

Opsummering af  
Medicinrådets  
evidensgennemgang  
vedrørende lægemidler til  
uhelbredelig ikke-  
småcellet lungekræft

*Anbefaling og det kliniske  
sammenligningsgrundlag*

**Beh**



## Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner. Medicinrådet udarbejder blandt andet fælles regionale behandlingsvejledninger, som giver en sundhedsfaglig vurdering af de lægemidler, der er sammenlignet inden for et sygdomsområde. Medicinrådet består af tre enheder, som i forbindelse med udarbejdelse af behandlingsvejledninger har følgende opgaver:

- Rådet indstiller udarbejdelse af og godkender behandlingsvejledninger.
- Sekretariatet er overordnet metodeansvarlig og betjener de forskellige fagudvalg og Rådet.
- Fagudvalgene består blandt andet af læger, farmaceuter og patienter, som bidrager til vurderingen af sygdomsområdet.

## Om behandlingsvejledninger

Behandlingsvejledningerne indeholder vurderinger af, hvilke lægemidler der er mest hensigtsmæssige at behandle patienter med inden for et sygdomsområde. Det vil almindeligvis inkludere en vurdering af:

- hvilke lægemidler der kan anses for at være ligestillede, dvs. lige gode til den relevante patientgruppe
- hvilke patienter der kan behandles med lægemidlerne
- hvilke kriterier der er for opstart af behandling
- hvilke kriterier der er for skift af behandling, herunder skift af lægemiddel hos patienter, der allerede er i behandling
- hvilke kriterier der er for stop af behandling.

Behandlingsvejledningerne danner dermed grundlag for ensartet høj kvalitet for behandling af patienter på tværs af sygehuse og regioner. Behandlingsvejledningerne angiver kliniske rækkefølger af de inkluderede lægemidler på baggrund af en redegørelse for evidensen for klinisk effekt og sikkerhed.

Medicinrådets behandlingsvejledning omfatter følgende dokumenter: Opsummering, evidensgennemgang, lægemiddelrekommandation og eventuelt en omkostningsanalyse.

I *Medicinrådets opsummering* (dette dokument) præsenteres hovedresultatet af den senest opdaterede evidensgennemgang. Desuden indgår det kliniske sammenligningsgrundlag, der viser dosis og behandlingsperiode for de ligestillede lægemidler. Dette danner sammen med en eventuel *omkostningsanalyse* baggrund for Medicinrådets *lægemiddelrekommandation* til regionerne.

I *Medicinrådets evidensgennemgang* er datagrundlaget og analyserne nærmere beskrevet. Medicinrådet tager i analyserne udgangspunkt i en protokol, der tidligere er godkendt af Rådet. I evidensgennemgangen tager Medicinrådet blandt andet stilling til,



om der er klinisk betydnende forskelle mellem lægemidlerne, eller om to eller flere af disse kan ligestilles.

For yderligere information se *Metodehåndbog for Medicinrådets vurdering af flere lægemidler inden for samme terapiområde*. Du finder denne på Medicinrådets hjemmeside.

#### Dokumentoplysninger

**Godkendelsesdato** 1. februar 2024

**Dokumentnummer** 186410

**Versionsnummer** 1.0

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

Sprog: dansk  
Format: pdf  
Udgivet af Medicinrådet, 1. februar 2024



# 1. Baggrund

Medicinerådet har i februar 2020 udarbejdet ['Baggrund for Medicinerådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til førstelinjebehandling af uheldelig ikke-småcellet lungekræft – version 1.2'](#) på baggrund af Medicinerådets beslutning om at angive retningslinjer for anvendelse af eksisterende og nye lægemidler inden for terapiområdet. Formålet var at:

- vurdere om der er klinisk betydende forskelle på godkendte lægemidler til behandling i førstelinje indenfor hver af de otte relevante patientpopulationer (se Figur 1), eller om to eller flere lægemidler kan ligestilles.
- vurdere hvorvidt der er klinisk betydende forskelle mellem fast dosering og vægtbaseret dosering af pembrolizumab, samt administrationsfrekvens hver 3. eller 6. uge.

Efterfølgende er behandlingsvejledningen blevet opdateret adskillige gange som følge af nye tilgængelige lægemidler eller revurdering af Medicinerådets tidligere vurderinger. Det gælder for:

- *Patienter med ALK-translokation:*
  - Brigatinib er blevet ligestillet med alectinib, se [Medicinerådets vurdering vedrørende brigatinib til førstelinjebehandling af uheldelig ALK-positiv ikke-småcellet lungekræft](#) og [Tillæg til Medicinerådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til førstelinjebehandling af ikke-småcellet lungekræft – vedr. patienter med ALK-translokation – version 1.3](#)
  - Lorlatinib er blevet ligestillet med alectinib, se [Tillæg til Medicinerådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til førstelinjebehandling af uheldelig ikke-småcellet lungekræft – direkte indplacering af lorlatinib til patienter med ALK-translokation-version 1.0](#)
- *Patienter med ikke-planocellulær eller planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression  $\geq$  50 %:*
  - Atezolizumab er blevet ligestillet med pembrolizumab, se [Tillæg til Medicinerådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til førstelinjebehandling af ikke-småcellet lungekræft – direkte indplacering af atezolizumab - version 1.0](#)
  - Cemiplimab er blevet ligestillet med pembrolizumab, se [Tillæg til Medicinerådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til førstelinjebehandling af uheldelig – direkte indplacering af cemiplimab til patienter med PD-L1-ekspression  \$\geq\$  50 % - version 1.0](#)
- *Patienter med ikke-planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression  $\geq$  1 % og  $<$  50 %:*
  - Cemiplimab i kombination med kemoterapi er blevet ligestillet med pembrolizumab i kombination med kemoterapi, se [Tillæg til Medicinerådets](#)



