

Medicinrådets protokol  
for revurdering af  
pembrolizumab i  
kombination med  
kemoterapi til  
førstelinjebehandling af  
uhelbredelig  
planocellulær ikke-  
småcellet lungekræft

## Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og indikationsudvidelser skal anbefales som mulig standardbehandling. Medicinrådet udarbejder også behandlingsvejledninger og rekommandationer for anvendelse af medicin på sygehusene. Derudover kan Medicinrådet tage andre typer sager op, der handler om medicinanvendelse.

## Om protokollen

Protokollen beskriver, hvordan Medicinrådet vil foretage vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne. Den indeholder et eller flere kliniske spørgsmål, som den ansøgende virksomhed skal besvare i deres endelige ansøgning. Til hvert spørgsmål knytter sig en definition af patientgruppen, det lægemiddel vi undersøger, den behandling vi sammenligner med og effektmålene. Udover de(t) kliniske spørgsmål indeholder protokollen også en beskrivelse af, hvordan litteratursøgning, -selektion og databehandling skal foregå.

Protokollen er udarbejdet med udgangspunkt i Håndbog for Medicinrådets proces og metode, som du kan finde på Medicinrådets hjemmeside under siden Metoder, og den ansøgende virksomheds foreløbige ansøgning, der fortæller, hvilke data der findes for lægemidlet.

*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.*

Godkendt af Medicinrådet 4. august 2020

Dokumentnummer: 85588

Versionsnummer: 1.0

© Medicinrådet, 2020. 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

## Indhold

1	Begreber og forkortelser .....	3
2	Introduktion .....	4
2.1	Planocellulær ikke-småcellet lungekræft.....	4
2.2	Pembrolizumab i kombination med kemoterapi.....	5
2.3	Nuværende behandling.....	6
3	Kliniske spørgsmål .....	7
3.1	Klinisk spørgsmål 1 .....	7
3.2	Klinisk spørgsmål 2.....	7
3.3	Effektmål .....	8
3.3.1	Kritiske effektmål .....	9
3.3.2	Vigtige effektmål .....	9
4	Litteratursøgning.....	10
5	Databehandling og -analyse.....	10
6	Evidensens kvalitet .....	12
7	Andre overvejelser.....	12
8	Relation til behandlingsvejledning .....	12
9	Referencer.....	13
10	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet.....	15
11	Versionslog.....	16

## 1 Begreber og forkortelser

ARR:	Absolut risikoreduktion
AUC:	<i>Area under the curve</i>
CI:	Konfidensinterval
DOLG:	Dansk Onkologisk Lungecancer Gruppe
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur ( <i>European Medicines Agency</i> )
EORTC– CTAE:	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
EORTC QLQ-C30:	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-life Questionnaire-Core 30</i>
EPAR:	<i>European public assessment report</i>
GRADE:	System til vurdering af evidens ( <i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> )
HR:	<i>Hazard ratio</i>
IASCL:	<i>International Association for the Study of Lung Cancer</i>
ITT:	<i>Intention-to-treat</i>
MKRF:	Mindste klinisk relevante forskel
NSCLC:	Ikke-småcellet lungekræft ( <i>non-small-cell lung cancer</i> )
OR:	<i>Odds ratio</i>
OS:	<i>Overall survival</i>
PD-1:	<i>Programmed cell death protein 1</i>
PD-L1:	<i>Programmed death-ligand 1</i>
PFS:	<i>Progression Free Survival</i>
PS:	<i>Performance Status</i>
PICO:	<i>Population, intervention, comparator, intervention</i>
RECIST:	<i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i>
RR:	Relativ risiko

## 2 Introduktion

Protokollen er udarbejdet, fordi Medicinrådet har modtaget en foreløbig ansøgning fra MSD (Merck Sharp & Dohme), som ønsker, at Medicinrådet revurderer pembrolizumab i kombination med platinbaseret kemoterapi (herfra benævnt som kemoterapi) til førstelinjebehandling af patienter med uhelbredelig planocellulær ikke-småcellet lungekræft med PD-L1-ekspression  $< 50\%$ . Vi modtog den foreløbige ansøgning den 7. maj 2020.

Pembrolizumab i kombination med kemoterapi ønskes revurderet til patienter med PD-L1-ekspression  $\geq 1\%$  og  $< 50\%$  og patienter med PD-L1-ekspression  $< 1\%$  på baggrund af nye data, der er præsenteret som abstract på en international konference [1]. De krav til abstracts, som Medicinrådet har specificeret i Kriteriepapiret om anvendelse af upublicerede data, er opfyldt. Studiets design, metoder og primære resultater er tidligere publiceret i fagfællebedømte fuldtekstartikler.

