



## Mini-MTV skema til Koordineringsrådet for ibrugtagning af sygehusmedicin (KRIS)

Mini-MTV skemaet er til brug for KRIS' vurdering af, hvorvidt et lægemiddel skal tages i brug som standardbehandling. Med standardbehandling menes, at lægemidlet indføres som et alment anvendt behandlingstilbud til en patientgruppe, og at lægemidlet er umiddelbart tilgængeligt på de behandlende sygehusafdelinger.

Der kan ansøges til KRIS, når lægemidlet er godkendt af det europæiske lægemiddelagentur (EMA). Derudover skal lægemidlet være optaget i Sundhedsstyrelsens lægemiddeltakst inden den dag, hvor det bliver behandlet på KRIS' møde. Der skal som udgangspunkt foreligge videnskabelige peer review studier.

Mini-MTV'en skal medvirke til at sikre et alsidigt og systematisk beslutningsgrundlag. Det anbefales, at besvarelsen af de enkelte spørgsmål i mini-MTV'en følger principperne for medicinsk teknologivurdering, jf. Sundhedsstyrelsens publikation 'Introduktion til mini-MTV – et ledelses- og beslutningsstøtteværktøj til sygehusvæsnet' på [http://www.sst.dk/publ/Publ2005/CEMTV/Mini\\_MTV/Mini\\_MTV.pdf](http://www.sst.dk/publ/Publ2005/CEMTV/Mini_MTV/Mini_MTV.pdf).

Skemaet er opdelt i en kort indledning og spørgsmål vedrørende teknologi, patientforhold, organisatoriske konsekvenser og økonomiske konsekvenser. Under hvert spørgsmål findes en kort vejledning til besvarelse af spørgsmålet. Appendiks 1 er en vejledning i litteratursøgning- og vurdering. Appendiks 2 indeholder en oversigt med beskrivelse af evidensniveauer baseret på "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations". Appendiks 3 indeholder en evidenstabel, som skal udfyldes for at give en skematisk oversigt over inkluderede studier i mini-MTV'en.

Et beslutningsgrundlag i form af mini-MTV er mindre omfattende end traditionelle MTV-beskrivelser af nye teknologier. Derfor har de, der besvarer spørgsmålene, en særlig forpligtigelse til at synliggøre usikkerheden og eventuelle svagheder i beskrivelsen af lægemidlets konsekvenser.

Det gælder for samtlige spørgsmål i mini-MTV'en, at besvarelsen bør skrives i et letforståeligt sprog, og at det ikke er tilstrækkeligt at svare ja eller nej.

Dato: 04-01-2017
------------------

Lægemidlets navn: Pembrolizumab (Keytruda)

### Kontaktperson:

Navn: Karin Holmskov Hansen

Institution: Onkologisk afd OUH

Stilling: Overlæge og Formand for DOLG (Dansk Onkologisk Lungecancer Gruppe)

Adresse: Sdr Boulevard 29, 5000 Odense C

Telefonnummer: 29173453

E-mailadresse: karin.holmskov@rsyd.dk

### Spørgsmål 1-2: Indledning

1: Hvem er mini-MTV'en udarbejdet af og hvornår? Og hvilke relevante parter repræsenterer vedkommende?

Udarbejdet af Karin Holmskov Hansen, dec/jan 2016/17 på vegne af Dansk Onkologisk Lungecancer Gruppe (DOLG)

2: Hvem har været medinddraget i udarbejdelsen af mini-MTV'en?

Ønsket om udfærdigelse af Mini-MTV og KRIS ansøgning har været diskuteret på DOLG møde 24.11.16

### Spørgsmål 3-12: Teknologi

3: På hvilken indikation anvendes behandling med lægemidlet?