## [behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til førstelinjebehandling af NSCLC – direkte indplacering af cemiplimab i kombination med kemoterapi-vers. 1.0](#)

- *Patienter med planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression  $\geq 1\%$  og  $< 50\%$ :*
  - Pembrolizumab i kombination med kemoterapi blev revurderet på baggrund af nye data og siden anbefalet af Medicinrådet i januar 2021, se [Medicinrådets anbefaling vedrørende pembrolizumab i kombination med kemoterapi til behandling af planocellulær ikke-småcellet lungekræft med PD-L1-ekspression  \$< 50\%\$](#) .
  - Cemiplimab i kombination med kemoterapi er blevet ligestillet med pembrolizumab i kombination med kemoterapi, se [Tillæg til Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til førstelinjebehandling af NSCLC – direkte indplacering af cemiplimab i kombination med kemoterapi-vers. 1.0](#)
- *Patienter med ikke-planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression  $< 1\%$ :*
  - Pembrolizumab i kombination med kemoterapi blev revurderet på baggrund af nye data og siden anbefalet af Medicinrådet i oktober 2020, se [Medicinrådets anbefaling vedrørende pembrolizumab i kombination med kemoterapi til førstelinjebehandling af patienter med uhelbredelig ikke-planocellulær ikke-småcellet lungekræft og PD-L1-ekspression  \$< 1\%\$](#) .
- *Patienter med planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression  $< 1\%$ :*
  - Nivolumab i kombination med ipilimumab og begrænset kemoterapi blev anbefalet af Medicinrådet i juni 2022, se [Medicinrådets anbefaling vedrørende nivolumab i kombination med ipilimumab og begrænset kemoterapi til førstelinjebehandling af uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft - version 1.0](#).

Disse vurderinger og evidensgennemgange ligger til grund for de kliniske rækkefølger af lægemidler præsenteret i denne opsummering.

### 1.1 Om uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft

Alle populationer i opsummeringen omfatter voksne patienter, som ikke tidligere har modtaget systemisk behandling for uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft (NSCLC).

Figuren nedenfor illustrerer inddelingen af patienterne i populationer, der kan modtage forskellig behandling i første eller anden linje. Den afspejler ikke nødvendigvis rækkefølgen af diagnostiske undersøgelser.

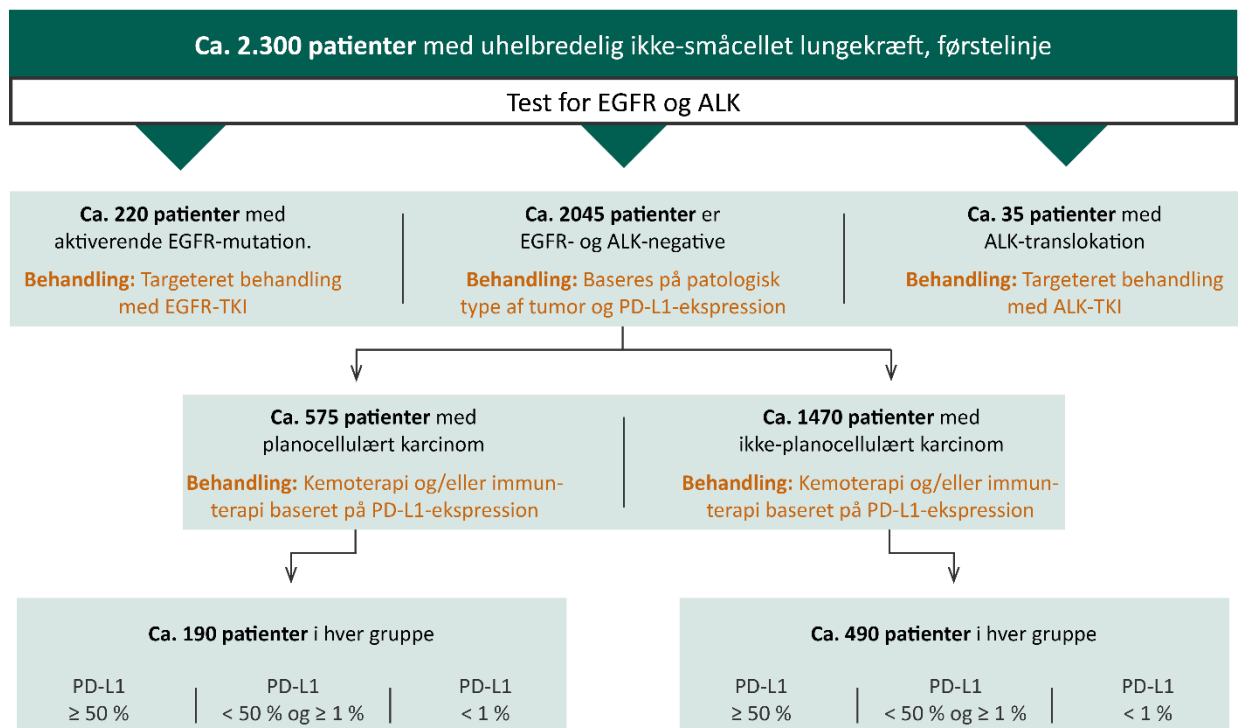
Patienterne er først inddelt på basis af aktiverende EGFR-mutation eller *Anaplastic Lymphoma Kinase* (ALK)-translokation. Hvis patienten har én af disse, bliver patienten i første omgang behandlet med relevant targeteret behandling.

De øvrige patienter er opdelt efter, om tumor er planocellulær eller ej og tumors *programmed death-ligand 1* (PD-L1)-ekspression. Patienterne er på baggrund heraf inddelt i seks forskellige grupper.



