

Tillæg til Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til førstelinjebehandling af uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft

*Direkte indplacering af atezolizumab til
patienter med PD-L1-ekspression ≥ 50 %*



Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

Medicinrådet udarbejder fælles regionale behandlingsvejledninger. Behandlingsvejledningerne indeholder vurderinger af, hvilke lægemidler der er mest hensigtsmæssige at behandle patienter med inden for et terapiområde. De danner dermed grundlag for ensartet høj kvalitet for behandling af patienter på tværs af sygehuse og regioner.

Medicinrådet angiver kliniske rangeringer af de inkluderede lægemidler på baggrund af en redegørelse for evidensen for klinisk effekt og sikkerhed.

Om Medicinrådets behandlingsvejledning

I *Medicinrådets behandlingsvejledning* er datagrundlaget og analyserne, der danner baggrund for Medicinrådets kliniske rangering, beskrevet. Medicinrådet tager i analyserne udgangspunkt i den tidligere udarbejdede protokol. I behandlingsvejledningen tager Medicinrådet stilling til, om der er klinisk betydnende forskelle mellem lægemidlerne, eller om to eller flere af disse kan ligestilles.

Medicinrådets behandlingsvejledning danner baggrund for Medicinrådets lægemiddelrekommandation til regionerne.

Se Metodehåndbog for Medicinrådets vurdering af flere lægemidler inden for samme terapiområde for yderligere information. Du finder denne på Medicinrådets hjemmeside under siden Metoder.

Fremkommer der nye og væsentlige oplysninger af betydning for behandlingsvejledningens indhold, kan Medicinrådet tage den op til fornyet behandling. Det samme gælder, hvis der er begået væsentlige fejl i forbindelse med sagsbehandlingen.

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	1. september 2021
-------------------------	-------------------

Ikrafttrædelsesdato	1. september 2021
----------------------------	-------------------

Dokumentnummer	116586
-----------------------	--------

Versionsnummer	1.0
-----------------------	-----



Indholdsfortegnelse

1.	Medicinrådets anbefaling vedr. lægemidler til førstelinjebehandling af patienter med uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft og PD-L1-ekspression \geq 50 %.....	3
2.	Baggrund	5
3.	Metode	6
4.	Resultater.....	7
4.1	Klinisk spørgsmål 3 og 4	7
4.1.1	Studie- og populationskarakteristika	7
4.1.2	Databehandling og analyse.....	14
4.1.3	Resultater per effektmål	15
4.1.4	Evidensens kvalitet	20
4.1.5	Fra evidens til anbefaling	21
4.1.6	Andre overvejelser.....	22
5.	Referencer.....	23
6.	Versionslog.....	25
7.	Bilag	26
7.1	Bilag 1: PD-L1-cut-off-værdier for de forskellige assays	26
7.2	Bilag 2: Resultater pr. studie.....	27
7.3	Bilag 3: Cochrane – risiko for bias	35
7.4	Bilag 4: Grade.....	38

© Medicinrådet, 2021
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 1. september 2021



1. Medicinrådets anbefaling vedr. lægemidler til førstelinjebehandling af patienter med uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft og PD-L1-ekspression $\geq 50\%$

Formålet med nedenstående tabeller er at vise indplaceringen af atezolizumab og pembrolizumab på baggrund af en systematisk litteratursøgning og kliniske vurderinger fremlagt i tillægget her.

Patienter med ikke-planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression $\geq 50\%$

Anbefaling	Lægemiddel inkl. administration og dosis	Behandlingslængde
Anvend	Pembrolizumab # Atezolizumab	Til progression eller intolerable bivirkninger i maks. 2 år
Overvej		
Anvend ikke rutinemæssigt		
Anvend ikke	Pembrolizumab # i kombination med kemoterapi §	

Patienter med planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression $\geq 50\%$

Anbefaling	Lægemiddel inkl. administration og dosis	Behandlingslængde
Anvend	Pembrolizumab # Atezolizumab	Til progression eller intolerable bivirkninger i maks. 2 år
Overvej		



Anvend ikke rutinemæssigt		
Anvend ikke	Pembrolizumab # i kombination med kemoterapi §	

Symbolforklaringer

§ Ikke anbefalet af Medicinrådet.

Se Medicinrådets anbefaling [her](#) angående dosering og administrationsfrekvens af pembrolizumab.



2. Baggrund

Dette tillæg er udarbejdet som følge af Roches anmodning om direkte indplacering af atezolizumab i Medicinrådets behandlingsvejledning vedr. førstelinjebehandling af uheldelig ikke-småcellet lungekræft (NSCLC). Medicinrådet ønsker at vurdere atezolizumab til førstelinjebehandling af patienter med ikke-småcellet lungekræft og *Programmed death-ligand 1* (PD-L1) - ekspression $\geq 50\%$. Den vil blive sammenlignet med det lægemiddel, der er førstevalg til populationerne jf. [Medicinrådets lægemiddelrekommandation og behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til førstelinjebehandling af uheldelig ikke-småcellet lungekræft](#); pembrolizumab monoterapi. Den vil ikke blive sammenlignet med pembrolizumab i kombination med kemoterapi, som Rådet ikke har anbefalet til populationerne.

De kliniske spørgsmål i tillægget her relaterer sig til kliniske spørgsmål 3 og 4 i [Baggrund for Medicinrådets behandlingsvejledning vedr. førstelinjebehandling af uheldelig ikke-småcellet lungekræft](#).

De nye kliniske spørgsmål er:

Klinisk spørgsmål 3a

Er der klinisk betydende forskelle på lægemidler til behandling af patienter med **ikke-planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression $\geq 50\%$** ?

Klinisk spørgsmål 4a

Er der klinisk betydende forskelle på lægemidler til behandling af patienter med **planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression $\geq 50\%$** ?

Population

Patienter med ikke-planocellulær ikke-småcellet lungekræft og PD-L1-ekspression $\geq 50\%$ (klinisk spørgsmål 3)

Patienter med planocellulær ikke-småcellet lungekræft og PD-L1-ekspression $\geq 50\%$ (klinisk spørgsmål 4)

Intervention

Atezolizumab (intravenøs infusion 1200 mg hver 3. uge)

Komparator

Pembrolizumab monoterapi (se klinisk spørgsmål 9 og 10 i [behandlingsvejledning](#) for overvejelser om dosering og frekvens)

Effektmål

De valgte effektmål fremgår af tabel 1



Tabel 1. Oversigt over valgte effektmål

Effektmål	Vigtighed	Mindste klinisk relevante forskel
Overall survival (OS)	Kritisk	Forskel i median OS på 3 måneder og Forskel i andel af patienter i live efter 12 og 18 måneder på 5 % ARR
Behandlingsophør grundet bivirkninger	Kritisk	5 % ARR
Alvorlige uønskede hændelser (grad 3-4)	Vigtig	5 % ARR og Kvalitativ sammenligning af bivirkningsprofiler
PFS	Vigtig	Forskel i median PFS på 3 måneder og Forskel i andel af patienter som har PFS efter 12 og 18 måneder på 5 % ARR
Livskvalitet	Vigtig	Klinisk betydende ændring på valideret skema

3. Metode

På baggrund af ovenstående tillæg til klinisk spørgsmål 3 og 4 i behandlingsvejledningen har Roche (herefter omtalt som virksomheden) indsendt dokumentation i form af litteratursøgning og komparative analyser, der besvarer de kliniske spørgsmål. Medicinrådet vurderer, at dokumentationen er udarbejdet i overensstemmelse med Medicinrådets metoder og derfor kan danne grundlag for dette tillæg til behandlingsvejledningen.



4. Resultater

4.1 Klinisk spørgsmål 3 og 4

4.1.1 Studie- og populationskarakteristika

Nedenfor beskriver og vurderer Medicinrådet den litteratur, som virksomheden har anvendt. Denne gennemgang gælder for både klinisk spørgsmål 3 og 4, da samme studier ligger til grund for de to kliniske spørgsmål.

Virksomheden har søgt litteratur med søgestrengen fra [Baggrund for Medicinrådets behandlingsvejledning vedr. førstelinjebehandling af uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft](#) og fundet seks fuldtekstartikler og fire abstrakts fra tre kliniske studier, der stemmer overens med in- og eksklusionskriterierne. Desuden indgår lægemidlernes produktresuméer for både atezolizumab [1] og pembrolizumab [2]. Tabel 2 viser en oversigt over studierne.

Tabel 2. Oversigt over studier

Publikationer	Klinisk forsøg	NCT-nummer	Intervention vs. komparator	Anvendelse
Herbst RS et al. 2020 [3]	IMpower110	NCT02409342	Atezolizumab vs. kemoterapi	
de Marinis F et al. 2020 – abstrakt [4]				
Herbst RS et al. 2020 – abstrakt [5]				
Reck M et al. 2016 [6]	KEYNOTE-024	NCT02142738	Pembrolizumab vs. kemoterapi	Klinisk spg. 3 (ikke-planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression \geq 50 %) og 4 (planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression \geq 50 %); atezolizumab vs. pembrolizumab
Brahmer J et al. 2017 [7]				
Reck M et al. 2019 [8]				
Reck M et al. 2021 [9]				



Publikationer	Klinisk forsøg	NCT-nummer	Intervention vs. komparator	Anvendelse
Mok T et al. 2019 [10]	KEYNOTE-042	NCT02220894	Pembrolizumab vs. kemoterapi	
Mok T et al. 2019 – abstrakt [11]				
Cho et al. 2020 – abstract [12]				

IMpower110

IMpower110 er et randomiseret, ublindet fase 3 studie af effekt og sikkerhed af atezolizumab monoterapi sammenlignet med platinbaseret kemoterapi til behandling af patienter med uhelbredelig (avanceret) NSCLC uden forudgående behandling med kemoterapi og uden ALK-translokation eller aktiverende EGFR-mutation. Studiet inkluderede både patienter med planocellulær og ikke-planocellulær NSCLC. Alle patienter havde PD-L1 ekspresion $\geq 1\%$ på tumorcellerne (TC) eller på tumor-infiltrerende immunceller (IC), vurderet med assay SP142.