Kombinationen er tidligere vurderet i Medicinrådet til tre subpopulationer (patienter med PD-L1 ekspression  $\geq 50\%$ , patienter med PD-L1-ekspression  $\geq 1\%$  og  $< 50\%$  og patienter med PD-L-ekspression  $< 1\%$ ) og blev ikke anbefalet til nogen subpopulation på Rådets møde i april 2019.

Medicinrådet anbefaler i sin behandlingsvejledning for førstelinjebehandling af uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft fra august 2019, at patienter med PD-L1-ekspression  $\geq 50\%$  behandles med pembrolizumab monoterapi, mens patienter med lavere PD-L1-ekspression behandles med platinbaseret kemoterapi [2].

Ansøger har ikke ønsket revurdering af kombinationsbehandlingen til patienter med PD-L1-ekspression  $\geq 50\%$  i sin foreløbige ansøgning, og fagudvalget ser intet rationale i at revurdere kombinationen til denne population.

### 2.1 Planocellulær ikke-småcellet lungekræft

Omtrent 4.600 danskere diagnosticeres årligt med lungekræft, og dermed er lungekræft en af de hyppigst forekommende kræftsygdomme i Danmark [3,4]. I slutningen af 2016 levede knap 11.151 personer med lungekræft, mens cirka 3.700 personer årligt dør af lungekræft [4]. Den seneste årsrapport fra Dansk Lunge Cancer Gruppe og Dansk Lunge Cancer Register viser, at 1-årsoverlevelseshraten for samtlige nydiagnosticerede patienter med lungekræft udredt i 2017 uanset stadie var 51,4 %, mens 5-årsoverlevelsen for patienter udredt i 2013 var 15,9 % [5]. Der er altså tale om en sygdom med en relativt dårlig prognose og kort overlevelse efter diagnosetidspunkt for størstedelen af patienterne.

Af de diagnosticerede patienter med lungekræft har ca. 85 % ikke-småcellet lungekræft (*non-small-cell lung cancer* (NSCLC)) [6]. NSCLC inddeles på baggrund af histologi/cytologi i planocellulære og ikke-planocellulære tumorer. Fagudvalget estimerer, at ca. 25 % af patienterne har planocellulære tumorer (svarende til ca. 1.000 patienter) og ca. 75 % af patienterne har ikke-planocellulære tumorer (svarende til ca. 3.000 patienter). Ifølge den seneste årsrapport fra Dansk Lunge Cancer Gruppe (DLCCG) og Dansk Lunge Cancer Register er 1-årsoverlevelseshraten for patienter med planocellulær NSCLC på 57,3 % [5]. Det er derfor en sygdom med en alvorlig prognose.

Lungekræft inddeles i fire stadier (I-IV) afhængigt af udbredelsesgrad, jævnfør International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) Tumor, Node, Metastasis (TNM)-klassifikation for lungekræft. Langt de fleste kliniske studier benytter TNM version 7 [7], mens man i dansk klinisk praksis i dag anvender version 8 [8]. I henhold til version 7 har patienter med spredning til lymfeknuder svarende til N3-sygdom i stadium IIIB, mens stadium IV betyder patienten har metastatisk sygdom. Disse stadier betragtes som udgangspunkt som uhelbredelig NSCLC.

Den store mængde af mutationer, der ses i lungekræftceller, gør dem til mål for angreb fra immunsystemets T-lymfocytter. Imidlertid kan kræftcellerne afværge disse angreb vha. overfladeproteinet Programmed-Death-Ligand 1 (PD-L1). PD-L1 er ligand for og interagerer med Programmed Death-1 (PD-1)-receptoren, som findes på overfladen af T-lymfocytterne. Interaktionen gør, at T-lymfocytten inaktiveres. Mængden af PD-L1 varierer fra tumor til tumor og kan desuden variere indenfor den enkelte tumor. Der er udviklet lægemidler i form af monoklonale antistoffer, der kan mindske PD-L1's hæmmende effekt på immunsystemet. Behandling med disse lægemidler kaldes *check-point inhibitor*-immunterapi.

PD-L1-ekspressionen kan vurderes som andelen af tumorceller med PD-L1-ekspression på overfladen (tumor proportion score, TPS) [7]. PD-L1-ekspression indgår i EMAs indikation for flere lægemidler i kategorien *check-point inhibitor*-immunterapi og indgår i valg af behandling til patienter med uhelbredelig NSCLC i Danmark [8].

## 2.2 Pembrolizumab i kombination med kemoterapi

Pembrolizumab er et monoklonalt, humaniseret antistof rettet mod PD-1-receptoren. Ved at blokere interaktionen mellem liganden PD-L1 og PD-1 forhindrer lægemidlet tumorcellernes hæmning af immunresponset. Pembrolizumab er en såkaldt *checkpoint inhibitor*-immunterapi.