### Patientantal

De estimerede patientantal tager udgangspunkt i Dansk Lunge Cancer Gruppens (DLCG) 2022 årsrapport [1]. Omkring 2.700 patienter blev diagnosticeret med uhelbredelig lungekræft, hvoraf omkring 85 % af patienterne har NSCLC (ca. 2.300 patienter). Af disse har omkring 75 % af patienterne ikke-planocellulær uhelbredelig NSCLC (ca. 1.725 patienter), og omkring 25 % har planocellulær uhelbredelig NSCLC (ca. 575 patienter). Aktiverende EGFR-mutationer og ALK-translokationer forekommer primært hos patienter med ikke-planocellulær NSCLC; ca. 13 % for aktiverende EGFR-mutationer og omkring 220 patienter (13 % af 1.725 patienter) og ca. 2 % for ALK-translokationer (tabel 7.1.6.5 i årsrapporten og omkring 35 patienter (2 % af 1.725 patienter)). For EGFR og ALK-negative patienter (ca. 2.045 patienter) er behandling baseret på patologisk type og PD-L1-ekspression ( $\geq 50\%$ ,  $\geq 1\%$  og  $< 50\%$  og  $< 1\%$ ), hvor patienterne deles ca. jævnt i hver PD-L1-subgruppe.



Figur 1. Oversigt over de otte patientpopulationer, der ligger bag tabel 1-8

## 2. Medicinrådets kliniske rækkefølge af lægemidler

Medicinrådets anbefalinger for brug af lægemidler til NSCLC kan ses i nedenstående. Anbefalingerne for de enkelte lægemidler er formuleret som følgende:



- Anvend (en stærk anbefaling for)
- Overvej (en svag anbefaling for)
- Anvend ikke rutinemæssigt (en svag anbefaling imod)
- Anvend ikke (en stærk anbefaling imod)

Der laves separate anbefalinger for de patientpopulationer, der vises i figuren ovenfor. Medicinrådet vurderer, at der ikke er klinisk betydende forskelle på de lægemidler, der er angivet under "anvend" og dermed mulige førstevalgspræparater i lægemiddelrekommandationen. Derimod vurderer Medicinrådet, at lægemidler angivet under "overvej" og "anvend ikke rutinemæssigt" ikke kan betragtes som ligestillede med lægemidler angivet under "anvend". Lægemidlerne placeret under "overvej" betragtes som ligestillede med hinanden.

Lægemidler, som står med gråt, er ikke anbefalet af Medicinrådet pga. pris, men indgår her i den kliniske rækkefølge af lægemidler til uhelbredelig NSCLC. Procentsatsen beskriver den andel af patientpopulationen i det kliniske spørgsmål, der som minimum bør opstarte behandling med det lægemiddel, der bliver førstevalg i rekommandationen.

**Table 1. Patienter med aktiverende EGFR-mutation**

Anbefaling	Lægemiddel inklusive administration og dosis	Behandlingslængde
Anvend til minimum 95 % af populationen*	Osimertinib, oral, 80 mg × 1 dgl.	Til progression eller intolerable bivirkninger
Overvej	Afatinib, oral, 40 mg × 1 dgl. Dacomitinib oral, 45 mg × 1 dgl. § Erlotinib, oral, 150 mg × 1 dgl. Gefitinib, oral, 250 mg × 1 dgl.	Til progression eller intolerable bivirkninger
Anvend ikke rutinemæssigt		
Anvend ikke		

**Table 2. Patienter med ALK-translokation**

Anbefaling	Lægemiddel inklusive administration og dosis	Behandlingslængde
Anvend til minimum 95 % af populationen*	Alectinib, oral, 600 mg × 2 dgl.	Til progression eller intolerable bivirkninger



Anbefaling	Lægemiddel inklusive administration og dosis	Behandlingslængde
	Brigatinib, oral 90 mg x 1 dgl. i 7 dage og derefter 180 mg x 1 dgl. Lorlatinib, oral, 100 mg x 1 dgl.	
Overvej	Crizotinib, oral, 250 mg x 2 dgl.	Til progression eller intolerable bivirkninger
Anvend ikke rutinemæssigt	Ceritinib, oral, 450 mg x 1 dgl.	Til progression eller intolerable bivirkninger
Anvend ikke		

**Table 3. Patients with non-squamous NSCLC and PD-L1 expression  $\geq 50\%$**

Anbefaling	Lægemiddel inklusive administration og dosis	Behandlingslængde
Anvend til minimum 95 % af populationen*	Atezolizumab Cemiplimab Pembrolizumab #	Til progression eller intolerable bivirkninger, i maks. 2 år
Overvej		
Anvend ikke rutinemæssigt		
Anvend ikke	Pembrolizumab # i kombination med kemoterapi §, ^ Cemiplimab i kombination med kemoterapi §, ^	

**Table 4. Patients with squamous NSCLC and PD-L1 expression  $\geq 50\%$**

Anbefaling	Lægemiddel inklusive administration og dosis	Behandlingslængde
Anvend til minimum 95 % af populationen*	Atezolizumab Cemiplimab Pembrolizumab #	Til progression eller intolerable bivirkninger, i maks. 2 år





Anbefaling	Lægemiddel inklusive administration og dosis	Behandlingslængde
Overvej		
Anvend ikke rutinemæssigt		
Anvend ikke	<p>Pembrolizumab # i kombination med kemoterapi §, ^</p> <p>Cemiplimab i kombination med kemoterapi §, ^</p>	

**Table 5. Patienter med ikke-planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression  $\geq 1\%$  og  $< 50\%$**

Anbefaling	Lægemiddel inklusive administration og dosis	Behandlingslængde
Anvend til minimum 80 % af populationen*	<p>Pembrolizumab # i kombination med kemoterapi ^</p> <p>Cemiplimab i kombination med kemoterapi ^</p>	<p>Fire serier pembrolizumab el. cemiplimab i kombination med pemetrexed og carboplatin eller cisplatin, givet hver 3. uge.</p> <p>Pembrolizumab/cemiplimab og pemetrexed eller pembrolizumab/cemiplimab monoterapi kan fortsættes indtil sygdomsprogression, uacceptabel toksicitet eller maksimalt op til 2 år hos patienter uden sygdomsprogression.</p>
Overvej	Platinbaseret kemoterapi ^	4-6 behandlingsserier og evt. vedligeholdelsesbehandling.
Anvend ikke rutinemæssigt		
Anvend ikke		