Patienterne blev randomiseret 1:1 til 1200 mg atezolizumab (n = 277) hver 3. uge eller platinbaseret kemoterapi (n = 277) hver 3. uge i 4 eller 6 serier. Patienter med ikke-planocellulær NSCLC modtog cisplatin eller carboplatin i combination med pemetrexed efterfulgt af vedligeholdelsesbehandling med pemetrexed indtil progression, uacceptabel toksicitet eller død. Patienter med planocellulær NSCLC modtog cisplatin eller carboplatin i combination med gemcitabine efterfulgt af *best supportive care* indtil progression, uacceptabel toksicitet eller død. Randomiseringen var stratificeret efter køn (mænd vs. kvinder), *Eastern Cooperative Oncology Group* performance status (ECOG PS) (0 vs. 1), histologi (ikke-planocellulær vs. planocellulær), og PD-L1-ekspresion (PD-L1-ekspresion $\geq 1\%$ på tumorceller og hvilken som helst PD-L1-ekspresion på tumor-infiltrerende immunceller vs. PD-L1-ekspresion $< 1\%$ på tumorceller og PD-L1-ekspresion $\geq 1\%$ på tumor-infiltrerende immunceller).

Studiets primære endepunkt var OS og andre relevante effektmål var investigator-vurderet PFS, livskvalitet og sikkerhed/bivirkninger. Studiets primære endepunkt blev analyseret i følgende PD-L1 subpopulationer: TC/IC 3 (PD-L1 $\geq 50\%$); TC2/IC 2/3 (PD-L1 $\geq 5\%$); og TC/IC 1/2/3 (PD-L1 $\geq 1\%$ eller *intention-to-treat* (ITT)). Hvis resultaterne viste sig at være signifikante for OS, vil PFS blive analyseret i samme subpopulationer. Sikkerhedsanalyser er baseret på alle patienter, der modtog mindst én dosis af studiebehandlingen.

KEYNOTE-024

KEYNOTE-024 er et randomiseret, ublindet fase 3 studie af effekt og sikkerhed af pembrolizumab monoterapi sammenlignet med *standard of care* (SOC) platinbaseret kemoterapi til behandling af patienter med uhelbredelig NSCLC uden forudgående systemisk behandling af deres metastatiske sygdom og uden ALK-translokation eller aktiverende EGFR-mutation. Studiet inkluderede både patienter med planocellulær og



ikke-planocellulær NSCLC. Alle patienter havde PD-L1 ekspresion $\geq 50\%$ på tumorcellerne, vurderet med assay 22C3.

Patienter blev randomiseret 1:1 til 200 mg pembrolizumab (n = 154) hver 3. uge op til 35 serier eller platinbaseret kemoterapi (n = 151) hver 3. uge i 4 eller 6 serier. Overkrydsning fra kemoterapi-armen ved progression var tilladt. Randomiseringen var stratificeret efter performance status (ECOG PS 0 vs. 1), histologi (ikke-planocellulær vs. planocellulær) og geografi (østasien vs. ikke-østasien).

Effektanalyser er baseret på alle randomiserede patienter og sikkerhedsanalyser er baseret på alle patienter, der modtog mindst én dosis af studiebehandlingen. Studiets primære endepunkt var PFS vurderet af en blindet uafhængig komité. Andre relevante effektmål er OS, livskvalitet og sikkerhed/bivirkninger.

KEYNOTE-042

KEYNOTE-042 er et randomiseret, ublindt fase 3-studie af effekt og sikkerhed af pembrolizumab monoterapi sammenlignet med SOC platinbaseret kemoterapi til behandling af patienter med uhelbredelig NSCLC uden forudgående systemisk behandling af deres metastatiske sygdom og uden ALK-translokation eller aktiverende EGFR-mutation. Studiet inkluderede både patienter med planocellulær og ikke-planocellulær NSCLC. Alle patienter havde en ECOG score 0-1, ≥ 3 måneder i forventet levealder og PD-L1 ekspresion $\geq 1\%$ på tumorcellerne, vurderet med assay 22C3.

Patienter blev randomiseret 1:1 til 200 mg pembrolizumab (n = 154) hver 3. uge op til 35 serier eller platinbaseret kemoterapi (n = 151) hver 3. uge i 4 eller 6 serier. Randomiseringen var stratificeret efter geografi (Øst-Asia vs. resten af verden), performance status (ECOG PS 0 vs. 1), histologi (ikke-planocellulær vs. planocellulær) og PD-L1-ekspresion ($\geq 50\%$ vs. 1 %-49 %).

Effektanalyser er baseret på alle randomiserede patienter, og sikkerhedsanalyser er baseret på alle patienter, der modtog mindst én dosis af studiebehandlingen. Studiets primære endepunkt var OS i følgende subpopulationer: PD-L1-ekspresion $\geq 50\%$; PD-L1-ekspresion $\geq 20\%$; og PD-L1-ekspresion $\geq 1\%$. Andre relevante effektmål er PFS i samme subpopulationer, vurderet af en blindet uafhængig komité og sikkerhed/bivirkninger.

Tabel 3 og 4 viser hhv. studiekarakteristika og baselinekarakteristika.



Tabel 3. Oversigt over studiekarakteristika for de anvendte studier

Studienavn	NCT-nummer	Studiearme		Data cut-off	Opfølgningstid (ITT)	Dobbelt-blindet	Overkrydsning tilladt	Patient-subgruppe	Referencer	Effekt mål (per Medicinrådets protokol)
		Intervention	Komparator							
KEYNOTE-024	NCT02142738	Pembrolizumab	Kemoterapi	9. maj, 2016	11,2 mdr.	Nej	Ja	ALK/EGFR-negativ, PD-L1 ≥ 50 %	Reck et al. 2016 EPAR	PFS i ikke-planocellulær og planocellulær AE i <i>safety</i> population
				9. maj, 2016	11,2 mdr.				Brahmer et al. 2017	Livskvalitet i blandet histologi
				10. juli, 2017	25,2 mdr.				Reck et al. 2019	OS i ikke-planocellulær og planocellulær
				1. juni, 2020	60 mdr.				Reck et al. 2021	OS og PFS i blandet histologi TRAE i <i>safety</i> population
KEYNOTE-042	NCT02775435	Pembrolizumab	Kemoterapi	26. feb., 2018	11,2 mdr.	Nej	Nej	ALK/EGFR-negativ, PD-L1 ≥ 50 %	Mok et al. 2019	OS i ikke-planocellulær og planocellulær
				4. sept., 2018	14,0 mdr.				Mok et al. 2019 – abstrakt EPAR	AE i <i>safety</i> population
				21. feb., 2020	46,9 mdr.				Cho et al. 2020 - abstrakt	OS og PFS i blandet histologi TRAE i <i>safety</i> population
IMpower110	NCT02409342	Atezolizumab	Kemoterapi	10. sept., 2018	15,7 mdr.	Nej	Nej	ALK/EGFR-negativ, PD-L1 ≥ 50 %	Herbst et al. 2020 <i>Data on file</i>	OS og PFS (<i>data on file</i>) i ikke-planocellulær og planocellulær



				10. sept., 2018	15,7 mdr.				Marinis et al. 2020 – abstrakt	Livskvalitet i blandet histologi
				4. feb., 2020	31,3 mdr.				Herbst et al. 2020 – abstrakt <i>Data on file</i>	OS og PFS i blandet histologi AE og TRAE i <i>safety</i> population OS i ikke-planocellulær og planocellulær – <i>data on file</i>



Tabel 4. Oversigt over baselinekarakteristika for de anvendte studier

	IMpower110		KEYNOTE-024		KEYNOTE-042	
	Atezolizumab (n = 277)	Kemoterapi (n = 277)	Pembrolizumab (n = 154)	Kemoterapi (n = 151)	Pembrolizumab (n = 637)	Kemoterapi (n = 637)
Alder, år	63 (33-79)	66 (33-87)	64.6 (33-90)	66.0 (38-85)	63 (57-69)	63 (57-69)
Mænd, %	70,8 %	69,7 %	59,7 %	62,9 %	71 %	71 %
ECOG PS, PD-L1 ≥ 50 %, antal (%)	0: 35 (32,7) 1: 72 (67,3)	0: 38 (38,8) 1: 60 (61,2)	0: 54(35,1) 1: 99 (64,3)	0: 53 (35,1) 1: 98 (64,9)	0: 96 (32) 1: 208 (68)	0: 91 (30) 1: 209 (70)
<i>Histology, PD-L1 ≥ 50 %, antal (%)</i>						
Planocellulær	27 (25,2)	23 (23,5)	29 (18,8)	27 (17,9)	107 (36)	114 (38)
Ikke-planocellulær	80 (74,8)	75 (76,5)	125 (81,2)	124 (82,1)	192 (64)	186 (62)
<i>Ryger-status, PD-L1 ≥ 50 %, n (%)</i>						
Nuværende	20 (18,7)	29 (29,6)	34 (22,1)	31 (20,5)	57 (19)	59 (20)
Tidligere	78 (72,2)	54 (55,1)	115 (74,7)	101 (66,9)	178 (60)	174 (58)
Aldrig	9 (8,4)	15 (15,3)	5 (3,2)	19 (12,6)	64 (21)	67 (22)
PD-L1-ekspression*, antal (%)	TC3 el. IC3: 107 (38,6) TC el. IC 2/3: 166 (59,9) TC el. IC 1/2/3: 277 (100)	TC3 el. IC3: 98 (35,4) TC el. IC 2/3: 162 (58,5) TC el. IC1/2/3: 277 (100)	TPS ≥ 50 %: 154 (100)	TPS ≥ 50 %: 151 (100)	TPS ≥ 50 %: 299 (47) TPS ≥ 20 %: 413 (65) TPS ≥ 1 %: 637 (100)	TPS ≥ 50 %: 300 (47) TPS ≥ 20 %: 405 (64) TPS ≥ 1%: 637 (100)