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 Lungecancer Gruppens (DOLG) referenceprogram beskrevet som fire serier carboplatin sammen med vinorelbin, gemcitabin eller paclitaxel. Vinorelbin, gemcitabin og paclitaxel betragtes som klinisk ligeværdige til behandling af lungekræft [2,9].

Pembrolizumab til planocellulær NSCLC har følgende indikation fra Det Europæiske Lægemiddelagentur (*European Medicines Agency (EMA)*), godkendt den 12. marts 2019:

*” Keytruda, i kombination med carboplatin og enten paclitaxel eller nab-paclitaxel, er indiceret til førstelinjebehandling af metastatisk planocellulær NSCLC hos voksne”.*

Denne indikation dækker over patienter med uhelbredelig planocellulær NSCLC, uafhængigt af PD-L1-ekspression.

Pembrolizumab er i forskellige kliniske studier givet vægtbaseret eller i fast dosis. Interventionen blev i det kliniske studie givet som fire serier med pembrolizumab i en fast dosis på 200 mg i kombination med carboplatin doseret som *area under curve 6* (AUC6) hver tredje uge og fire serier paclitaxel (200 mg/m<sup>2</sup> hver tredje uge) eller 12 serier nab-paclitaxel (100 mg/m<sup>2</sup> ugentligt). Serierne blev givet med tre ugers mellemrum i det kliniske studie. I det kliniske studie kunne patienterne fortsætte i vedligeholdelsesbehandling med pembrolizumab 200 mg hver tredje uge indtil progression i sygdommen eller uacceptable bivirkninger eller i yderligere 31 serier.

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 vinorelbin i stedet for paclitaxel. Fagudvalget finder det dokumenteret, at disse regimer er klinisk ligeværdige [10,11]. Alt i alt mener fagudvalget, at kemoterapiregimet beskrevet i den foreløbige ansøgning svarer til dansk standardbehandling i forhold til effekt, men ikke nødvendigvis bivirkninger.

Pembrolizumab som monoterapi eller i kombination med andre lægemidler har EMAs indikation til behandling af adskillige kræftsygdomme udover lungekræft, heriblandt modermærkekræft, Hodgkin lymfom, blærekræft, hovedhalskræft og nyrekræft.

Kombinationen af pembrolizumab og kemoterapi kan ændre den nuværende behandlingsalgoritme for planocellulær NSCLC. I stedet for først at behandle med én modalitet (immunterapi eller kemoterapi) og skifte til en anden ved sygdomsprogression vil patienterne evt. blive behandlet 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.

Behandling med pembrolizumab i kombination med kemoterapi skal revurderes til subpopulationer af patienter, nemlig patienter med PD-L1 ekspresion  $\geq 1\%$  og  $< 50\%$  og patienter med PD-L1 ekspresion  $< 1\%$ . De to subpopulationer udgør hver ca. 1/3 af de samlede antal patienter med uhelbredelig planocellulær NSCLC. Fagudvalget vurderer, at kun patienter i performance status (PS) 0-1 kan komme i betragtning til behandling med pembrolizumab i kombination med kemoterapi. Derudover kan patienter, som modtager højdosis prednisolonbehandling, patienter med alvorlige autoimmune sygdomme samt patienter med andre relevante kliniske kontraindikationer til immunterapi ikke komme i betragtning til kombinationsbehandlingen.

Ifølge den seneste årsrapport fra Dansk Lunge Cancer Gruppe og Dansk Lunge Cancer Register blev der diagnosticeret 941 patienter med planocellulær NSCLC i Danmark i 2018 [5]. Fagudvalget estimerer, at ca. halvdelen af disse patienter vil have uhelbredelig sygdom. På baggrund af ovenstående vil omkring 350 patienter have PD-L1-ekspresion  $< 50\%$  fordelt på de to subpopulationer. Af disse vurderer fagudvalget, at omkring 120 patienter med PD-L1-ekspresion  $\geq 1\%$  og  $< 50\%$  og omkring 120 patienter med PD-L1-ekspresion  $< 1\%$  vil være kandidater til behandling med pembrolizumab i kombination med platinbaseret kemoterapi, hvis kombinationsbehandlingen bliver anbefalet. De resterende patienter vil enten være i PS 2 eller have kontraindikationer.