**Tabel 6. Patienter med planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression  $\geq 1\%$  og  $< 50\%$**

Anbefaling	Lægemiddel inklusive administration og dosis	Behandlingslængde
Anvend til minimum 80 % af populationen*	Pembrolizumab # i kombination med kemoterapi ^  Cemiplimab i kombination med kemoterapi ^	Fire serier pembrolizumab el. cemiplimab i kombination med carboplatin el. cisplatin (cemiplimab) hver 3. uge og et taxan.  Pembrolizumab/cemiplimab monoterapi kan fortsættes indtil sygdomsprogression, uacceptabel toksicitet eller maksimalt op til 2 år hos patienter uden sygdomsprogression.
Overvej	Platinbaseret kemoterapi ^	4-6 behandlingsserier
Anvend ikke rutinemæssigt		
Anvend ikke		

**Tabel 7. Patienter med ikke-planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression  $< 1\%$**

Anbefaling	Lægemiddel inklusive administration og dosis	Behandlingslængde
Anvend til minimum 80 % af populationen*	Pembrolizumab # i kombination med kemoterapi	Fire serier pembrolizumab i kombination med pemetrexed og carboplatin eller cisplatin, givet hver 3. uge.  Pembrolizumab og pemetrexed eller pembrolizumab monoterapi kan fortsættes indtil sygdomsprogression, uacceptabel toksicitet eller maksimalt op til 2 år hos patienter uden sygdomsprogression.
Overvej	Platinbaseret kemoterapi ^	4-6 behandlingsserier og evt. vedligeholdelsesbehandling.



Anbefaling	Lægemiddel inklusive administration og dosis	Behandlingslængde
Anvend ikke rutinemæssigt		
Anvend ikke		

**Table 8. Patients with planocellular NSCLC and PD-L1 expression < 1 %**

Anbefaling	Lægemiddel inklusive administration og dosis	Behandlingslængde
Anvend til minimum 75 % af populationen*	Opdivo (nivolumab) 360 mg hver 3. uge som intravenøs infusion i kombination med Yervoy (ipilimumab) 1 mg/kg hver 6. uge som intravenøs fusion og to cykler af platinbaseret kemoterapi hver 3. uge. Efter de to cykler kemoterapi fortsætter behandling med 360 mg nivolumab hver 3. uge i kombination med 1 mg/kg ipilimumab hver 6 uge.  Pembrolizumab #  i kombination med kemoterapi §	Behandling med nivolumab i kombination med ipilimumab fortsættes indtil sygdomsprogression, uacceptabel toksicitet eller maksimalt op til 2 år hos patienter uden sygdomsprogression.
Overvej	Platinbaseret kemoterapi ^	4-6 behandlingsserier
Anvend ikke rutinemæssigt		
Anvend ikke		

**Symbolforklaringer**

\* Procentsatsen beskriver den andel af patientpopulationen, der som minimum bør opstarte behandling med det lægemiddel, der bliver førstevalg i rekommandationen.

§ Ikke anbefalet af Medicinrådet.

# Se Medicinrådets anbefaling angående dosering og administrationsfrekvens af pembrolizumab.

^ Regimer og doseringer af kemoterapi er ikke vurderet i denne behandlingsvejledning. Der henvises til RADS' Baggrundsnotat fra 2015 og seneste retningslinjer fra Dansk Onkologisk Lungecancer Gruppe (DOLG).

**Vægtbaseret versus fast dosering af pembrolizumab samt administrationsfrekvens af pembrolizumab**

Fagudvalget vurderer, at der på det foreliggende datagrundlag ikke er fundet klinisk betydende forskelle mellem fast dosering og vægtbaseret dosering af pembrolizumab.



Ligeledes vurderer fagudvalget, at der på det foreliggende datagrundlag ikke er fundet klinisk betydende forskelle på pembrolizumab administreret hver 3. og hver 6. uge.

Medicinrådet vurderer, at konklusionerne kan overføres til de kliniske spørgsmål i Medicinrådets behandlingsvejledning, der omhandler pembrolizumab alene, eller i kombination med andre lægemidler. Det gælder, uanset hvilken type dosering indikationen angiver.

De overvejelser, som er grundlag for denne vurdering, er nærmere beskrevet i de relevante afsnit i [Baggrund for Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til førstelinjebehandling af uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft](#).

For kombinationsbehandling med kemoterapi anbefaler fagudvalget og Medicinrådet, at pembrolizumab gives sammen med kemoterapi hver 3. uge.

Medicinrådet er opmærksom på, at EMAs indikation gælder pembrolizumab monoterapi alene i fast dosis hver 3. eller 6. uge, hvorfor anbefalingen af vægtbaseret dosering af pembrolizumab er uden for godkendt indikation (off-label).

## 3. Resultat af evidensgennemgangen

Herunder opsummerer Medicinrådet de faktorer, der har været afgørende for den kliniske rækkefølge af lægemidler til uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft. For den fulde evidensgennemgang henvises til de relevante dokumenter oplistet på side 3-4.

### 3.1 Baggrund for Medicinrådets kliniske rækkefølge af lægemidler vedrørende klinisk spørgsmål 1

**Er der klinisk betydende forskelle på lægemidler til behandling af patienter med ikke-planocellulær NSCLC og en aktiverende EGFR-mutation?**

*Vægtning af effekt og sikkerhed mellem lægemidlerne*

Fagudvalget vurderer, at der er klinisk betydende forskelle på de vurderede lægemidler til behandling af patienter med en aktiverende EGFR-mutation. Baseret på det tilgængelige datagrundlag finder fagudvalget, at osimertinib er det mest effektive behandlingsvalg. Se yderligere detaljer i [Baggrund for Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til førstelinjebehandling af uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft – version 1.2](#).