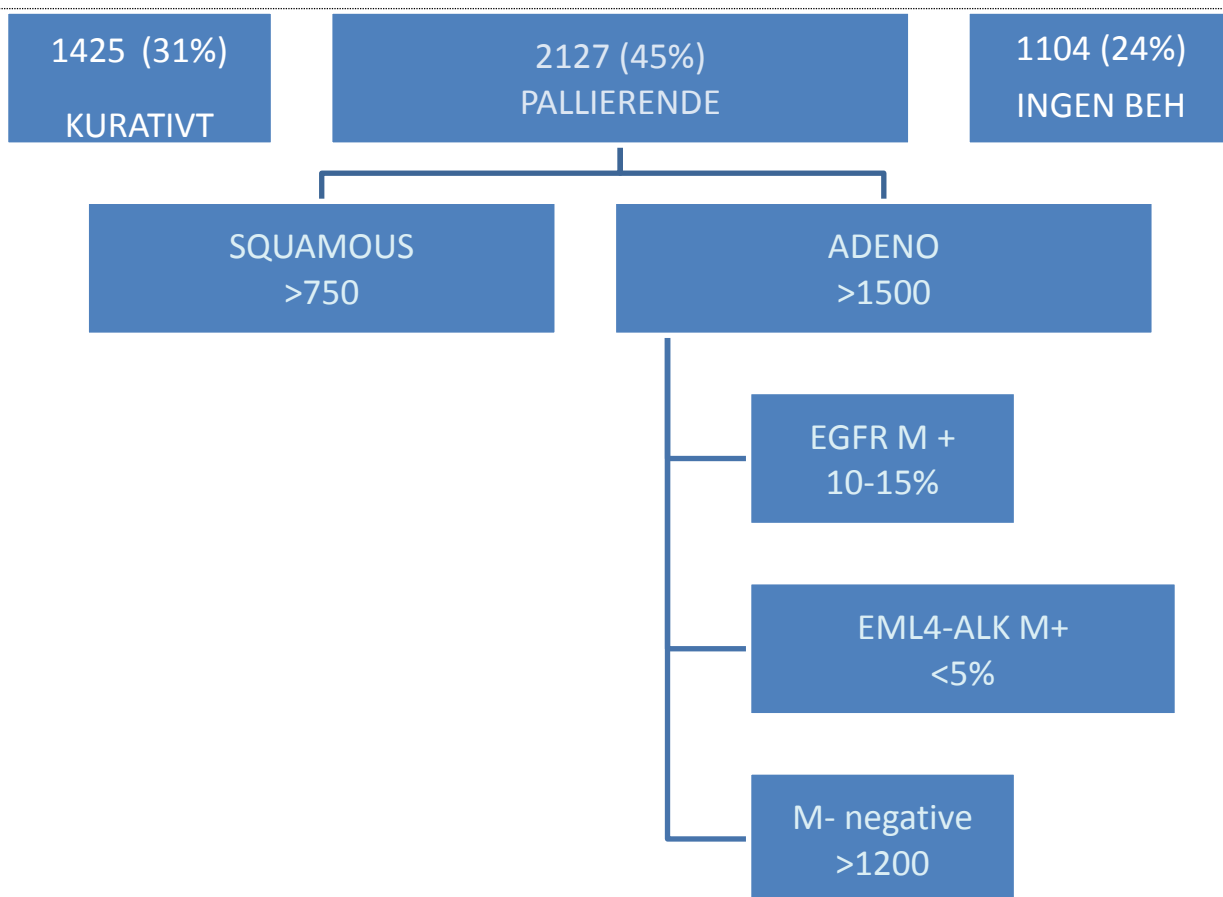
KEYTRUDA er indiceret til førstelinjebehandling af metastatisk ikke-småcellet lungecancer (NSCLC) hos voksne, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med en tumor proportion score (TPS)  $\geq$  50%, uden EGFR- eller ALK-mutationer i tumor.

Udkast til produktresumé fra dec 2016 er vedhæftet ansøgningen. Endelig version kan eftersendes når godkendt.

Godkendelse fra Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) er opnået 16.12.16.

