlevelse

Progressionsfri overlevelse (PFS) anvendes til vurdering af sygdomsprogression og er et relevant og ofte benyttet effektmål i onkologiske studier. Fagudvalget vurderer, at et lægemiddel, der medfører en median forlængelse af PFS med mindst 3 måneder, har en positiv klinisk merværdi. Hvis data for median PFS ikke er modne, kan ansøger i stedet indsende data for absolut risiko reduktion (ARR) efter 12 og 18 måneder. I begge tilfælde vurderes den mindste klinisk relevante forskel som værende 5 % ARR. Hvis effektmålet således opgøres som andel af patienter med PFS efter et år og halvandet år, anser fagudvalget en forskel på 5 % som klinisk relevant.

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

Forekomst af alvorlige bivirkninger grad 3-4 er et udtryk for alvorlig og eventuel dødelig toksicitet af lægemidlet [9]. Fagudvalget anser grad 3-4 bivirkninger som et vigtigt effektmål og vurderer, at lægemidlet har en negativ klinisk merværdi, hvis det medfører alvorlige bivirkninger hos mere end 5 % af patienterne i forhold til placebo.

Fagudvalget ønsker derudover 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. Her ønsker fagudvalget også data på bivirkninger grad 5, der afspejler dødelig toksicitet.

##### Livskvalitet

Livskvalitet kan for NSCLC patienter måles med flere forskellige instrumenter. De to mest velegnede instrumenter er her nævnt i prioriteret rækkefølge: 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) [10–13]. Hvis der er data på livskvalitet baseret på flere af disse instrumenter, vil vurderingen blive baseret på det højst prioriterede instrument.

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 [11]. 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 [14]. Fagudvalget har defineret den mindste klinisk relevante forskel som 10 point, da dette vil overstige grænsen for en lille ændring.

##### Objektiv responsrate (ORR)

Objektiv responsrate (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. Fagudvalget vurderer derfor, at responsraten er et vigtigt effektmål. Fagudvalget finder, at den mindste klinisk relevante forskel er en ARR på 5 % på en etårig tidshorizont.

#### *Mindre vigtige effektmål*

Der indgik ingen mindre vigtige effektmål i fagudvalgets drøftelser.

## 6 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.

<b>Lægemiddel</b>		<b>Indikation</b>
[pembrolizumab, Keytruda]	<i>Blokkene til venstre og højre kombineres med <b>AND</b></i>	[non-small cell lung cancer]
<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>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 ligestillede 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 som udgangspunkt på data fra peer-reviewed publicerede fuldtekstartikler og data fra EMAs EPAR – public assessment report. Data skal derudover stemme overens med protokollens beskrivelser.

## 7 Databehandling og 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 syntesemethode (metaanalyse eller narrativ beskrivelse) begrundes, og specifikke analysevalg truffet i forhold til metoden skal fremgå tydeligt.

## 8 Andre overvejelser

Fagudvalget ønsker separate opgørelser for de patienter, der krydsede over fra kontrolarmen (carboplatinbaseret kemoterapi) 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 er nået frem til.



## 9 Referencer

1. American Joint Committee On Cancer. Lung Cancer Staging [internet]. 7th Edition. 2009. s. 1–2. Tilgængelig fra: <http://cancerstaging.org/references-tools/quickreferences/documents/lungmedium.pdf>
2. Dansk Lunge Cancer Gruppe. Dansk Lunge Cancer Register årsrapport [internet]. 2017. s. 1–150. Tilgængelig fra: [https://www.sundhed.dk/content/cms/83/4683\\_dlcr\\_årsrapport\\_2017-netudgave.pdf](https://www.sundhed.dk/content/cms/83/4683_dlcr_årsrapport_2017-netudgave.pdf)
3. NORDCAN - Association of the Nordic Cancer Registries. Kræftstatistik: Nøgletal og figurer. Danmark - Lunge (inkl. luftrør) [internet]. 2017. s. 1–2. Tilgængelig fra: [http://www-dep.iarc.fr/nordcan/DK/PDF/FS\\_180-208.pdf](http://www-dep.iarc.fr/nordcan/DK/PDF/FS_180-208.pdf)
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.* 2016;27(July):V1–27.
5. Dansk Lunge Cancer Gruppe & Dansk Lunge Cancer Register. Dansk Lunge Cancer Register årsrapport [internet]. Copenhagen; 2016. s. 1–164. 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. 2018.
7. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J, Zhu J, Johnson DH ECOG. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2002;346(2):92–8.
8. Helbekkmo N, Sundstrøm SH, Aasebø U, Fr Brunsvig P, von Plessen C, Hjelde HH, et al. Vinorelbine/carboplatin vs gemcitabine/carboplatin in advanced NSCLC shows similar efficacy, but different impact of toxicity. *Br J Cancer.* 2007;97(3):283–9.
9. (U.S. Department of Health and Human Services). Common Terminology Criteria for Advers Events v4.0 (CTCAE) [internet]. National Cancer Institute Cancer Therapy Evaluation Program; 2010. s. 1–194. Tilgængelig fra: [https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE\\_4.03/CTCAE\\_4.03\\_2010-06-14\\_QuickReference\\_5x7.pdf](https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf)
10. European Organisation for Research and Treatment of Cancer. EORTC QLQ-LC13 scoring manual [internet]. s. 1–2. Tilgængelig fra: [http://www.eortc.be/qol/files/scoringinstructions/lc13\\_summary.pdf](http://www.eortc.be/qol/files/scoringinstructions/lc13_summary.pdf)
11. 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.* 1993;85(5):365–76.
12. Polanski J, Jankowska-Polanska B, Rosinczuk J, Chabowski M, Szymanska-Chabowska A. Quality of life of patients with lung cancer. *Onco Targets Ther.* 2016;9:1023–8.
13. Bergman B, Aaronson NK, Ahmedzai S, Kaasa S, Sullivan M. The EORTC QLQ-LC13: a modular supplement to the EORTC core quality of life questionnaire (QLQ-C30) for use in lung cancer clinical trials. *Eur J Cancer.* 1994;30(5):635–42.
14. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol.* 1998;16(1):139–44.

## 10 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

### Medicinrådets fagudvalg vedrørende lungekræft

<b>Formand</b>	<b>Indstillet af</b>
Christa Haugaard Nyhus Overlæge	Lægevidenskabelige Selskaber
<b>Medlemmer</b>	<b>Udpeget af</b>
Udpegning i gang	Region Nordjylland
Halla Skuladottir Overlæge, dr.med.	Region Midtjylland
Stefan Starup Jeppesen Afdelingslæge	Region Syddanmark
Jeanette Haar Ehlers Overlæge	Region Sjælland
Lotte Engell-Nørregaard 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 patientrepræsentant	Danske Patienter

### Medicinrådets sekretariat

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

## 11 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	26.02.2019	Godkendt af Medicinrådet.