*Evidensens kvalitet*

Meget lav



#### *Andre overvejelser*

Fagudvalget vurderer, at patienter med performance status (PS) > 1 kan behandles med EGFR-TKI.

Fagudvalget vurderer, at patienter ældre end 75 år kan behandles med EGFR-TKI.

### 3.2 Baggrund for Medicinrådets kliniske rækkefølge af lægemidler vedrørende klinisk spørgsmål 2

**Er der klinisk betydende forskelle på lægemidler til behandling af patienter med ikke-planocellulær NSCLC og en ALK-translokation?**

#### *Vægtning af effekt og sikkerhed mellem lægemidlerne*

Fagudvalget har vurderet, at der ikke er klinisk betydende forskelle mellem alectinib, brigatinib og lorlatinib. De tre lægemidler er dermed klinisk ligeværdige og kan ligestilles som førstelinjebehandling til patienter med ikke-småcellet lungekræft og ALK-translokation. Se yderligere detaljer i [Tillæg til Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til førstelinjebehandling af ikke-småcellet lungekræft – vedr. patienter med ALK-translokation – version 1.3](#), [Medicinrådets vurdering vedrørende brigatinib til førstelinjebehandling af uhelbredelig ALK-positiv ikke-småcellet lungekræft](#) og [Tillæg til Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til førstelinjebehandling af uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft – direkte indplacering af lorlatinib til patienter med ALK-translokation-version 1.0](#).

#### *Evidensens kvalitet*

Meget lav

#### *Andre overvejelser*

Fagudvalget vurderer, at patienter med PS > 1 kan behandles med ALK-TKI.

Fagudvalget vurderer, at patienter ældre end 75 år kan behandles med ALK-TKI.

### 3.3 Baggrund for Medicinrådets kliniske rækkefølge af lægemidler vedrørende klinisk spørgsmål 3 og 4

**Er der klinisk betydende forskelle på lægemidler til behandling af patienter med ikke-planocellulær (klinisk spg. 3) eller planocellulær (klinisk spg. 4) NSCLC og PD-L1-ekspression  $\geq 50$  %?**

#### *Vægtning af effekt og sikkerhed mellem lægemidlerne*

Fagudvalget vurderer, at cemiplimab i kombination med kemoterapi ikke kan betragtes som værende klinisk ligeværdigt med pembrolizumab, atezolizumab eller cemiplimab til patienter med ikke-planocellulær eller planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression  $\geq 50$  %.

Lægemidlernes effekt på overlevelse og progressionsfri overlevelse er sammenlignelig. Men da behandling med cemiplimab i kombination med kemoterapi er forbundet med



flere uønskede hændelser af grad 3-5 end behandling med cemiplimab, pembrolizumab eller atezolizumab som monoterapi, har fagudvalget vurderet, at cemiplimab i kombination med kemoterapi ikke kan ligestilles med checkpointhæmmer monoterapi. Se yderligere detaljer i [Tillæg til Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til førstelinjebehandling af NSCLC – direkte indplacering af cemiplimab i kombination med kemoterapi-vers. 1.0.](#)

*Evidensens kvalitet*

Meget lav

*Andre overvejelser*

Fagudvalget vurderer, at patienter med PS > 1 ikke bør tilbydes behandling med immunterapi, før der foreligger evidens for effekten.

Fagudvalget vurderer, at patienter ældre end 75 år kan behandles med immunterapi.

### 3.4 Baggrund for Medicinrådets kliniske rækkefølge af lægemidler vedrørende klinisk spørgsmål 5 og 6

**Er der klinisk betydelige forskelle på lægemidler til behandling af patienter med ikke-planocellulær (klinisk spg. 5) eller planocellulær (klinisk spg. 6) NSCLC og PD-L1-ekspression  $\geq 1\%$  og  $< 50\%$ ?**

*Vægtning af effekt og sikkerhed mellem lægemidlerne (taget fra [Tillæg til Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til førstelinjebehandling af NSCLC – direkte indplacering af cemiplimab i kombination med kemoterapi-vers. 1.0](#))*

Fagudvalget vurderer, at cemiplimab i komb. med kemoterapi og pembrolizumab i komb. med kemoterapi er ligeværdige behandlingsalternativer, og at de to behandlinger kan ligestilles til patienter med ikke-planocellulær eller planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression  $\geq 1\%$  og  $< 50\%$ .

Lægemidternes effekt på overlevelse og progressionsfri overlevelse er sammenlignelig. Ud fra fagudvalgets kliniske erfaring med pembrolizumab i komb. med kemoterapi samt biologisk plausibilitet, vurderer fagudvalget, at der ikke vil være en klinisk betydelig forskel mellem de to behandlinger, hvad angår uønskede hændelser. Se yderligere detaljer i [Tillæg til Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til førstelinjebehandling af NSCLC – direkte indplacering af cemiplimab i kombination med kemoterapi-vers. 1.0.](#)

*Evidensens kvalitet*

Meget lav

*Andre overvejelser*

Fagudvalget vurderer, at patienter med PS > 1 ikke bør tilbydes behandling med immunterapi, før der foreligger evidens for effekten.



Fagudvalget vurderer, at patienter ældre end 75 år kan behandles med immunterapi.

### 3.5 Baggrund for Medicinrådets kliniske rækkefølge af lægemidler vedrørende klinisk spørgsmål 7

**Er der klinisk betydelige forskelle på lægemidler til behandling af patienter med ikke-planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression < 1 %?**

*Vægtning af effekt og sikkerhed mellem lægemidlerne*

Fagudvalget vurderer, at pembrolizumab i kombination med kemoterapi er en bedre behandling til patientpopulationen end platinbaseret kemoterapi. Se yderligere detaljer i [Medicinrådets anbefaling vedrørende pembrolizumab i kombination med kemoterapi til førstelinjebehandling af patienter med uhelbredelig ikke-planocellulær ikke-småcellet lungekræft og PD-L1-ekspression < 1 %](#).