### 2.3 Nuværende behandling

Behandlingsmålet for uhelbredelig NSCLC er symptomlindring og levetidsforlængelse. Patienter med uhelbredelig NSCLC kan få forskellige typer behandling afhængig af tumorkarakteristika. Hvis tumoren har mutationer, som en behandling kan målrettes mod (i dansk klinisk praksis drejer det sig om aktiverende Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)-mutationer samt anaplastisk lymfomkinase (ALK)-translokationer), er en såkaldt targeteret behandling første valg. Ellers vælges behandlingen ud fra, om tumor er planocellulær eller ikke-planocellulær samt niveauet af PD-L1-ekspresion.

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-ekspresion  $\geq 50\%$  benyttes pembrolizumab som monoterapi i første linje og platin-doublet kemoterapi (også kaldet platinbaseret kemoterapi) i anden linje. For patienter med PD-L1-ekspresion  $< 50\%$  eller  $< 1\%$  og patienter med PD-L1-ekspresion  $< 1\%$  benyttes platin-doublet kemoterapi (også kaldet platinbaseret kemoterapi) i første linje og *check point inhibitor*-immunterapi i anden linje (nivolumab, pembrolizumab eller atezolizumab) [12], se tabel 1.

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

	PD-L1-ekspresion $\geq 50\%$	PD-L1-ekspresion $\geq 1\%$ og $< 50\%$	PD-L1-ekspresion $< 1\%$
Første linje	Pembrolizumab monoterapi	Platinbaseret kemoterapi	Platinbaseret kemoterapi
Anden linje	Platinbaseret kemoterapi	<i>Check point inhibitor</i> -immunterapi (nivolumab, pembrolizumab eller atezolizumab)	<i>Check point inhibitor</i> -immunterapi (nivolumab eller atezolizumab)

### 3 Kliniske spørgsmål

Medicinrådet bruger kliniske spørgsmål til vurderinger af lægemidlers værdi for patienterne. Til hvert spørgsmål knytter sig en definition af patientgruppen (population) af det lægemiddel, vi undersøger (interventionen), af den behandling vi sammenligner med (komparator(er)) og af effektmålene.

I den foreløbige ansøgning har ansøger ønsket en vurdering af den samlede population af patienter med PD-L1 < 50 %, da PD-L1-ekspression på tumorcellerne i planocellulær NSCLC ifølge ansøger ikke har prædiktiv værdi for overlevelse ved behandling med pembrolizumab i kombination med kemoterapi [13]. Fagudvalget har valgt at holde fast i sin opdeling af populationen i patienter med PD-L1-ekspression  $\geq 1$  % og < 50 % og patienter med PD-L1-ekspression < 1 %, da denne opdeling benyttes i Medicinrådets behandlingsvejledning for førstelinjebehandling af uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft, der blev godkendt af Rådet i august 2019 [2]. Opdelingen muliggør en indplacering i Medicinrådets behandlingsvejledning samt lægemiddelrekommandation for førstelinjebehandling af uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft, hvis kombinationsbehandlingen anbefales.

#### 3.1 Klinisk spørgsmål 1

*Hvilken værdi har pembrolizumab i kombination med kemoterapi sammenlignet med platinbaseret kemoterapi til førstelinjebehandling af patienter med uhelbredelig planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression  $\geq 1$  % og < 50 %?*

##### *Population*

Voksne patienter med uhelbredelig planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression  $\geq 1$  % og < 50 % og som ikke tidligere har modtaget systemisk behandling.

##### *Intervention*

Pembrolizumab i kombination med kemoterapi, som beskrevet i afsnit 2.2.

##### *Komparator*

Dansk standardbehandling er platin-doublet kemoterapi (også kaldet platinbaseret kemoterapi).

##### *Effektmål*

De valgte effektmål står i tabel 2.

#### 3.2 Klinisk spørgsmål 2

*Hvilken værdi har pembrolizumab i kombination med kemoterapi sammenlignet med platinbaseret kemoterapi til førstelinjebehandling af patienter med uhelbredelig planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression < 1 %?*

##### *Population*

Voksne patienter med uhelbredelig planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression < 1 % og som ikke tidligere har modtaget systemisk behandling.

##### *Intervention*

Pembrolizumab i kombination med kemoterapi, som beskrevet i afsnit 2.2.

##### *Komparator*

Dansk standardbehandling er platin-doublet kemoterapi (også kaldet platinbaseret kemoterapi).

##### *Effektmål*

De valgte effektmål står i tabel 2.



### 3.3 Effektmål

Medicinrådet mener, at vurderingen af lægemidlets værdi bliver bedst understøttet af de effektmål, der er nævnt i tabel 2. For hvert effektmål har Medicinrådet fastsat en mindste klinisk relevant forskel (MKRF), det vil sige den mindste forskel på effekten mellem pembrolizumab i kombination med platinbaseret kemoterapi og platinbaseret kemoterapi, som vurderes at være klinisk relevant. I det følgende afsnit argumenterer vi for valget af effektmål og de mindste klinisk relevante forskelle.