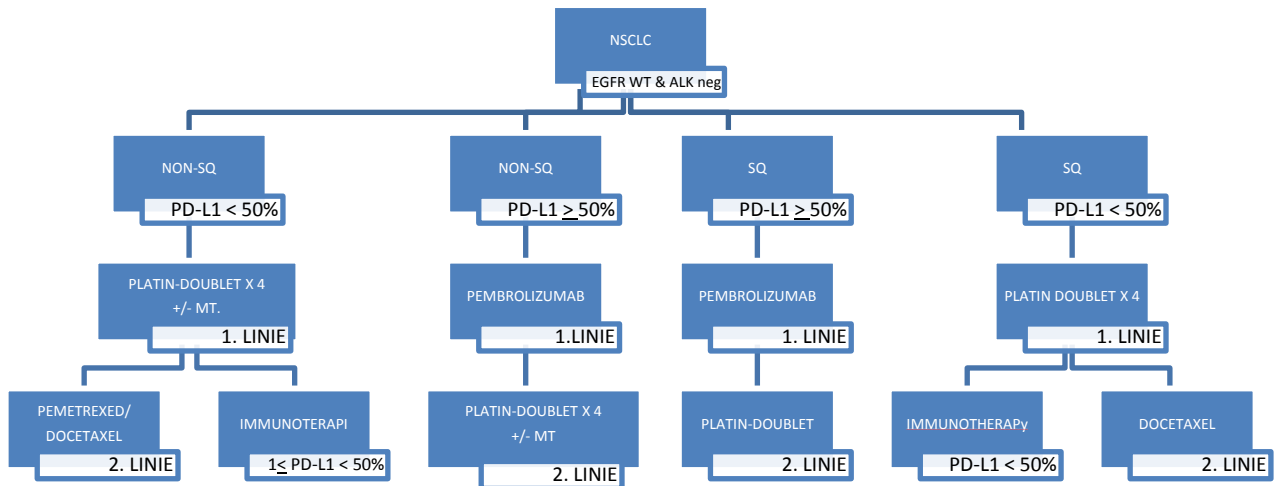
4: Hvor stort et antal patienter på landsplan forventes at kunne modtage behandlingen?

Af 4656 nydiagnosticerede NSCLC patienter i DK 2015 modtager 2127 (45%) et pallierende behandlingstilbud som kan omfatte medicinsk onkologisk behandling +/- pallierende strålebehandling og nogle patienter modtager udelukkende pallierende strålebehandling. Data er fra Årsrapport 2015 (<http://lungecancer.dk/documents/BC7459E4-7836-4242-980A-17FEEDD5B219.pdf>)



Et antal patienter vil årligt diagnosticeres med recidiv hvor behandlingsoplægget er pallierende systemisk behandling. Antal patienter der tilbydes pallierende systemisk behandling for nydiagnosticerede eller recidiv af NSCLC og som er uden ALK og EGFR mutationer (wildtype) vil således max være ca 1500 patienter i DK. I KEYNOTE-24 (KN-24) så man, at af de i studiet testede patienter for PD-L1 var TPS  $\geq$  50% hos 30%. Ikke alle patienter er egnede til immunterapi pga forekomst af autoimmune sygdomme eller anden comorbiditet, der kontraindicerer immunterapi. Ligeledes vil patienter, der diagnosticeres med symptomgivende hjernemetastaser, medullært tværsnit eller anden tilstand, der kræver prednisolon behandling ikke være kandidater til immunterapi. I KN-24 var udelukkende inkluderet patienter med PS 0-1. Samlet set vil man ud af 1500 patienter, der vurderes mhp 1 linje behandling forvente at max 400 patienter vil kunne tilbydes 1L pembrolizumab årligt i DK. Dette er det bedste estimat.

Behandlingsalgoritmen for inkurabel NSCLC vil primo 2017 blive som nedenfor angivet, såfremt pembrolizumab godkendes i 1.L:



Patienter der har TPS  $\geq 50\%$  vil således vurderes med henblik på immunterapi (pembrolizumab) i 1.L. Er TPS  $\geq 1\%$  men  $< 50\%$  vil patienten tilbydes platin-dublet +/- pemetrexed maintenance i 1.L og første vurderes med henblik på pembrolizumab eller nivolumab i 2.L, såfremt patienten er egnet til immunterapi.