	IMpower110		KEYNOTE-024		KEYNOTE-042	
Tidligere behandling, antal (%)	Data for ITT-population (n=285): Minimum én tidligere behandling: 43 (15,1) Tidligere adjuverende/ neoadjuverende: 36 (12,6) Tidligere behandling af metastatisk sygdom: 6 (2,1) Andre behandlinger: 2 (0,7)	Data for ITT population (n=287): Minimum én tidligere behandling: 40 (13,9) Tidligere adjuverende/ neoadjuverende: 35 (12,2) Tidligere behandling af metastatisk sygdom: 6 (2,1) Andre behandlinger: 0 (0)	Tidligere neo-adjuverende: 3 (1,9) Tidligere adjuverende: 6 (3,9)	Tidligere neo-adjuverende: 1 (0,7) Tidligere adjuverende: 3 (2,0)	Tidligere behandling af ikke-metastatisk sygdom: Strålebehandling: 75 (12) Neoadjuverende: 3 (<1) Adjuverende: 18 (3)	Tidligere behandling af ikke-metastatisk sygdom: Strålebehandling: 81 (13) Neoadjuverende: 7 (1) Adjuverende: 12 (2)
Etnicitet/region, antal (%)	Kaukasisk: 227 (81,9) Asiatisk: 45 (16,2) Sort: 2 (0,7) Ukendt: 2 (0,7)	Kaukasisk: 240 (86,6) Asiatisk: 30 (10,8) Sort: 2 (0,7) Ukendt: 5 (1,8)	Ikke-Østasien: 133 (86,4) Østasien: 21 (13,6)	Ikke-Østasien: 132 (87,4) Østasien: 19 (12,6)	Europa: 149 (23) Østasien: 185 (29) Latin Amerika: 136 (21) Andre: 167 (26)	Europa: 137 (22) Østasien: 185 (29) Latin Amerika: 133 (21) Andre: 182 (29)

*Se bilag 1 vedr. PD-L1 cut-off-værdier for de forskellige assays.

ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group performance status; PD-L1 = Programmed death-ligand 1; ITT = intention-to-treat; TC = tumorceller; IC = tumor-infiltrerende immunceller; TPS = Tumor Proportion Score.

I alle tre studier indgår der patienter med uhelbredelig NSCLC uden forudgående behandling af deres avancerede sygdom. Patienterne skulle have PD-L1-ekspression ≥ 1 % i IMpower 110 og KEYNOTE-042 men ≥ 50 % i KEYNOTE-024. Kun data for subpopulationen af patienter med PD-L1 ≥ 50 % fra IMpower110 og KEYNOTE-042 indgår i vurderingen her. Både patienter med ikke-planocellulær og planocellulær NSCLC indgik i studierne. Forskellige assays blev brugt til at vurdere PD-L1-ekspressionen i studierne; SP142 for atezolizumab og 22C3 for pembrolizumab. I IMpower110 blev patienter dog også vurderet med de to andre assays på markedet: 22C3 og SP263, som viste, at atezolizumab havde gavnlige effekt i subpopulationen af patienter med PD-L1 ≥ 50 %, uafhængigt hvilket assay der blev brugt.



Overordnet vurderer fagudvalget, at de tre studiepopulationer er sammenlignelige med hinanden og ikke afviger væsentligt fra den danske patientpopulation. Der er små forskelle mellem studierne, bl.a. indgår der flere patienter med planocellulær NSCLC i KEYNOTE-042, ryger-status er en anelse ubalanceret mellem de to arme i PD-L1 \geq 50 % population i IMpower110 og KEYNOTE-024, og der indgår flere asiatiske patienter i KEYNOTE-042-studiet sammenlignet med de øvrige to. Fagudvalget vurderer, at disse forskelle betyder, at de komparative analyser er forbundet med en vis usikkerhed, men at studierne ligner hinanden nok, til at de kan indgå i en formel indirekte statistisk analyse.

Slutteligt påpeger fagudvalget, at studierne afviger fra den danske patientpopulation, idet gennemsnitsalderen for danske patienter er højere (70-71 år vs. 63-66 i studierne), og i Danmark er der højere frekvens af kvinder, der diagnosticeres med lungekræft (ca. 50 % vs. ca. 30 % i studierne). I sammenligningen mellem atezolizumab og pembrolizumab vurderer fagudvalget dog, at denne afvigelse ikke påvirker resultaterne.

4.1.2 Databehandling og analyse

I dette afsnit er datagrundlaget, databehandlingen og analyserne for hvert effektmål beskrevet.

Da der ikke findes en direkte sammenligning af atezolizumab og pembrolizumab til patienter med ikke-planocellulær eller planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression \geq 50 %, er der udført en indirekte komparativ analyse på baggrund af subpopulationerne i IMpower110 vs. KEYNOTE-024 og IMpower110 vs. KEYNOTE-042. Den relative forskel er estimeret ved brug af Buchers metode, hvilket begrundes i sammenligneligheden af studierne – både hvad angår studiepopulationerne og studiedesign.

Den indirekte sammenligning er i henhold til Medicinrådets metoder. Medicinrådet har ikke fundet anledning til at foretage ændringer af beregninger foretaget af virksomheden eller supplere med yderligere beregninger.

Virksomheden har indleveret *data on file*, som ønskes behandlet fortroligt. Disse data (beskrivelse af hvor meget længere opfølgningstid er m.m.) indgår ikke i selve vurderingen, som skal baseres på et grundlag, der kan offentliggøres. Fagudvalget har gennemgået data og taget stilling til, om de ændrer noget i vurderingen.

Følgende fremhæves vedr. den indirekte sammenligning:

- Der foreligger kun resultater fra den indirekte sammenligning for hver subpopulation (ikke-planocellulær og planocellulær) på følgende effektmål:
 - Overlevelse (overall survival (OS)) – relativ effektforskel. Resultater fra både IMpower110 vs. KEYNOTE-024 og IMpower110 vs. KEYNOTE-042
 - Progressionsfri overlevelse (progressions-free survival (PFS)) – relativ effektforskel. Resultater fra IMpower110 vs. KEYNOTE-024, da der ikke foreligger data på subpopulationsniveau fra KEYNOTE-042.
- Da OS og PFS ikke er opgjort separat for patienter med ikke-planocellulær og planocellulær NSCLC i de nyeste data-cut-off opgørelser fra KEYNOTE-studierne, blev



data-cut-off fra september 2018 (opfølgningstid 15,7 mdr.) fra IMpower110 og maj 2016 (opfølgningstid 11,2 mdr.) og februar 2018 (opfølgningstid 11,2 mdr.) fra hhv. KEYNOTE-024 og -042 brugt i sammenligningen. Det skyldes, at den gennemsnitlige opfølgningstid i de tre studier var mere sammenlignelig ved disse opgørelser.

- Data på sikkerhed og livskvalitet vil blive gennemgået kvalitativt med henblik på at vurdere, om der forskelle mellem de to lægemidler, der er af klinisk betydning for patienterne. Dette begrundes i forskelle mellem studierne, hvad angår opgørelsen af endepunkterne samt de forskellige opfølgningstider mellem studierne. Data på ITT-populationen og efter længst opfølgningstid vil ligge til grund.
- Da der ikke foreligger data fra alle studier på median OS/PFS eller OS/PFS-rate, opdelt på patienter med ikke- planocellulær og planocellulær histologi, som kan indgå i en indirekte sammenligning, kan en absolut effektforskel for hver histologisubtype ikke udregnes. Virksomheden har i stedet for udført en Buchers analyse på disse måleenheder ved brug af data på patienter med PD-L1-ekspression $\geq 50\%$, uanset histologi (dvs. blandet histologi). Data fra februar 2020, data-cut-off for atezolizumab (median opfølgningstid 31,3 mdr.) og de nyeste data-cut-off for pembrolizumab indgik i sammenligningen (median opfølgningstid på 60 og 46,9 mdr. i hhv. KEYNOTE-024 og 042). Fagudvalget vil gennemgå resultaterne til perspektivering, men understreger, at disse er forbundet med usikkerhed, da det ikke kan udelukkes, at der er forskel i effekt mellem de to histologytyper.
- I de indirekte sammenligninger antages det, at kemoterapi-armene i studierne og de to forskellige assays til at måle PD-L1-niveau (SP142 for atezolizumab og 22C3 for pembrolizumab) er sammenlignelige og ikke påvirker resultaterne på baggrund af den sammenligning af assays, der blev lavet i IMpower110. Medicinrådet accepterer denne tilgang.