For at muliggøre en evt. indplacering i behandlingsvejledningen har fagudvalget valgt førstevalget i den gældende lægemiddelrekommandation som komparator. Fagudvalget har ligeledes valgt at tage udgangspunkt i de effektmål og mindste klinisk relevante forskelle, som indgik i Medicinrådets behandlingsvejledning for førstelinjebehandling af uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft, der blev godkendt af Rådet i august 2019 [2].

**Tabel 2. Effektmål.** Oversigt over valgte effektmål. For hvert effektmål er angivet deres vigtighed, måleenhed og mindste klinisk relevante forskel samt indplacering i de tre effektmålsgrupper (dødelighed, livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger, ikkealvorlige symptomer og bivirkninger), som anvendes ved Medicinrådets vurdering af lægemidlets kliniske værdi.

Effektmål	Vigtighed	Effektmåls-gruppe	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel
Overlevelse	Kritisk	Dødelighed	Median, mdr.	3 måneder
			Andel patienter der overlever i 18 måneder	5 %-point
Behandlingsophør grundet uønskede hændelser	Kritisk	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter	5 %-point
Progressionsfri overlevelse (PFS)	Vigtig	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Median, mdr.	3 måneder
Bivirkninger	Vigtig	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter, der oplever en eller flere grad 3-4 uønskede hændelser	5 %-point
			Gennemgang af bivirkningsprofil	Narrativ vurdering
Livskvalitet	Vigtig	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Gennemsnitlig ændring over tid i EORTC-QLQ-C30	≥ 10 point

\*For alle effektmål ønsker vi data med længst mulig opfølgningstid, med mindre andet er angivet.

### 3.3.1 Kritiske effektmål

#### *Overlevelse*

Forbedret samlet overlevelse (OS) med mindst mulig toksicitet er målet for behandling af uhelbredelig NSCLC. Derfor vurderer fagudvalget, at OS er et kritisk effektmål. Der findes mange relevante effektmål for overlevelse, heriblandt medianoverlevelse, 1- og 5-årsoverlevelse. I denne sammenhæng vurderer fagudvalget, at det er relevant at se på både median OS samt overlevelseshraten ved 18 måneder. Fagudvalget mener, at medianen afspejler overlevelsen for den samlede population og vurderer, at 3 måneder er den mindste klinisk relevante forskel i førstelinjebehandling. Derudover ønsker fagudvalget data på raten af patienter, der overlever i 18 måneder. Raten viser, om en gruppe af patienter opnår længerevarende effekt af behandlingen. Her vurderer fagudvalget, at 5 % er den mindste klinisk relevante forskel. Fagudvalget lægger som udgangspunkt hovedvægt på medianoverlevelse, men ønsker også at se på raten af patienter, der overlever i 18 måneder.

De mindste klinisk relevante forskelle er valgt, fordi der er tale om en sygdom med dårlig prognose, således er omkring halvdelen af patienterne behandlet med platinbaseret kemoterapi i live efter et år [14].

#### *Behandlingsophør grundet uønskede hændelser*

Fagudvalget finder, at ophør med en effektiv behandling er kritisk for patienterne. Derfor sættes behandlingsophør grundet uønskede hændelser som et kritisk effektmål. Fagudvalget vurderer, at den mindste klinisk relevante forskel er på 5 %-point. I vurderingen af dette effektmål er fagudvalget opmærksomme på, at behandlingsophør kan dække ophør med en eller flere behandlinger. Fagudvalget vil derfor også tage hensyn til forventet og reel behandlingstid i sin vurdering.

### 3.3.2 Vigtige effektmål

#### *Progressionsfri overlevelse (PFS)*

PFS anvendes til vurdering af sygdomsprogression og er et relevant og ofte benyttet effektmål i onkologiske studier. PFS er defineret som tiden fra randomisering til progression i henhold til Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST v1.1) [15] eller dødsfald. Fagudvalget vurderer, at PFS er et vigtigt effektmål, som kan supplere det kritiske effektmål overlevelse. PFS er ikke et surrogatmål for overlevelse i denne vurdering. Fagudvalget vurderer, at patienterne vil have flere symptomer efter progression. Derfor vil forlænget PFS være af betydning for patienterne.

Fagudvalget vurderer, at 3 måneder er den mindste klinisk relevante forskel. Den mindste klinisk relevante forskel er valgt, fordi der er tale om en sygdom med dårlig prognose, således var median PFS for patienter behandlet med platinbaseret kemoterapi 5,1 måneder i et klinisk studie [14].