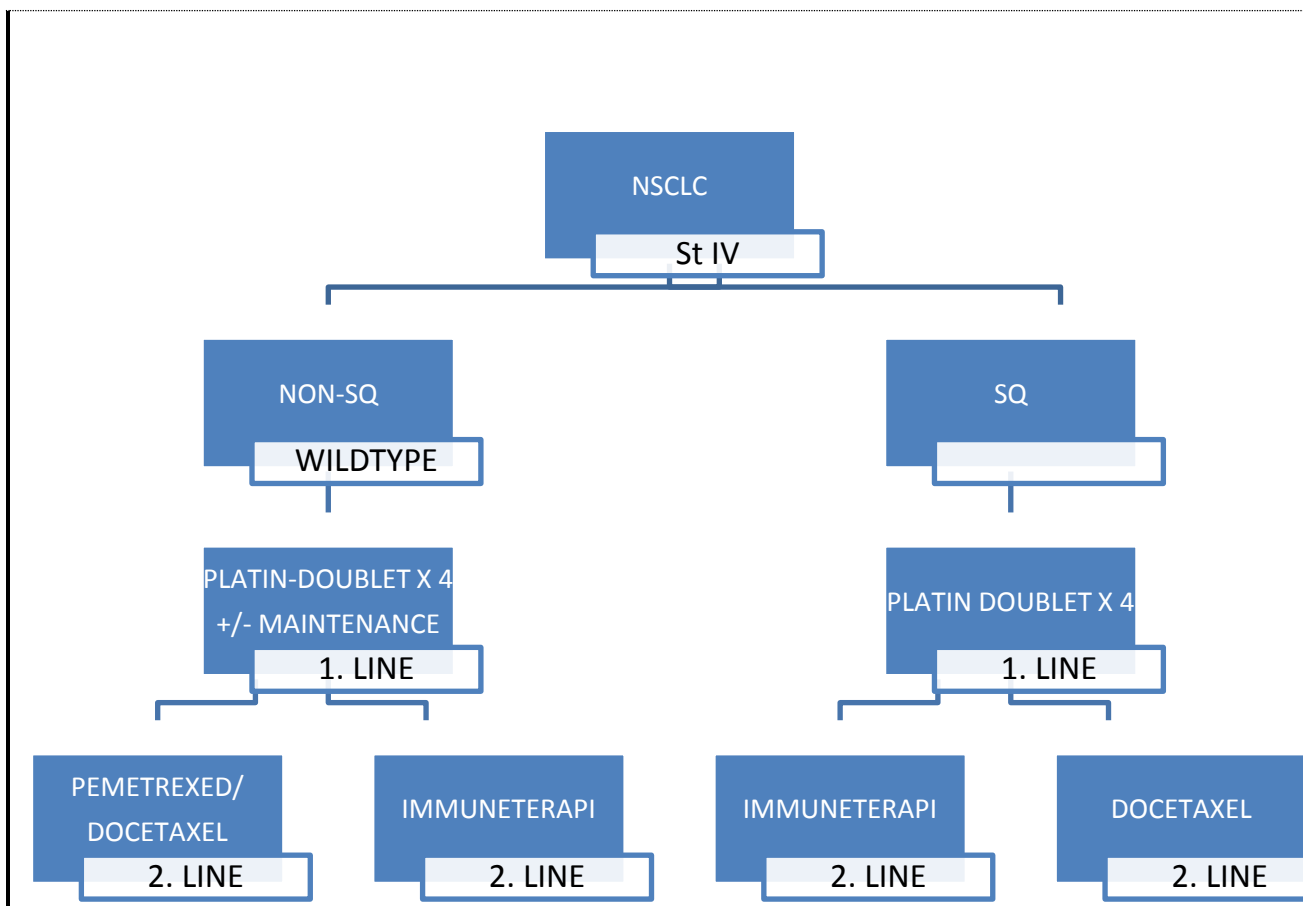
Patienter, der ikke er egnede til immunterapi behandles i 1.L med platin-dublet +/- maintenance og efterfølgende pemetrexed/docetaxel i 2.L.

5: På hvilken måde er behandling med lægemidlet ny i forhold til gængs praksis? (se også spørgsmål 8)

Det systemiske behandlingstilbud til patienter med metastatisk NSCLC har frem til nu været som skitseret i nedstående algoritme:

Til squamous NSCLC er 1.L standard behandlingen i DK 4 serier platin-dublet med carboplatin iv dag 1 og vinorelbine po dag 1 og 8 givet i serier af 3 ugers varighed.

Til non-squamous NSCLC er 1. L standard behandling i DK 4 serier platin-dublet med platin (carbo- eller cisplatin iv dag 1) og enten peroral vinorelbine dag 1 og 8 eller pemetrexed iv dag 1 givet i serier af 3 ugers varighed. Patienter der er egnede til maintenance (switch el continuation) tilbydes pemetrexed til progression eller uacceptabel toxicitet.



På baggrund af effekt data i 1.L. vil pembrolizumab således rykke i 1.L til patienter med PD-L1 TPS  $\geq 50\%$ , såfremt patienten er egnet til immunterapi. Med det forventede frafald fra 1. til 2. linie behandling som andrager 30% vil en større andel af patienter tilbydes immunterapi fremfor kemoterapi.