4.1.3 Resultater per effektmål

Præsentation af resultater for OS (kritisk)

Resultaterne fra de indirekte sammenligninger fremgår af tabel 5. Der foreligger resultater fra en indirekte sammenligning af patienter med ikke-planocellulær eller planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression $\geq 50\%$ fra både IMpower110 vs. KEYNOTE-024 og IMpower110 vs. KEYNOTE-042 (relativ effektforskel). Derudover foreligger der resultater fra en indirekte sammenligning af patienter med PD-L1-ekspression $\geq 50\%$, uanset histologi (blandet histologi), fra både IMpower110 vs. KEYNOTE-024 og IMpower110 vs. KEYNOTE-042 (relativ og absolut effektforskel).

I tabel 10-12 fremgår de resultater fra hvert studie, som indgår i de indirekte sammenligninger.



Tabel 5. OS-resultater fra de indirekte sammenligninger

Population	Inkluderede studier (vs. IMpower110)	Forskel i relative tal – HR [95 % CI]	Forskel i absolutte tal – OS-rate [95 % CI]	Forskel i absolutte tal – median OS [95 % CI]
Ikke-planocellulær	KEYNOTE-024	1,07 [0,61; 1,88]	NA	NA
	KEYNOTE-042	0,76 [0,45; 1,26]	NA	NA
Planocellulær	KEYNOTE-024	0,77 [0,25; 2,31]	NA	NA
	KEYNOTE-042	1,06 [0,41; 2,75]	NA	NA
Blandet histologi	KEYNOTE-024	1,23 [0,79; 1,90]	-5.38 %-point [-19,10; 5,37] (12 mdr. -rate)	-4,84 mdr. [-12,45; 6,94]
	KEYNOTE-042	1,12 [0,75; 1,66]	-4.03 %-point [-18,43; 9,83] (24 mdr. -rate)	-2,11 mdr. [-7,95; 6,58]

CI = Konfidensinterval.

Fagudvalgets konklusion på effektmålet OS

På baggrund af resultaterne vurderer fagudvalget, at der ikke er forskel mellem atezolizumab og pembrolizumab, hvad angår OS hos patienter med ikke-planocellulær eller planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression $\geq 50\%$.

I vurderingen har fagudvalget lagt vægt på den relative effektforskel fra de indirekte sammenligninger på patienter med ikke-planocellulær eller planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression $\geq 50\%$, som viser, at der ikke kan påvises en statistisk relevant effektforskel.

Der foreligger kun data på den absolutte effektforskel i median overlevelse og 12/24-måneders OS-rate fra patienter med PD-L1-ekspression $\geq 50\%$, uanset histologi (blandet histologi). Her viser resultaterne fra den indirekte sammenligning ligeledes, at der ikke kan påvises en klinisk relevant effektforskel. Som nævnt ovenfor lægger fagudvalget ikke stor vægt på resultaterne fra populationen med blandet histologi, da det ikke kan udelukkes, at der er forskel i effekt mellem de to histologyper.

Fagudvalgets vurdering af effektmålet behandlingsophør grundet uønskede hændelser (kritisk)

For dette effektmål er resultaterne opgjort for ITT-populationen (blandet histologi). Fagudvalget vurderer, at histologi ikke vil have indflydelse på, om en patient oplever uønskede hændelser, hvorfor disse data er acceptable. Derudover bidrager data på ITT-populationen med et større datagrundlag end data på subpopulationsniveau.



Tabel 6. Resultater for behandlingsophør uden uønskede hændelser fra hvert studie

Studie	Intervention	Median opfølgningstid	N	Behandlingsophør grundet uønskede hændelser, n (%)	Forskel i absolutte tal
IMpower110 [5]	Atezolizumab	31,3 mdr.	286	21 (7,3)	-9,8 %-point
	Kemoterapi		263	45 (17,1)	
KEYNOTE-024 [13]	Pembrolizumab	11,2 mdr.	154	14 (9,1)	-4,9 %-point
	Kemoterapi		150	21 (14,0)	
KEYNOTE-042 [14]	Pembrolizumab	14,0 mdr.	636	130 (20,4)	5,6 %-point
	Kemoterapi		615	91 (14,8)	

Fagudvalget bemærker, at den kvalitative sammenligning skal tages med forbehold pga. bl.a. forskelle i dataopgørelse, studiedesign og opfølgningstid mellem studierne. På baggrund af datagrundlaget og klinisk erfaring med begge lægemidler vurderer fagudvalget dog, at der ikke er en klinisk betydende forskel mellem atezolizumab og pembrolizumab, hvad angår behandlingsophør grundet uønskede hændelser.

Fagudvalgets vurdering af effektmålet alvorlige uønskede hændelser, grad 3-4 (vigtigt)

For dette effektmål er resultaterne opgjort for ITT-populationen (blandet histologi). Fagudvalget vurderer, at histologi ikke vil have indflydelse på, om en patient oplever uønskede hændelser, hvorfor disse data er acceptable.

Tabel 7. Resultater for uønskede hændelser, grad 3-4 fra hvert studie

Studie	Intervention	Median opfølgningstid	N	Uønskede hændelser grad 3-4, n (%)	Forskel i absolutte tal
IMpower110 [5]	Atezolizumab	31,3 mdr.	286	97 (33,9) grade 5: 12 (4,2)	-19,3 %-point
	Kemoterapi		263	140 (53,2) grade 5: 11 (4,2)	
KEYNOTE-024 [13]	Pembrolizumab	11,2 mdr.	154	82 (53,2)* grade 5: 9 (5,8)	-19,5 %-point
	Kemoterapi		150	109 (72,7)* grade 5: 7 (4,7)	



Studie	Intervention	Median opfølgningstid	N	Uønskede hændelser grad 3-4, n (%)	Forskel i absolutte tal
KEYNOTE-042 [14]	Pembrolizumab	14,0 mdr.	636	326 (51,3)* grade 5: 68 (10,7)	-5,6 %-point
	Kemoterapi		615	350 (56,9)* grade 5: 47 (7,6)	

*Data for grad 3-5 uønskede hændelser.

Fagudvalget bemærker, at den kvalitative sammenligning skal tages med forbehold pga. bl.a. forskelle i dataopgørelse, studiedesign og opfølgningstid mellem studierne. På baggrund af datagrundlaget samt klinisk erfaring med begge lægemidler vurderer fagudvalget dog, at der ikke er en klinisk betydende forskel mellem atezolizumab og pembrolizumab, hvad angår grad 3-4 uønskede hændelser.

Kvalitativ gennemgang af lægemidlernes bivirkningsprofiler

De rapporterede bivirkninger for atezolizumab fra IMpower110 var i henhold til atezolizumabs kendte bivirkningsprofil. Ifølge produktresuméet er de mest almindelige bivirkninger (> 10 %) ved behandling med atezolizumab træthed (34,5 %), nedsat appetit (24,0 %), kvalme (22,4 %), pyreksi (20,1 %), diarré (19,9 %), hoste (19,8 %), udslæt (19,8 %), dyspnø (19,0 %), smerter i bevægeapparatet (14,7 %), rygsmerter (14,4 %), opkastning (14,1 %), kløe (pruritus) (14,0 %), asteni (13,9 %), ledsmerter (arthralgi) (13,6 %), urinvejsinfektion (13,1 %) og hovedpine (10,9 %) [1].

De rapporterede bivirkninger for pembrolizumab fra KEYNOTE-024 og KEYNOTE-042 var i henhold til pembrolizumabs kendte bivirkningsprofil. Ifølge produktresuméet er de hyppigste bivirkninger træthed (32 %), kvalme (21 %) og diarré (21 %). Størstedelen af de rapporterede bivirkninger ved monoterapi var af sværhedsgrad 1 eller 2. De alvorligste bivirkninger var immunrelaterede bivirkninger og alvorlige infusionsreaktioner [2].

Immunrelaterede bivirkninger fra de tre studier

I IMpower110 oplevede 6,6 % af patienterne grad 3-4 immunrelaterede uønskede hændelser (*data-cut-off* sept. 2018) med leveranormaliteter (4,2 %) som de hyppigste. Ved den nyeste update blev der rapporteret immunrelaterede uønskede hændelser hos 8,7 % af patienterne og ingen dødsfald forårsaget af immunrelaterede uønskede hændelser [5]. 13,3 % af patienterne, der modtog atezolizumab, havde brug for kortikosteroider.

I KEYNOTE-studierne blev infusionsreaktioner inkluderet i opgørelsen af immunrelaterede uønskede hændelser, hvilket adskiller sig fra IMpower110. 34,4 % af patienterne i KEYNOTE-024 oplevede immunrelaterede uønskede hændelser, hvor 13,6 % var grade 3-5 (*data-cut-off* juni 2020). De hyppigste uønskede hændelser var pneumonitis (3,2 %) og svær hudreaktion (3,9 %) [9].



I KEYNOTE-042 oplevede 27,5 % af patienterne immunrelaterede uønskede hændelser, hvor 8,2 % var grade 3-5 og ét tilfælde af pneumonitis var dødeligt hos en patient med mange komorbiditeter (*data-cut-off* feb. 2020) [12].

Fagudvalgets samlede vurdering på baggrund af lægemidlernes bivirkningsprofiler

Både atezolizumab og pembrolizumab kan medføre en række bivirkninger, og for begge lægemidler er der særlig opmærksomhed på de immunrelaterede langtidsbivirkninger. Fagudvalget har klinisk erfaring med begge præparater og vurderer, at der ikke er forskel i bivirkningsprofilen mellem atezolizumab og pembrolizumab, hvad angår forekomsten af alvorlige bivirkninger og immunrelaterede langtidsbivirkninger.