#### *Bivirkninger*

Forekomst af uønskede hændelser grad 3-4 er et udtryk for alvorlig toksicitet af lægemidlet [16].

Fagudvalget vurderer, at der for denne patientgruppe er nogen grad af tolerance for bivirkninger, da alternative behandlingsmuligheder er begrænsede. Fagudvalget vurderer, at den andel af patienterne, som oplever grad 3-4 uønskede hændelser, er et vigtigt effektmål, og at den mindste klinisk relevante forskel er på 5 %-point.

Derudover ønsker fagudvalget en kvalitativ gennemgang af bivirkningsprofilerne forbundet med intervention og komparator med henblik på at vurdere bivirkningernes type, håndterbarhed og reversibilitet. Der skal specielt fokuseres på de bivirkninger, som adskiller sig mellem de to grupper, inklusive de bivirkninger der resulterede i dødsfald. Alle bivirkninger skal medtages i den kvalitative gennemgang, inklusive dem med dødelig udgang (grad 5).

### Livskvalitet

Livskvalitet kan for NSCLC-patienter måles med flere forskellige instrumenter. I dette tilfælde vil vurdering af livskvalitet blive baseret på følgende: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30) [17,18].

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]. Fagudvalget vil i deres vurdering tage udgangspunkt i resultater for global livskvalitet. Den mindste klinisk relevante forskel baserer sig på en lille ændring, defineret som 5-10 point på den globale skala [19]. En moderat ændring er 10-20 point, og en stor ændring er > 20 point. Fagudvalget har defineret den mindste klinisk relevante forskel som  $\geq 10$  point, da dette vil overstige mindstegrænsen for en lille ændring. Dette svarer til den mindste klinisk relevante forskel defineret i tidligere vurderinger af targeteret behandling til uhelbredelig NSCLC.

## 4 Litteratursøgning

Medicinrådet har på baggrund af den foreløbige ansøgning undersøgt, om der findes en eller flere artikler publiceret i videnskabelige, fagfællebedømte tidsskrifter, hvor pembrolizumab i kombination med kemoterapi er sammenlignet direkte med platinbaseret kemoterapi.

Medicinrådet har kendskab til følgende artikler og et abstract, som indeholder en direkte sammenligning mellem pembrolizumab i kombination med kemoterapi og platinbaseret kemoterapi.

- 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):2040-2051 [13]
- Mazières J, Kowalski D, Luft A, Vicente D, Tafreshi A, Gümüş M et al. Health-Related Quality of Life With Carboplatin-Paclitaxel or nab-Paclitaxel With or Without Pembrolizumab in Patients With Metastatic Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2020;38(3):271-280 [21]
- Paz-Ares L, Vicente D, Tafreshi A, Robinson A, Soto Parra H, Mazières J et al. Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Metastatic Squamous NSCLC: Final Analysis and Progression After the Next Line of Therapy (PFS2) in KEYNOTE-407. The European Society for Medical Oncology (ESMO) Congress 2019, LBA 852 [1]

Det er tilstrækkeligt datagrundlag til at besvare de kliniske spørgsmål.

Ansøger skal derfor ikke søge efter yderligere artikler, men skal konsultere Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) European public assessment reports (EPAR) for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator.

I den endelige ansøgning skal det tydeligt markeres, hvilke data der er publicerede i fagfællebedømte fuldttekst artikler, og hvilke der stammer fra abstracts.

## 5 Databehandling og -analyse

Ansøger skal bruge Medicinrådets ansøgningsskema til sin endelige ansøgning. Vær opmærksom på følgende:

### Studier og resultater

- Beskriv de inkluderede studier og baselinekarakteristikken af studiepopulationerne.

- Angiv hvilke studier/referencer der er benyttet til at besvare hvilke kliniske spørgsmål.
- Brug som udgangspunkt ansøgningsskemaet til ekstraktion af al relevant data.
- Krydstjek de ekstraherede data med de resultater, der fremgår af de relevante EPARs.
- Angiv årsager, hvis der er uoverensstemmelser mellem resultaterne fra artikler og EPARs.
- Angiv årsager, hvis der er uoverensstemmelser i forhold til PICO mellem protokollen og studierne.
- Vurdér, hvordan uoverensstemmelserne påvirker estimererne.