*Evidensens kvalitet*

Meget lav

*Andre overvejelser*

Fagudvalget vurderer, at patienter med PS > 1 ikke bør tilbydes behandling med immunterapi, før der foreligger evidens for effekten.

Fagudvalget vurderer, at patienter ældre end 75 år kan behandles med immunterapi.

### 3.6 Baggrund for Medicinrådets kliniske rækkefølge af lægemidler vedrørende klinisk spørgsmål 8

**Er der klinisk betydelige forskelle på lægemidler til behandling af patienter med planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression < 1 %?**

*Vægtning af effekt og sikkerhed mellem lægemidlerne*

Fagudvalget vurderer, at nivolumab i kombination med ipilimumab og begrænset kemoterapi er en bedre behandling end platinbaseret kemoterapi. Se yderligere detaljer i [Medicinrådets anbefaling vedrørende nivolumab i kombination med ipilimumab og begrænset kemoterapi til førstelinjebehandling af uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft - version 1.0](#).

*Evidensens kvalitet*

Ikke vurderet

*Andre overvejelser*

Fagudvalget vurderer, at patienter med PS > 1 ikke bør tilbydes behandling med immunterapi, før der foreligger evidens for effekten.

Fagudvalget vurderer, at patienter ældre end 75 år kan behandles med immunterapi.



## 4. Øvrige forhold

### Start, skift, monitorering og seponering af behandling

Opstart af behandling kan finde sted efter kriterier beskrevet i produktresuméet og med opmærksomhed på kontraindikationer nævnt i produktresuméet. Særligt for patienter med PS > 1 (targeteret behandling) eller alder > 75 år (targeteret behandling og immunterapi) skal der ved opstart af behandling foretages en individuel klinisk vurdering fra behandlende læge af, om patienten kan tåle behandlingen og forventes at få gavn af den. Flere detaljer kan ses i afsnit 7.1 og 7.2 i [Baggrund for Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til førstelinjebehandling af uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft – version 1.2](#).

Som udgangspunkt bliver patienterne behandlet i førstelinje frem til progression eller intolerable bivirkninger. Derefter kan patienterne eventuelt få tilbudt andenlinjebehandling.

For atezolizumab, cemiplimab og pembrolizumab monoterapi samt pembrolizumab eller cemiplimab i kombination med kemoterapi kan patienterne behandles indtil progression eller intolerable bivirkninger, men maksimalt i to år.

For platinbaseret kemoterapi gives som standard 4-6 serier. Regimer og doseringer af kemoterapi er ikke vurderet i denne behandlingsvejledning, men er beskrevet i [RADS Baggrundsnotat fra 2015](#) og seneste retningslinjer fra [Dansk Onkologisk Lungecancer Gruppe \(DOLG\)](#).

## 5. Medicinrådets kliniske sammenligningsgrundlag

I det kliniske sammenligningsgrundlag har Medicinrådet beskrevet de ligestillede lægemidler med dosis og antal doseringer over den relevante tidsperiode for hver population i de kliniske spørgsmål.

Til patienter med PD-L1-ekspression < 1 % (Tabel 7 og Tabel 8) er der ikke nogen ligestillinger af lægemidler, som er anbefalet som førstevalg. Derfor er der ikke udarbejdet et klinisk sammenligningsgrundlag her.

### 5.1 Patienter med aktiverende EGFR-mutation

Til patienter med aktiverende EGFR-mutation (Tabel 1) er der ikke nogen ligestillinger af lægemidler, som er anbefalet som førstevalg. Medicinrådet har vurderet, at osimertinib er det mest effektive behandlingsvalg (se [Baggrund for Medicinrådets](#)





[behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til førstelinjebehandling af uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft](#)). Antallet af patienter, der opstartes i behandling med EGFR-TKI pr. år i Danmark, er ca. 220. Medicinrådet vurderer, at minimum 95 % af patienterne vil kunne behandles med osimertinib.

Til de få patienter, som ikke behandles med osimertinib (ca. 5 %), er lægemidlerne afatinib, dacomitinib (ikke anbefalet), erlotinib og gefitinib ligestillede, da der ikke er fundet klinisk betydende forskelle i balancen mellem effekt og bivirkninger imellem lægemidlerne.

Lægemiddel	Dosis ved sammenligning	Sammenligningsperiode	Sammenligningsgrundlag
Afatinib (tbl.)	40 mg oralt 1 gang dagligt.	12 måneder = 364 dage	14.560 mg
Dacomitinib (tbl.)	45 mg oralt 1 gang dagligt.	12 måneder = 364 dage	16.380 mg
Erlotinib (tbl.)	150 mg oralt 1 gang dagligt.	12 måneder = 364 dage	54.600 mg
Gefitinib (tbl.)	250 mg oralt 1 gang dagligt.	12 måneder = 364 dage	91.000 mg

§ Ikke anbefalet af Medicinrådet.

Perioden for sammenligningen er fastlagt til 12-måneders behandling, da median PFS er mellem 9 og 14 måneder i de kliniske studier. Patienterne behandles til progression eller intolérable virkninger.

Der er ikke udarbejdet behandlingsforløbsbeskrivelser, da behandlingsforløbene for EGFR-TKler ikke afviger væsentligt fra hinanden.

Fagudvalget forventer, at kun et meget lille antal patienter vil blive behandlet med andre EGFR-TKler end osimertinib, og derfor udarbejdes der ikke en omkostningsanalyse.