Præsentation af resultater for PFS (vigtigt)

Resultaterne fra de indirekte sammenligninger fremgår af tabel 8. Der foreligger resultater fra en indirekte sammenligning af patienter med ikke-planocellulær eller planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression ≥ 50 %, men kun fra IMpower110 vs. KEYNOTE-024 (relativ effektforskel), da der ikke foreligger data på subpopulationerne fra KEYNOTE-042-studiet. Derudover foreligger der resultater fra en indirekte sammenligning af patienter med PD-L1-ekspression ≥ 50 %, uanset histologi (blandet histologi), fra både IMpower110 vs. KEYNOTE-024 og IMpower110 vs. KEYNOTE-042 (relativ og absolut effektforskel).

I tabel 13-15 fremgår de resultater fra hvert studie, som indgår i de indirekte sammenligninger.

Tabel 8. PFS-resultater fra de indirekte sammenligninger

Population	Inkluderede studier (vs. IMpower110)	Forskel i relative tal – HR [95 % CI]	Forskel i absolutte tal – PFS-rate [95 % CI]	Forskel i absolutte tal – median PFS [95 % CI]
Ikke-planocellulær	KEYNOTE-024	■	■	■
Planocellulær	KEYNOTE-024	■	■	■
Blandet histologi	KEYNOTE-024	1,18 [0,79; 1,77]	-5,33 %-point [-15,52; 8,50] (36-mdr.-rate)	-1,17 mdr. [-3,36; 2,10]
	KEYNOTE-042	0,69 [0,48; 1,00]	11,68 %-point [0,11; 24,80] (36-mdr.-rate)	2,86 mdr. [0,02; 6,94]

CI = Konfidensinterval.

Fagudvalgets konklusion på effektmålet PFS

På baggrund af resultaterne vurderer fagudvalget, at der ikke er forskel mellem atezolizumab og pembrolizumab, hvad angår PFS hos patienter med ikke-planocellulær eller planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression ≥ 50 %.



I vurderingen har fagudvalget lagt vægt på den relative effektforskel fra de indirekte sammenligninger på patienter med ikke-planocellulær eller planocellulær NSCLC, som viser, at der ikke kan påvises en statistisk relevant effektforskel.

Der foreligger kun data for den absolutte effektforskel i median PFS og 36-måneders PFS-rate fra patienter med PD-L1-ekspression ≥ 50 %, uanset histologi (blandet histologi). Her viser resultaterne fra den indirekte sammenligning mellem IMpower110 og KEYNOTE-024, at der ikke kan påvises en klinisk relevant effektforskel. Ved den indirekte sammenligning mellem IMpower110 og KEYNOTE-042 er nedre grænsen på konfidensintervallet for både median PFS og PFS-rate større end 0, hvilket indikerer, at der er forskel mellem atezolizumab og pembrolizumab til fordel for atezolizumab. Fagudvalget anser dog forskellen som værende for lille til at have klinisk betydning, da den nedre grænse ligger meget tæt på 0. Som nævnt ovenfor lægger fagudvalget ikke stor vægt på resultaterne fra populationen med blandet histologi, da det ikke kan udelukkes, at der er forskel i effekt mellem de to histologyper.

Fagudvalgets vurdering af effektmålet livskvalitet (vigtigt)

Nedenfor beskrives de data, der foreligger fra IMpower110 og KEYNOTE-024. Der findes ikke livskvalitetsdata fra KEYNOTE-042-studiet.

I IMpower110 er der data på EORTC QLQ-C30 og på det lungekræftspecifikke modul EORTC QLQ-LC13. Fra uge 24 til 57 var det gennemsnitlige fald i QLQ-C30 mindre i atezolizumab-armen end i kemoterapi-armen hos patienter med PD-L1-ekspression ≥ 50 % (blandet histologi). For begge arme kunne der ikke dokumenteres en forbedring i livskvalitet, der var af klinisk betydning. Der var ikke forskel mellem armene, hvad angår tid til forværring (*time to deterioration* (TTD)) i hoste, bryst smerter, dyspnø og den 3-symptom kompositte score fra QLQ-LC13 [4].

I KEYNOTE-024 er der ligeledes data på EORTC QLQ-C30 og EORTC QLQ-LC13 samt på det generiske livskvalitetsværktøj EQ-5D-3L. Ved uge 15 blev der rapporteret en forbedring på 6,9 point i pembrolizumab-armen sammenlignet med en 0,9 points forværring i kemoterapi-armen for QLQ-C30. Data på den 3-symptom kompositte score (hoste, bryst smerter og dyspnø) fra QLQ-LC13 viste, at færre patienter oplevede en forværring i pembrolizumab-armen (31 %) sammenlignet med kemoterapi-armen (39 %). Tid til forværring var længere i pembrolizumab-armen sammenlignet med kemoterapi-armen [7].

Fagudvalget vurderer, at datagrundlaget besværliggør enhver sammenligning af livskvalitet rapporteret i de to studier. Ud fra klinisk erfaring med checkpoint inhibitor-immunterapi formoder fagudvalget, at der ikke er forskel mellem atezolizumab og pembrolizumab, hvad angår livskvalitet af betydning for patienterne.

4.1.4 Evidensens kvalitet

Medicinerådet har anvendt GRADE til at foretage en systematisk og transparent vurdering af kvaliteten af evidensen. Nedenfor følger en beskrivelse af vurderingen af de væsentligste domæner for hvert klinisk spørgsmål. Vurdering af risikoen for bias ved



[Cochrane risk of bias tool 2.0](#) ved de enkelte studier fremgår af bilag 3. Den fuldstændige GRADE-vurdering og begrundelserne er samlet i en GRADE-profil (bilag 4).

Indledningsvis blev lægemidlernes direkte sammenligninger med kemoterapi vurderet.

- Overordnet var IMpower110-studiet af atezolizumab sammenlignet med kemoterapi af meget lav kvalitet. Evidensen er nedgraderet på baggrund af inkonsistens (kun ét studie), unøjagtighed (konfidensintervallet for effektmålet OS, planocellulær subpopulation og blandet histologi, indeholder en beslutningsgrænse) og indirekthed (Median OS/PFS og OS/PFS-rate opgjort på patienter med PD-L1-ekspression $\geq 50\%$, blandet histologi fremfor den relevante subpopulation).
- Overordnet var KEYNOTE-024-studiet af pembrolizumab sammenlignet med kemoterapi af lav kvalitet. Evidensen er nedgraderet på baggrund af inkonsistens (kun ét studie), unøjagtighed (konfidensintervallet for effektmålet OS, planocellulær subpopulation, indeholder en beslutningsgrænse) og indirekthed (Median OS/PFS og OS/PFS-rate opgjort på ITT-populationen fremfor den relevante subpopulation).
- Overordnet var KEYNOTE-042-studiet af pembrolizumab sammenlignet med kemoterapi af meget lav kvalitet. Evidensen er nedgraderet på baggrund af inkonsistens (kun ét studie), unøjagtighed (konfidensintervallet for effektmålet OS, ikke-planocellulær subpopulation, indeholder en beslutningsgrænse) og indirekthed (Median OS/PFS og OS/PFS-rate opgjort på patienter med PD-L1-ekspression $\geq 50\%$, blandet histologi fremfor den relevante subpopulation).

Da merværdien af atezolizumab sammenlignet med pembrolizumab, hvad angår OS- og PFS-data, er vurderet via indirekte sammenligninger, er der for begge effektmål yderligere nedjusteret for indirekte evidens. Den samlede evidenskvalitet for de to kliniske spørgsmål er vurderet ud fra det lavest vurderede kritiske effektmål (OS-data ved alle studier).

Evidensens kvalitet er meget lav, hvilket betyder, at nye studier med høj sandsynlighed kan ændre konklusionen.

4.1.5 Fra evidens til anbefaling

Fagudvalget vurderer, at der for patienter med uhelbredelig ikke-planocellulær eller planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression $\geq 50\%$ ikke er klinisk betydende forskelle mellem atezolizumab og pembrolizumab.

Lægemidlernes effekt på overlevelse og progressionsfri overlevelse er sammenlignelig. Begge lægemidler kan medføre en række bivirkninger, og for begge lægemidler er der særlig opmærksomhed på de immunrelaterede langtidsbivirkninger. Ud fra studiedata og fagudvalget kliniske erfaring med begge lægemidler vurderer fagudvalget, at der ikke er forskel mellem lægemidlerne i forhold til alvorlige bivirkninger, som kan være af væsentlig betydning for patienterne. Ligeledes formoder fagudvalget, at der ikke er forskel mellem atezolizumab og pembrolizumab, hvad angår livskvalitet.



Overordnet vurderer fagudvalget, at atezolizumab og pembrolizumab er ligeværdige behandlingsalternativer, og at de to lægemidler kan ligestilles til patienter med ikke-planocellulær eller planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression ≥ 50 %.

4.1.6 Andre overvejelser

Virksomheden har indleveret data efter længere opfølgningstid, der endnu ikke er publiceret, og som virksomheden har ønsket behandlet fortroligt. Fagudvalget har gennemgået data og vurderet, at resultaterne ikke afviger fra resultaterne efter kortere opfølgningstid, som ligger til grund for vurderingen.