#### Statistiske analyser

- Begrund valget af syntese metode (metaanalyse eller narrativ beskrivelse), og lad specifikke analysevalg fremgå tydeligt.
- Udfør en komparativ analyse for hvert enkelt effektmål på baggrund af de ekstraherede data.
- Hvis data for et effektmål ikke er baseret på alle deltagere i et studie, skal ansøger ikke gøre forsøg på at erstatte manglende data med en meningsfuld værdi.
- Angiv for hvert effektmål og studie, hvilken analysepopulation (f.eks. intention to treat (ITT), per-protocol) der er anvendt.
- Angiv en sensitivitetanalyse baseret på ITT-populationen, hvis den komparative analyse ikke er baseret herpå.
- Angiv for hvert effektmål og studie, hvilken statistisk analysemetode, der er anvendt.
- Basér de statistiske analyser for dikotome effektmål på den relative forskel.
- Beregn den absolutte forskel med udgangspunkt i den estimerede relative forskel for et antaget niveau på hændelsesraten i komparatorgruppen (jævnfør Appendiks 5 i Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser).
- Foretag eventuelt en indirekte analyse, hvis der ikke foreligger direkte sammenlignende studier, og hvis intervention og komparator er sammenlignet med samme alternative komparator i separate studier. Anvend eventuelt Buchers metode for indirekte justeret sammenligning.

#### Metaanalyser

- Foretag en metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt, hvis der er mere end ét sammenlignende studie.
- Basér metaanalyser vedr. effektmål, hvor forskellige måleinstrumenter er brugt på tværs af de inkluderede studier, på standardized mean difference (SMD). Omregn den estimerede SMD til den foretrukne skala for effektmålet (jævnfør Appendiks 7 i Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser).
- Udfør alene netværksmetaanalyse i de undtagelsesvise situationer, hvor Medicinrådet specifikt beder om det i protokollen. Redegør i disse tilfælde for, i hvilken grad antagelserne om transitivitet og konsistens er opfyldt (gerne ved hjælp af passende statistiske metoder).
- Begrund for alle statistiske analyser valget mellem 'fixed effects'- og 'random effects'-modeller.
- Beskriv den anvendte metode detaljeret.

#### Narrative analyser

- Begrund valget af syntese metode (metaanalyse eller narrativ beskrivelse), og lad specifikke analysevalg fremgå tydeligt.
- Syntetiser data narrativt, hvis det ikke er en mulighed at udarbejde komparative analyser baseret på statistiske metoder.

- Beskriv studie- og patientkarakteristika samt resultater fra de inkluderede studier narrativt og i tabelform med angivelse af resultater pr. effektmål for både intervention og komparator(er).
- Beskriv forskelle mellem studier og vurder, hvorvidt resultaterne er sammenlignelige.

Vær opmærksom på, at Medicinrådets sekretariat forbeholder sig retten til at foretage sensitivitets- og subgruppeanalyser på baggrund af studierne validitet og relevans, uanset valg af analysemetode.

## 6 Evidensens kvalitet

Medicinrådet anvender GRADE (Grading of Recommendations, Assessments, Development and Evaluation) til at foretage en systematisk og transparent vurdering af kvaliteten af evidensen. Evidensens kvalitet fortæller, i hvor høj grad vi kan have tiltro til den evidens, vi baserer vurderingen af lægemidlets værdi på.

## 7 Andre overvejelser

Angående opdeling af patienter i subgrupper på baggrund af PD-L1-ekspresion ønsker fagudvalget data for effekt på særligt OS og PFS opgjort for hver subpopulation defineret i de kliniske spørgsmål og ikke for den samlede gruppe af patienter (med PD-L1-ekspresion < 50 %). Fagudvalget og Medicinrådet vurderer, at dette er nødvendigt for at vurdere den kliniske merværdi og indplacere behandlingen i nuværende behandlingsvejledning og dansk klinisk praksis.

Fagudvalget ønsker separate opgørelser angående patienter, der krydsede over fra kontrolarmen til immunterapi i anden linje, hvis der er data med tilstrækkelig modenhed til at belyse dette.

Fagudvalget ønsker informationer, der kan belyse en vurdering af, hvorvidt og hvordan indførelsen af den ansøgte intervention i dansk klinisk praksis vil påvirke behandlinger i efterfølgende behandlingslinjer, hvad angår type, varighed og forventet effekt.

Ligeledes skal den økonomiske ansøgning afspejle eventuelle forskelle i efterfølgende behandlinger.

## 8 Relation til behandlingsvejledning

I vurderingsrapporten vil fagudvalget tage stilling til pembrolizumab i kombination med kemoterapis foreløbige placering i forhold til de andre lægemidler, der er beskrevet i Medicinrådets behandlingsvejledning for førstelinjebehandling af uhelbredelig NSCLC.