## 5.2 Patienter med ALK-translokation

Et klinisk sammenligningsgrundlag blev udarbejdet ved ligestillingen af [brigatinib](#) og [lorlatinib](#) med alectinib til patienter med ALK-translokation (se Tabel 2). Antallet af patienter, der opstartes i behandling med ALK-TKI pr. år i Danmark er ca. 35. Medicinrådet vurderer, at minimum 95 % af patienterne vil kunne behandles med det lægemiddel, som er førstevalg i rekommandationen.

I det kliniske sammenligningsgrundlag anvendes de doser, der er angivet i produktresuméet. Sammenligningsperioden er sat til 24 måneder, fordi behandlingerne som udgangspunkt gives til progression (jf. produktresumé for de tre ALK-hæmmere), og der er påvist median PFS på 24,0 til 25,7 måneder i de kliniske studier for alectinib og brigatinib.



**Tabel 9. Klinisk sammenligningsgrundlag for patienter med ALK-translokation**

Lægemiddel	Dosis ved sammenligning	Sammenligningsperiode	Sammenligningsgrundlag
Brigatinib (tbl.)	90 mg oralt 1 gang dagligt i 7 dage og derefter 180 mg 1 gang dagligt.	24 måneder = 730,5 dage	630 mg + 130.230 mg = 130.860 mg
Alectinib (tbl.)	600 mg oralt 2 gange dagligt.	24 måneder = 730,5 dage	876.600 mg
Lorlatinib (tbl.)	100 mg oralt 1 gang dagligt.	24 måneder = 730,5 dage	73.050 mg

Sammenligningen af lægemiddelpriser vil basere sig på en opstartspakke med brigatinib à 90 mg og 180 mg til den første måned og herefter pakninger med tabletter à 180 mg. For alectinib på pakninger med kapsler à 150 mg og for lorlatinib på pakninger med tabletter à 100 mg.

Medicinerådet antager, at omkostninger til administration, monitorering og bivirkninger er ens for de tre lægemidler. Derfor bliver der ikke udarbejdet en omkostningsanalyse, og sammenligningen af de tre lægemidler bliver udelukkende baseret på lægemiddelpriser.

### 5.3 Patienter med PD-L1-ekspression $\geq 1$ %

Et klinisk sammenligningsgrundlag er udarbejdet som følge af Medicinerådets direkte indplacering af:

- Atezolizumab til patienter med PD-L1-ekspression  $\geq 50$  % i september 2021, se [her](#)
- Cemiplimab til patienter med PD-L1-ekspression  $\geq 50$  % i december 2021, se [her](#)
- Cemiplimab i kombination med kemoterapi til patienter med PD-L1-ekspression til  $\geq 1$  % og  $< 50$  % i februar 2024, se [her](#)

samt revurdering af:

- Pembrolizumab i kombination med kemoterapi til patienter med planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression  $\geq 1$  % og  $< 50$  % i januar 2021, se [her](#)

Disse nye vurderinger har medført:

- At for patienter med PD-L1-ekspression  $\geq 50$  % er der tre lægemidler, pembrolizumab, atezolizumab og cemiplimab, som vurderes klinisk ligeværdige og ligestilles med hinanden (se Tabel 3 og Tabel 4)



- At for patienter med PD-L1-ekspression til  $\geq 1\%$  og  $< 50\%$  er der to behandlinger, pembrolizumab i kombination med kemoterapi og cemiplimab i kombination med kemoterapi, som vurderes klinisk ligeværdige og ligestilles med hinanden (se Tabel 5 og Tabel 6)

#### *Patientantal*

Jf. Figur 1 diagnosticeres årligt i Danmark omkring 490 patienter i hver PD-L1-subpopulation hos patienter med ikke-planocellulær NSCLC. Tilsvarende antal er omkring 190 hos patienter med planocellulær NSCLC.

Medicinerådet vurderer, at der kan være patienter, for hvem ligestillingen ikke gælder på grund af fx kontraindikationer, tidligere bivirkninger etc. Medicinerådet vurderer, at i gruppen af patienter, som er kandidater til behandling med immunterapi som monoterapi (Tabel 3 og Tabel 4), vil minimum 95 % af patienterne kunne behandles med det lægemiddel, som bliver førstevalg i rekommandationen, mens for gruppen af patienter, som er kandidater til immunterapi i kombination med kemoterapi, vil procentsatsen være 80 % (Tabel 5 og

Tabel 6). Forskellen i de to procentsatser skyldes, at flere patienter vurderes ikke at kunne tåle kombinationsbehandling med immunterapi og kemoterapi sammenlignet med immunterapi alene. I procentsatsen er der ikke taget højde for ressourceforbrug på de enkelte afdelinger afhængigt af doseringsinterval.

#### *Sammenligningsperiode*

Behandlingslængden med immunterapi i enten monoterapi eller i kombination med kemoterapi afhænger af progression eller intolerante bivirkninger, men er maks. to år. I praksis vurderes det, at få lungekræftpatienter behandles i to år, og fagudvalget vurderer, at perioden for sammenligningen fastlægges til 24-ugers behandling.

Sammenligningsperioden i det kliniske sammenligningsgrundlag på 24 uger er estimeret på baggrund af et dansk registerstudie [2], der inkluderer patienter med ikke-småcellet lungekræft og PD-L1  $\geq 50\%$  (95 % af patienterne), og som er behandlet med immunterapi (primært monoterapi). I opgørelsen er median behandlingslængde på 7 behandlingsserier (dosering 2 mg/kg hver 3. uge). Herudover ses mediane behandlingslængder i de kliniske studier EMPOWER-Lung 1 (cemiplimab) og KEYNOTE-024 (pembrolizumab) på henholdsvis 9 serier (dosering 350 mg hver 3. uge) og 10,5 serier (dosering 200 mg hver 3. uge).

#### *Sammenligningsgrundlag*

Det kliniske sammenligningsgrundlag fremgår af Tabel 10 og Tabel 11.