5. Referencer

1. European Medicines Agency (EMA). Atezolizumab produktresumé. 2021; Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecentriq-epar-product-information_da.pdf
2. European Medicines Agency (EMA). Pembrolizumab produktresumé. 2021; Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_da.pdf
3. Herbst RS, Giaccone G, de Marinis F, Reinmuth N, Vergnenegre A, Barrios CH, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of PD-L1–Selected Patients with NSCLC. *N Engl J Med* [internet]. 2020;383(14):1328–39. Tilgængelig fra: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1917346>
4. de Marinis F, Giaccone G, Herbst RS, Oprean C-M, Szczesna A, Boukovinas I, et al. Patient-reported outcomes (PROs) in the randomized, phase III IMpower110 study of atezolizumab (atezo) vs chemotherapy in 1L metastatic NSCLC. *J Clin Oncol* [internet]. 2020;38(15_suppl):9594–9594. Tilgængelig fra: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.9594
5. Herbst R, De Marinis F, Giaccone G, Vergnenegre A, Barrios C, Morise M, et al. FP13.03 IMpower110: Updated OS Analysis of Atezolizumab vs Platinum-Based Chemotherapy as First-Line Treatment in PD-L1–Selected NSCLC. *J Thorac Oncol* [internet]. 2021;16(3):S224–5. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1556086421001842>
6. 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* [internet]. 2016;375(19):1823–33. Tilgængelig fra: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1606774>
7. Brahmer JR, 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, randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* [internet]. 2017;18(12):1600–9. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204517306903>
8. 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* [internet]. 2019;37(7):537–46. Tilgængelig fra: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.18.00149>
9. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csósz T, Fülöp A, et al. Five-Year Outcomes With Pembrolizumab Versus Chemotherapy for Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score \geq 50%. *J Clin Oncol* [internet]. 2021;39(21):2339–49. Tilgængelig fra: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.21.00174>
10. Mok TSK, Wu Y-L, Kudaba I, Kowalski DM, Cho BC, Turna HZ, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-



- 042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet* [internet]. 2019;393(10183):1819–30. Tilgængelig fra:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673618324097>
11. Mok TS., Wu Y-L, Kudaba I, Kowalski DM, Cho BC, Turna HZ, et al. Final analysis of the phase III KEYNOTE-042 study: Pembrolizumab (Pembro) versus platinum-based chemotherapy (Chemo) as first-line therapy for patients (Pts) with PD-L1–positive locally advanced/metastatic NSCLC. *Ann Oncol* [internet]. 2019;30:i38. Tilgængelig fra:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923753419300511>
 12. Cho BC, Wu Y, Lopes G, Kudaba I, Kowalski DM, Turna HZ, et al. FP13.04 KEYNOTE-042 3-Year Survival Update: 1L Pembrolizumab vs Platinum-Based Chemotherapy for PD-L1+ Locally Advanced/Metastatic NSCLC. *J Thorac Oncol* [internet]. 2021;16(3):S225–6. Tilgængelig fra:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1556086421001854>
 13. European Medicines Agency (EMA). Pembrolizumab EPAR-Procedure No. EMEA/H/C/003820/II/0011. 2016; Tilgængelig fra:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-3820-ii-0011-epar-assessment-report-variation_en.pdf
 14. European Medicines Agency (EMA). Pembrolizumab EPAR-Procedure No. EMEA/H/C/003820/II/0057. 2020; Tilgængelig fra:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-3820-ii-0057-epar-assessment-report-variation_en.pdf



6. Versionslog

Versionslog		
Version	Dato	Ændring
1.0	1. september 2021	Godkendt af Medicinrådet.



7. Bilag

7.1 Bilag 1: PD-L1-cut-off-værdier for de forskellige assays

Tabel 9. Cut-off-værdier for de to anvendte assays til at vurdere PD-L1-ekspression: SP142 og 22C3

PD-L1-assay	PD-L1-ekspression			
	Høj	Medium til høj	Positiv	Negativ
SP142 PD-L1 IHC (VENTANA) Atezolizumab-studier	TC3 eller IC3 PD-L1-ekspression ≥ 50 % af tumorcellerne (TC3) eller ≥ 10 % af tumorarealet sammenstår af PD-L1-positive tumor-infiltrerende immunceller (IC3)	TC2/3 eller IC2/3 PD-L1-ekspression ≥ 5 % af tumorcellerne (TC2/3) eller ≥ 5 % af tumorarealet sammenstår af PD-L1-positive tumor-infiltrerende immunceller (IC2/3)	TC1/2/3 eller IC1/2/3 PD-L1-ekspression ≥ 1 % af tumorcellerne (TC1/2/3) eller ≥ 1 % af tumorarealet sammenstår af PD-L1-positive tumor-infiltrerende immunceller (IC1/2/3)	TC0 og IC0 PD-L1-ekspression < 1 % af tumorcellerne (TC0) og < 1 % af tumorarealet sammenstår af PD-L1-positive tumor-infiltrerende immunceller (IC0)
22C3 PD-L1 IHC (DAKO) Pembrolizumab-studier	TPS ≥ 50 % PD-L1-ekspression ≥ 50 % af tumorcellerne	TPS ≥ 20 % PD-L1-ekspression ≥ 20 % af tumorcellerne	TPS ≥ 1 % PD-L1-ekspression ≥ 1 % af tumorcellerne	TPS < 1 % PD-L1-ekspression < 1 % af tumorcellerne

IHC = Immunhistokemi, TC = Tumorceller, IC = Tumor-infiltrerende immunceller, TPS = *Tumor Proportion Score*.



7.2 Bilag 2: Resultater pr. studie

Tabel 10. OS-resultater fra de tre studier hos patienter med ikke-planocellulær NSCLC og PD-L1 ≥ 50 %

Studie	Intervention	Median opfølgningstid	N	OS				
				Median i mdr.	12 mdr.-rate	18 mdr.-rate	HR [95 % CI]	Kaplan-Meier-kurve
IMpower110 [3]	Atezolizumab	15,7 mdr.*	80	20,2	NR	NR	0,62 [0,40; 0,96]	Nej
	Kemoterapi		75	10,5	NR	NR		
IMpower110 (Data on file)	Atezolizumab	31,3 mdr.*	80	■	■	■	■	■
	Kemoterapi		75	■	■	■		
KEYNOTE-024 [8]	Pembrolizumab	25,2 mdr.*	125	NR	NR	NR	0,58 [0,41; 0,83]	Nej
	Kemoterapi		124	NR	NR	NR		
KEYNOTE-042 [10]	Pembrolizumab	12,8 mdr.*	192	NR	NR	NR	0,82 [0,63; 1,07]	Nej
	Kemoterapi		186	NR	NR	NR		

*Median opfølgningstid i ITT.

CI = Konfidensinterval, HR = Hazard ratio, NR = *Not reported*.



Tabel 11. OS-resultater fra de tre studier hos patienter med planocellulær NSCLC og PD-L1 ≥ 50 %

Studie	Intervention	Median opfølgningstid	N	OS				
				Median i mdr.	12 mdr.-rate	18 mdr.-rate	HR [95 % CI]	Kaplan-Meier-kurve
IMpower110 [3]	Atezolizumab	15,7 mdr.*	27	NR	NR	NR	0,56 [0,23; 1,37]	Nej
	Kemoterapi		23	15,3	NR	NR		
IMpower110 (Data on file)	Atezolizumab	31,3 mdr.*	27	■	■	■	■ ■	■
	Kemoterapi		23	■	■	■		
KEYNOTE-024 [8]	Pembrolizumab	25,2 mdr.*	29	NR	NR	NR	0,73 [0,38; 1,39]	Nej
	Kemoterapi		27	NR	NR	NR		
KEYNOTE-042 [10]	Pembrolizumab	12,8 mdr.*	107	NR	NR	NR	0,53 [0,38; 0,75]	Nej
	Kemoterapi		114	NR	NR	NR		

*Median opfølgningstid i ITT.

CI = Konfidensinterval, HR = Hazard ratio, NR = *Not reported*.



Tabel 12. OS-resultater fra de tre studier hos patienter med PD-L1 \geq 50 %, blandet histologi

Studie	Intervention	Median opfølgningstid	N	OS				
				Median i mdr. [95 % CI]	12 mdr.-rate	18 mdr.-rate	HR [95 % CI]	Kaplan-Meier-kurve
IMpower110 [5] Data on file	Atezolizumab	31,3 mdr.	107	20,2 [17,2; 27,9]	66,1 %	■	0,76 [0,54; 1,09]	Ja
	Kemoterapi		98	14,7 [7,4; 17,7]	52,3 %	■		
KEYNOTE-024 [9]	Atezolizumab	60 mdr.	154	26,3 [18,3; 40,4]	NR	NR	0,62 [0,48; 0,81]	Ja
	Kemoterapi		151	13,4 [9,4; 18,3]	NR	NR		
KEYNOTE-042 [12]	Pembrolizumab	46,9 mdr.	299	20,0 [15,9; 24,2]	NR	NR	0,68 [0,57; 0,82]	Ja
	Kemoterapi		300	12,2 [10,4; 14,6]				

CI = Konfidensinterval, HR = Hazard ratio, NR = *Not reported*.



Tabel 13. PFS-resultater fra de to studier hos patienter med ikke-planocellulær NSCLC og PD-L1 ≥ 50 %

Studie	Intervention	Median opfølgningstid	N	Progressionsfri overlevelse (PFS)				
				Median i mdr. [95 % CI]	ARR, 12 mdr.	ARR, 18 mdr.	HR [95 % CI]	Kaplan-Meier-kurve
IMpower110 Data on file	Atezolizumab	15,7 mdr.*	80	■	■	■	■ ■ ■	■
	Kemoterapi		75	■	■	■		
IMpower110 Data on file	Atezolizumab	31,3 mdr.*	80	■	■	■	■ ■ ■	■
	Kemoterapi		75	■	■	■		
KEYNOTE-024 [6]	Pembrolizumab	11,2 mdr.*	125	NR	NR	NR	0,55 [0,39-0,76]	Nej
	Kemoterapi		124	NR	NR	NR		

*Median opfølgningstid i ITT.