## 9 Referencer

1. Paz-Ares L, Vicente D, Tafreshi A, Robinson A, Soto Parra H, Mazières J, et al. Pembrolizumab (pembro) + chemotherapy (chemo) in metastatic squamous NSCLC: Final analysis and progression after the next line of therapy (PFS2) in KEYNOTE-407. *Ann Oncol* [internet]. 2019;30(October):v918–9. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923753419604400>
2. Medicinrådet. Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til førstelinjebehandling af uhelbredelig ikke- småcellet lungekræft. 2020;0–14. Tilgængelig fra: [https://medicinraadet.dk/media/gh2bqvmw/medicinraadets-behandlingsvejledning-vedr-førstelinjebehandling-af-nsclc-vers-1-2\\_adlegacy.pdf](https://medicinraadet.dk/media/gh2bqvmw/medicinraadets-behandlingsvejledning-vedr-førstelinjebehandling-af-nsclc-vers-1-2_adlegacy.pdf)
3. Kræftens Bekæmpelse. De hyppigste kræftformer [internet]. 2018. Tilgængelig fra: <https://www.cancer.dk/hjaelp-viden/fakta-om-kræft/kræft-i-tal/de-hyppigste-kræftformer/>
4. 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>
5. Register DLG& DLC. 2018 Årsrapport [internet]. 2019. Tilgængelig fra: [https://www.lungecancer.dk/wp-content/uploads/2019/11/Årsrapport-2018\\_netudgave\\_rev.pdf](https://www.lungecancer.dk/wp-content/uploads/2019/11/Årsrapport-2018_netudgave_rev.pdf)
6. 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.
7. Mirsadraee S, Oswal D, Alizadeh Y, Caulo A, van Beek EJ. The 7th lung cancer TNM classification and staging system: Review of the changes and implications. *World J Radiol*. 2012;4(4):128–34.
8. Lim W, Ridge CA, Nicholson AG, Mirsadraee S. The 8th lung cancer TNM classification and clinical staging system: review of the changes and clinical implications. *Quant Imaging Med Surg*. 2018;8(7):709–18.
9. 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>
10. 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.
11. 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.
12. Dansk Onkologisk Lungecancer Gruppe (DOLG). Referenceprogram 2017. Kapitel 4 - NSCLC stadie IV. 2018.
13. 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>
14. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* [internet]. 2018;378(22):2078–92. Tilgængelig fra: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1801005>
15. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response

evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* [internet]. 2009 [citeret 17. januar 2018];45(2):228–47. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19097774>

16. National Institute of Cancer. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) [internet]. NIH Publication. 2017. Tilgængelig fra: [http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic\\_applications/docs/ctcae3.pdf](http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf)
17. European Organisation for Research and Treatment of Cancer. EORTC QLQ-LC13 scoring manual. s. 4–5.
18. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* [internet]. 1993 [citeret 29. marts 2017];85(5):365–76. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8433390>
19. 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.
20. Osoha D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol* [internet]. 1998;16(1):139–44. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9440735>
21. Mazieres J, Kowalski D, Luft A, Vicente D, Tafreshi A, Gümüş M, et al. Health-Related Quality of Life With Carboplatin-Paclitaxel or nab-Paclitaxel With or Without Pembrolizumab in Patients With Metastatic Squamous Non–Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* [internet]. 2020;38(3):271–80. Tilgængelig fra: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.19.01348>

## 10 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

### Medicinrådets fagudvalg vedrørende lungekræft

<b>Formand</b>	<b>Indstillet af</b>
Halla Skuladottir Overlæge, dr.med.	Lægevidenskabelige Selskaber
<b>Medlemmer</b>	<b>Udpeget af</b>
<i>Kan ikke opfylde Medicinrådets habilitetskrav</i>	Region Nordjylland
<i>Udpegning i gang</i>	Region Midtjylland
Stefan Starup Jeppesen Overlæge, ph.d.	Region Syddanmark
Jeanette Haar Ehlers Overlæge	Region Sjælland
Lotte Engell-Nørregård Overlæge, ph.d.	Region Hovedstaden
Nille Behrendt Overlæge	Dansk Patologiselskab
Peder Fabricius Ledende overlæge	Dansk Selskab for Lungemedicin
Nina Hannover Bjarnason Overlæge, dr.med.	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Annie Lorenzen Klinisk farmaceut	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Morten Hiul Suppli Afdelingslæge, ph.d.	Dansk Selskab for Klinisk Onkologi
<i>Ønsker ikke at udpege yderligere medlemmer</i>	Dansk Onkologisk Lungecancer Gruppe
<i>Ønsker ikke at udpege yderligere medlemmer</i>	Dansk Lunge Cancer Gruppe
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>
--



## 11 Versionslog

<b>Version</b>	<b>Dato</b>	<b>Ændring</b>
1.0	4. august 2020	Godkendt af Medicinrådet.