Sammenligningsgrundlaget er baseret på en behandlingsperiode på 24 uger (uden behandlingspause), da perioden kan sammenlignes på tværs af relevante doseringsintervaller. Følgende dosisintervaller og antal serier vil indgå i sammenligningen:

- For pembrolizumab monoterapi hver 3. uge højst 8 serier eller hver 6. uge højst 4 serier. I klinikken anvendes pembrolizumab som monoterapi ofte hver 3. uge i



en opstartsperiode af varierende længde, hvorefter intervallet skiftes til hver 6. uge. Pembrolizumab doseres efter vægt, og en gennemsnitlig patient antages at veje 72 kg (vægt antaget på baggrund af Medicinrådets tidligere sundhedsøkonomiske analyse for patienter med uhelbredelig ikke småcellet lungekræft: [her](#)).

- For atezolizumab hver 3. uge højst 8 serier eller hver 4. uge højst 6 serier. Atezolizumab hver 2. uge (højst 12 serier) anvendes ikke i klinikken, og doseringsintervallet indgår derfor ikke i det kliniske sammenligningsgrundlag.
- For cemiplimab hver 3. uge højst 8 serier.
- For pembrolizumab i komb. med kemoterapi hver 3. uge de første 4 serier efterfulgt af højst 4 serier pembrolizumab monoterapi hver 3. uge, evt. i kombination med pemetrexed (ikke-planocellulær).
- For cemiplimab i komb. med kemoterapi hver 3. uge de første 4 serier efterfulgt af højst 4 serier pembrolizumab monoterapi hver 3. uge, evt. i kombination med pemetrexed (ikke-planocellulær).

**Tabel 10. Klinisk sammenligningsgrundlag ved 24-ugers behandling for en gennemsnitlig patient med NSCLC og PD-L1-ekspression  $\geq 50\%$ , som er kandidater til behandling med immunterapi\***

Lægemiddel	Sammenligningsdosis	Sammenligningsperiode	Mængde
Atezolizumab	1.200 mg hver 3. uge	24 uger	Behandlingsvarighed højst 8 serier. Det svarer til 9.600 mg.
Atezolizumab	1.680 mg hver 4. uge	24 uger	Behandlingsvarighed højst 6 serier. Det svarer til 10.080 mg.
Cemiplimab	350 mg hver 3. uge	24 uger	Behandlingsvarighed højst 8 serier. Det svarer til 2.800 mg.
Pembrolizumab	2 mg/kg hver 3. uge	24 uger	Behandlingsvarighed højst 8 serier. For en gennemsnitlig patient på 72 kg svarer det til 1.152 mg.
Pembrolizumab	4 mg/kg hver 6. uge	24 uger	Behandlingsvarighed højst 4 serier. For en gennemsnitlig patient på 72 kg svarer det til 1.152 mg.

\*For alle lægemidler gælder, at patienter stopper i behandling med tilbagefald, toksicitet eller patientønske



**Tabel 11. Klinisk sammenligningsgrundlag ved 24-ugers behandling for en gennemsnitlig patient med NSCLC og PD-L1-ekspression  $\geq 1\%$  og  $< 50\%$ , som er kandidater til behandling med immunterapi i kombination med kemoterapi\***

Lægemiddel	Sammenligningsdosis	Sammenligningsperiode	Mængde
Pembrolizumab i komb. med kemoterapi	4 serier 2 mg/kg pembrolizumab hver 3. uge i komb. med 500 mg/m <sup>2</sup> pemetrexed og enten carboplatin area under curve (AUC) 5 eller cisplatin 75 mg/m <sup>2</sup>	24 uger	Behandlingsvarighed højst 8 serier med pembrolizumab.
Ikke-planocellulær NSCLC	<i>efterfulgt af</i> 2 mg/kg pembrolizumab hver 3. uge som monoterapi eller i komb. med 500 mg/m <sup>2</sup> pemetrexed.		For en gennemsnitlig patient på 72 kg svarer det til 1.152 mg.
Pembrolizumab i komb. med kemoterapi	4 serier 2 mg/kg pembrolizumab hver 3. uge i komb. med carboplatin AUC5 og enten paclitaxel 200 mg/m <sup>2</sup> eller nab-paclitaxel 100 mg/m <sup>2</sup>	24 uger	Behandlingsvarighed højst 8 serier med pembrolizumab.
Planocellulær NSCLC	<i>efterfulgt af</i> 2 mg/kg pembrolizumab hver 3. uge som monoterapi.		For en gennemsnitlig patient på 72 kg svarer det til 1.152 mg.
Cemiplimab i komb. med kemoterapi	4 serier 350 mg cemiplimab hver 3. uge i komb. med 500 mg/m <sup>2</sup> pemetrexed og enten carboplatin AUC5 eller cisplatin 75 mg/m <sup>2</sup>	24 uger	Behandlingsvarighed højst 8 serier. Det svarer til 2.800 mg.
Ikke-planocellulær NSCLC	<i>efterfulgt af</i> 350 mg cemiplimab hver 3. uge som monoterapi eller i komb. med 500 mg/m <sup>2</sup> pemetrexed.		
Cemiplimab i komb. med kemoterapi	4 serier 350 mg cemiplimab hver 3. uge i komb. med paclitaxel 200 mg/m <sup>2</sup> og enten carboplatin AUC5 eller cisplatin 75 mg/m <sup>2</sup>	24 uger	Behandlingsvarighed højst 8 serier. Det svarer til 2.800 mg.
Planocellulær NSCLC	<i>efterfulgt af</i> 350 mg cemiplimab hver 3. uge som monoterapi.		

\*For alle lægemidler gælder, at patienter stopper i behandling ved tilbagefald, toksicitet eller patientønske.



## 6. Versionslog

### Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	1. februar 2024	Godkendt af Medicinrådet.

**Medicinrådets sekretariat**

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

+ 45 70 10 36 00

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

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