CI = Konfidensinterval, ARR = Absolut risikoreduktion, HR = Hazard ratio, NR = *Not reported*.



Tabel 14. PFS-resultater fra de to studier hos patienter med planocellulær NSCLC og PD-L1 ≥ 50 %

Studie	Intervention	Median opfølgningstid	N	Progressionsfri overlevelse (PFS)				
				Median i mdr. [95 % CI]	ARR, 12 mdr.	ARR, 18 mdr.	HR [95 % CI]	Kaplan-Meier-kurve
IMpower110 Data on file	Atezolizumab	15,7 mdr.*	27	■	■	■	■	■
	Kemoterapi		23	■	■	■		
IMpower110 Data on file	Atezolizumab	31,3 mdr.*	27	■	■	■	■	■
	Kemoterapi		23	■	■	■		
KEYNOTE-024 [6]	Pembrolizumab	11,2 mdr.*	29	NR	NR	NR	0,35 [0,17-0,71]	Nej
	Kemoterapi		27	NR	NR	NR		

*Median opfølgningstid i ITT.

CI = Konfidensinterval, ARR = Absolut risikoreduktion, HR = Hazard ratio, NR = *Not reported*.



Tabel 15. PFS-resultater fra de tre studier hos patienter med PD-L1 \geq 50 %, blandet histologi

Studie	Intervention	Median opfølgningstid	N	Progression-free survival				
				Median i mdr. [95 % CI]	ARR, 12 mdr.	ARR, 18 mdr.	HR [95 % CI]	Kaplan-Meier-kurve
IMpower110 [5] Data on file	Atezolizumab	31,3 mdr.	107	8,2 [6,8-11,4]	39,2 %	■	0,59 [0,43-0,81]	Ja
	Kemoterapi		98	5,0 [4,2-5,7]	19,2 %	■		
KEYNOTE-024 [9]	Pembrolizumab	60 mdr.	154	7,7 [6,1-10,2]	NR	NR	0,50 [0,39-0,65]	Ja
	Kemoterapi		151	5,5 [4,2-6,2]	NR	NR		
KEYNOTE-042 [12]	Pembrolizumab	46,9 mdr.	299	6,5 [5,9-8,6]	NR	NR	0,85 [0,72-1,02]	Nej
	Kemoterapi		300	6,5 [6,2-7,6]				

CI = Konfidensinterval, HR = Hazard ratio, NR = Not reported.



Tabel 16. Behandlingsophør grundet TRAEs (*treatment-related adverse events*) i safety populationen

Studie	Intervention	Median opfølgningstid	N	Ophør grundet TRAEs, antal (%)
KEYNOTE-024 [9]	Pembrolizumab	60,0 mdr. [^]	154	21 (13,6)
	Kemoterapi		150	16 (10,7)
KEYNOTE-042 [12]	Pembrolizumab	46,9 mdr.	636	58 (9,1)
	Kemoterapi		615	59 (9,6)

[^]Uændret siden analysen efter 25,2 måneders median opfølgning.



Tabel 17. Grad 3-4 TRAEs i safety-populationen

Studie	Intervention	Median opfølgningstid	N	Grad 3-4 TRAEs, antal (%)
IMpower110 [5]	Atezolizumab	31,3 mdr.	286	41 (14,3) grad 5: 0 (0,0)
	Kemoterapi		263	118 (44,9) grad 5: 1 (0,4)
KEYNOTE-024 [9]	Pembrolizumab	60,0 mdr.	154	48 (31,2)* grad 5: 2 (1,3)
	Kemoterapi		150	80 (53,3)* grad 5: 3 (2,0)
KEYNOTE-042 [12]	Pembrolizumab	46,9 mdr.	636	120 (18,9)* grad 5: 13 (2,0)
	Kemoterapi		615	256 (41,6)* grad 5: 14 (2,3)

*Data for grad ≥ 3 TRAEs.



7.3 Bilag 3: Cochrane – risiko for bias

Vurdering af risiko for bias ved [Cochrane risk of bias tool 2.0](#).

Table 18. Vurdering af risiko for bias – Herbst et al., 2020, IMpower 110, NCT02409342

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Lav	Randomisering foretaget med et interaktivt voice- eller webbaseret responsystem. Permuted-block-randomisering. Randomiseringen var stratificeret efter køn (mænd vs. kvinder), <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> performance status (ECOG PS) (0 vs. 1), histologi (ikke-planocellulær vs. planocellulær) og PD-L1-ekspression (PD-L1-ekspression $\geq 1\%$ på tumorceller og hvilken som helst PD-L1-ekspression på tumor-infiltrerende immunceller vs. PD-L1-ekspression $< 1\%$ på tumorceller og PD-L1-ekspression $\geq 1\%$ på tumor-infiltrerende immunceller).
Effekt af tildeling til intervention	Lav	Ublindet studie, men ingen afvigelser i studieplanen som følge heraf.
Manglende data for effektmål	Lav	Data er opgjort på prædefinerede subpopulationer samt ITT-populationen, og der foreligger data på de effektmål, der er beskrevet i studieprotokollen.
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Forbehold	Studiedesign kan have påvirket livskvalitetsdata, som er rapporteret af patienten, da studiet var ublindet.
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Lav	Der foreligger data på de effektmål, der er beskrevet i studieprotokollen, og der er ingen indikation om selektiv rapportering
Overordnet risiko for bias	Forbehold	Den overordnede risiko for bias er med forbehold, da studiet var ublindet.



Table 19. Vurdering af risiko for bias – Reck et al., 2016, KEYNOTE-024, NCT02142738

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Lav	Randomisering foretaget med et interaktivt voice-system og et integreret webbaseret responssystem. Permuted-block-randomisering. Randomiseringen var stratificeret efter performance status (ECOG PS 0 vs. 1), histologi (ikke-planocellulær vs. planocellulær) og geografi (Østasien vs. ikke-Østasien). Overkrydsning fra kemoterapi-armen ved progression var tilladt.
Effekt af tildeling til intervention	Forbehold	Ublindet studie, men ingen afvigelser i studieplanen som følge heraf. Pga. overkrydsning kan det ikke udelukkes, at der var større tendens for patienter i kemoterapi-armen til at krydse over til interventionsarmen, end der ellers ville have været.
Manglende data for effektmål	Lav	Data er opgjort på ITT-populationen, og der foreligger data på de effektmål, der er beskrevet i studieprotokollen.
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Forbehold	Studiedesign kan have påvirket livskvalitetsdata, som er rapporteret af patienten, da studiet var ublindet.
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Lav	Der foreligger data på de effektmål, der er beskrevet i studieprotokollen, og der er ingen indikation om selektiv rapportering
Overordnet risiko for bias	Forbehold	Den overordnede risiko for bias er med forbehold, da studiet var ublindet, og overkrydsning fra kemoterapi-armen var tilladt.



Tabel 20. Vurdering af risiko for bias – Mok et al., 2019, KEYNOTE-042, NCT02220894

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Lav	Randomisering foretaget med et interaktivt voice-system og et integreret webbaseret responssystem. Randomiseringen var stratificeret efter geografi (Østasien vs. resten af verden), performance status (ECOG PS 0 vs. 1), histologi (ikke-planocellulær vs. planocellulær) og PD-L1-ekspression ($\geq 50\%$ vs. 1%-49%).
Effekt af tildeling til intervention	Lav	Ublindet studie, men ingen afvigelser i studieplanen som følge heraf.
Manglende data for effektmål	Lav	Data er opgjort på ITT-populationen, og der foreligger data på de effektmål, der er beskrevet i studieprotokollen.
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Forbehold	Studiedesign kan have påvirket livskvalitetsdata, som er rapporteret af patienten, da studiet var ublindet.
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Lav	Der foreligger data på de effektmål, der er beskrevet i studieprotokollen, og der er ingen indikation om selektiv rapportering
Overordnet risiko for bias	Forbehold	Den overordnede risiko for bias er med forbehold, da studiet var ublindet.



7.4 Bilag 4: Grade

Tabel 21. Grade evidensprofil for IMpower110, atezolizumab vs. kemoterapi

Sikkerhedsvurdering							Antal patienter		Effekt			
Antal studier	Studie-design	Risiko for bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	Atezolizumab	Kemoterapi	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)	Sikkerhed	Vigtighed
OS – ikke-planocellulær, PD-L1 ≥ 50 % subpopulation* [3]												
1	RCT	Ingen	Alvorlig ^a	Ingen	Ingen	Ingen	20,2 mdr.	10,5 mdr.	HR = 0,62 [0,40; 0,96]	9,7 mdr.	⊕⊕⊕○ MODERAT	KRITISK
OS – planocellulær, PD-L1 ≥ 50 % subpopulation* [3]												
1	RCT	Ingen	Alvorlig ^a	Ingen	Alvorlig ^b	Ingen	-	15,3 mdr.	HR = 0,56 [0,23; 1,37]	-	⊕⊕○○ LAV	KRITISK
Median OS – blandet histologi; PD-L1 ≥ 50 % subpopulation** [5] + data on file												
1	RCT	Ingen	Alvorlig ^a	Alvorlig ^c	Alvorlig ^b	Ingen	20,2 mdr. [17,2; 27,9]	14,7 mdr. [7,4; 17,7]	HR = 0,76 [0,54; 1,09]	5,5 mdr.	⊕○○○ MEGET LAV	KRITISK
12 mdr. OS-rate – blandet histologi; PD-L1 ≥ 50 % subpopulation** [5]												
1	RCT	Ingen	Alvorlig ^a	Alvorlig ^c	Alvorlig ^b	Ingen	66,1 %	52,3 %	HR = 0,76 [0,54; 1,09]	13,8 %-point	⊕○○○ MEGET LAV	KRITISK
PFS – ikke-planocellulær, PD-L1 ≥ 50 % subpopulation*, data on file												
1	RCT	Ingen	Alvorlig ^a	Ingen	Ingen	Ingen	██████	██████	██████	██████	⊕⊕⊕○ MODERAT	KRITISK
PFS – planocellulær, PD-L1 ≥ 50 % subpopulation*, data on file												



Sikkerhedsvurdering							Antal patienter		Effekt			
Antal studier	Studie-design	Risiko for bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	Atezolizumab	Kemoterapi	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)	Sikkerhed	Vigtighed
1	RCT	Ingen	Alvorlig ^a	Ingen	Ingen	Ingen					⊕⊕⊕○ MODERAT	KRITISK
Median PFS – blandet histologi; PD-L1 ≥ 50 % subpopulation** [5]												
1	RCT	Ingen	Alvorlig ^a	Alvorlig ^c	Ingen	Ingen	8,2 mdr. [6,8; 11,4]	5,0 mdr. [4,2; 5,7]	RR: 0,59 [0,43; 0,81]	3,2 mdr.	⊕⊕○○ LAV	VIGTIG
12 mdr. PFS-rate – blandet histologi; PD-L1 ≥ 50 % subpopulation** [5]												
1	RCT	Ingen	Alvorlig ^a	Alvorlig ^c	Ingen	Ingen	39,2 %	19,2 %	RR: 0,59 [0,43; 0,81]	20,0 %-point	⊕⊕○○ LAV	VIGTIG
Kvalitet af den samlede evidens MEGET LAV ^d												

^a Der er nedgraderet ét niveau, da der kun var ét studie.

^b Der er nedgraderet ét niveau, da konfidensintervallet inderholder én beslutningsgrænse.

^c Der er nedgraderet ét niveau, da er opgjort på ITT-populationen fremfor den relevante subpopulation.

^d Den samlede evidenskvalitet er vurderet ud fra den laveste kvalitet af de kritiske effektmål.

*Data indgår i en indirekte sammenligning for den relative effektforskel på de to subpopulationer; PD-L1 ≥ 50 % og ikke-planocellulær eller planocellulær.

**Data indgår i en indirekte sammenligning for den absolutte effektforskel på median OS/PFS og OS/PFS-rate på subpopulation af patienter med PD-L1 ≥ 50 %, uanset histologi.



Tabel 22. Grade evidensprofil for KEYNOTE-024, pembrolizumab vs. kemoterapi

Sikkerhedsvurdering							Antal patienter		Effekt		Sikkerhed	Vigtighed	
Antal studier	Studie-design	Risiko for bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	Pembrolizumab	Kemoterapi	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)			
OS – ikke-planocellulær subpopulation* [8]													
1	RCT	Ingen	Alvorlig ^a	Ingen	Ingen	Ingen	-	-	HR = 0,58 [0,41; 0,83]	-	⊕⊕⊕○ MODERAT	KRITISK	
OS – planocellulær subpopulation* [8]													
1	RCT	Ingen	Alvorlig ^a	Ingen	Alvorlig ^b	Ingen	-	-	HR = 0,73 [0,38; 1,39]	-	⊕⊕○○ LAV	KRITISK	
Median OS – blandet histologi; ITT-population** [9]													
1	RCT	Ingen	Alvorlig ^a	Alvorlig ^c	Ingen	Ingen	26,3 mdr. [18,3; 40,4]	13,4 mdr. [9,4; 18,3]	HR = 0,62 [0,48; 0,81]	12,9 mdr.	⊕⊕○○ LAV	KRITISK	
12 mdr. OS-rate – blandet histologi; ITT-population** [8]													
1	RCT	Ingen	Alvorlig ^a	Alvorlig ^c	Ingen	Ingen	70,3 % [62,3; 76,9]	54,8 % [46,4; 62,4]	-	15,5 %-point	⊕⊕○○ LAV	KRITISK	
PFS – ikke-planocellulær subpopulation* [6]													
1	RCT	Ingen	Alvorlig ^a	Ingen	Ingen	Ingen	-	-	HR = 0,55 [0,39; 0,76]	-	⊕⊕⊕○ MODERAT	KRITISK	
PFS – planocellulær subpopulation* [6]													
1	RCT	Ingen	Alvorlig ^a	Ingen	Ingen	Ingen	-	-	HR = 0,35 [0,17; 0,71]	-	⊕⊕⊕○ MODERAT	Vigtig	



Sikkerhedsvurdering							Antal patienter		Effekt			
Antal studier	Studie-design	Risiko for bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	Pembrolizumab	Kemoterapi	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)	Sikkerhed	Vigtighed
Median PFS – blandet histologi; ITT-population** [9]												
1	RCT	Ingen	Alvorlig ^a	Alvorlig ^c	Ingen	Ingen	7,7 mdr. [6,1; 10,2]	5,5 mdr. [4,2; 6,2]	HR = 0,50 [0,39; 0,65]	2,2 mdr.	⊕⊕○○ LAV	VIGTIG
36 mdr. PFS-rate – blandet histologi; ITT-population** [9]												
1	RCT	Ingen	Alvorlig ^a	Alvorlig ^c	Ingen	Ingen	22,8 %	4,1 %	HR = 0,50 [0,39; 0,65]	18,7 %-point	⊕⊕○○ LAV	VIGTIG
Kvalitet af den samlede evidens LAV ^d												

^a Der er nedgraderet ét niveau, da der kun var ét studie.

^b Der er nedgraderet ét niveau, da konfidensintervallet inderholder én beslutningsgrænse.

^c Der er nedgraderet ét niveau, da er opgjort på ITT-populationen fremfor den relevante subpopulation.

^d Den samlede evidenskvalitet er vurderet ud fra den laveste kvalitet af de kritiske effektmål.

*Data indgår i en indirekte sammenligning for den relative effektforskel på de to subpopulationer: ikke-planocellulær eller planocellulær.

**Data indgår i en indirekte sammenligning for den absolutte effektforskel på median OS/PFS og OS/PFS-rate på ITT-populationen.



Tabel 23. Grade evidensprofil for KEYNOTE-042, pembrolizumab vs. kemoterapi

Sikkerhedsvurdering							Antal patienter		Effekt		Sikkerhed	Vigtighed
Antal studier	Studie-design	Risiko for bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	Pembrolizumab	Kemoterapi	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)		
OS – ikke-planocellulær, PD-L1 ≥ 50 % subpopulation* [10]												
1	RCT	Ingen	Alvorlig ^a	Ingen	Alvorlig ^b	Ingen	-	-	HR = 0,82 [0,63; 1,07]	-	⊕⊕○○ LAV	KRITISK
OS – planocellulær, PD-L1 ≥ 50 % subpopulation* [10]												
1	RCT	Ingen	Alvorlig ^a	Ingen	Ingen	Ingen	-	-	HR = 0,53 [0,38; 0,75]	-	⊕⊕⊕○ MODERAT	KRITISK
Median OS – blandet histologi; PD-L1 ≥ 50 % subpopulation** [12]												
1	RCT	Ingen	Alvorlig ^a	Alvorlig ^c	Ingen	Ingen	20,0 mdr. [15,9; 24,2]	12,2 mdr. [10,4; 14,6]	HR = 0,68 [0,57; 0,82]	7,8 mdr.	⊕⊕○○ LAV	KRITISK
24 mdr. OS-rate – blandet histologi; PD-L1 ≥ 50 % subpopulation** [10]												
1	RCT	Ingen	Alvorlig ^a	Alvorlig ^c	Ingen	Ingen	45 %	30 %	-	15 %-point	⊕⊕○○ LAV	KRITISK
Median PFS – blandet histologi; PD-L1 ≥ 50 % subpopulation** [12]												
1	RCT	Ingen	Alvorlig ^a	Alvorlig ^c	Ingen	Ingen	6,5 mdr. [5,9; 8,6]	6,5 mdr. [6,2; 7,6]	HR = 0,85 [0,72; 1,02]	0 mdr.	⊕⊕○○ LAV	VIGTIG
36 mdr. PFS-rate – blandet histologi; PD-L1 ≥ 50 % subpopulation** [12]												
1	RCT	Ingen	Alvorlig ^a	Alvorlig ^c	Ingen	Ingen	14,5 % [10,5; 19,0]	5,3 % [3,0; 8,7]	HR = 0,85 [0,72; 1,02]	9,2 %-point	⊕⊕○○ LAV	VIGTIG
Kvalitet af den samlede evidens							LAV ^d					



^a Der er nedgraderet ét niveau, da der kun var ét studie.

^b Der er nedgraderet ét niveau, da konfidensintervallet inderholder én beslutningsgrænse.

^c Der er nedgraderet ét niveau, da er opgjort på ITT-populationen fremfor den relevante subpopulation.

^d Den samlede evidenskvalitet er vurderet ud fra den laveste kvalitet af de kritiske effektmål.

*Data indgår i en indirekte sammenligning for den relative effektforskel på de to subpopulationer: PD-L1 \geq 50 % og ikke-planocellulær eller planocellulær.

**Data indgår i en indirekte sammenligning for den absolutte effektforskel på median OS/PFS og OS/PFS-rate på subpopulation af patienter med PD-L1 \geq 50 %, uanset histologi.