#### 6: Beskriv processen for litteratursøgning og -vurdering.

Der er foretaget litteratursøgning følgende steder:

i) MTV-projekter: Den Nationale Mini-MTV database, The HTA Database, MedNytt, EuroScan Database samt NICE

ii) Reviews: Medline, Embase, HTA Database

iii) Igangværende kliniske forsøg: ClinicalTrials, Current Controlled Trials, Clinical Trials The National Cancer Institute, EudraCT Databasen

iv) Litteratur generelt: Embase, PubMed, FDA

Anvendte søgeord/Mesh-terms: MK-3475, lambrolizumab, pembrolizumab, Keytruda

Søgeperiode: Ubegrænset

Søgning foretaget 07-12-2016.

#### 7: Angiv den samlede vurderede styrke af evidensen.

Til grund for aktuelle mini-MTV ligger:

i) Reck, M et al: "Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-positive Non-Small-Cell Lung Cancer"(KEYNOTE-024) N Engl J Med 2016, Oct 8. [Epub ahead of print]. Registreringsstudiet for den aktuelle indikation i Europa.

**Evidens niveau 1b.**ii) Brahmer J et al. Health-Related Quality of Life for Pembrolizumab vs Chemotherapy in Advanced NSCLC with PD-L1 TPS  $\geq 50\%$ : Data from KEYNOTE-024. Abstract #PL04a.01 præsenteret på plenary session, på International Association for the Study of Lung Cancer the 17<sup>th</sup> World Conference on Lung Cancer, Wien, December 2016.

8: Beskriv i hvilket omfang studierne behandlingsregimer er lig med eller sammenlignelige med dansk behandlingsregime (se også spørgsmål 5)

Behandlingsregimerne i det inkluderede studie (KN-024) kan overføres til dansk kontekst. Behandlingen af metastatisk NSCLC er ensrettet i DK dels via DOLGs behandlings rekommandationer, der opdateres primo 2017, og dels ved RADS rekommandationerne, der ligeledes er "forældede" i forhold til de af KRIS allerede godkendte lægemidler. Der er national konsensus om den danske behandlingsalgoritme.

9: Hvilke inklusions- og eksklusionskriterier opstiller de inkluderede studier?

Inklusionskriterier (væsentligste): Patienter  $\geq 18$  år med histologisk eller cytologisk verificeret stadium IV ikke-småcellet lungecancer (NSCLC), (både planocellulært og ikke-planocellulært karcinom), uden sensibiliserende mutationer i EGFR- eller ALK-genet, ingen tidligere systemisk behandling for metastatisk sygdom, ECOG performance status 0-1, mindst 1 målbar læsion i henhold til Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) kriterierne, forventet restlevetid på mindst 3 måneder og en PD-L1 tumor proportions score på  $\geq 50\%$ .

Eksklusionskriterier (væsentligste): behandling med systemiske glukokortikoider (undtagen daglig glukokorticoide behandling for tilstande som adrenal- eller hypofyse-insufficiens), anden immunosupprimerende behandling, ubehandlede hjernemetastaser, aktiv autoimmun sygdom for hvilken, de havde modtaget systemisk behandling indenfor de seneste 2 år, aktiv interstitiel lungesygdom eller anamnestisk pneumonitis for hvilken, der var behandlet med glukokortikoider.

Initielt blev 1934 patienter screenet med henblik på inklusion i protokollen. Heraf kunne man opnå biopsimateriale for PD-L1 evaluering hos 1729, heraf forelå PD-L1 status på 1653 patienter, heraf fandtes 500 patienter med PD-L1 TPS  $\geq 50\%$ , hvoraf 305 blev randomiseret 1:1 til pembrolizumab 200 mg Q3W eller kemoterapi (investigator kunne selv vælge kemoterapi-regime). Dosis af pembrolizumab blev valgt på baggrund af farmakokinetisk modellering. Patienterne, der modtog kemoterapi havde overvejende ikke-planocellulær histologi (123 (82%) ikke-planocellulær, 27 (18%) planocellulær). Sammensætningen i patientgruppen, der modtog pembrolizumab var også overvejende ikke-planocellulær (82 versus 18%).

Randomisering var stratificeret i henhold til EGO PS (0/1), tumor histologi (planocellulær/ikke-planocellulær) og inklusionsområde (Øst Asien/ikke-Øst Asien).

Efterfølgende blev der foretaget subgruppe analyser i flg: Alder < 65/≥ 65 år, køn, inklusionsområde (østasien, ikke-øst asien), ECOG PS (0/1), histologisk type (planocellulær/ikke-planocellulær), ryger status (aktuel/tidligere/aldrig), hjernemetastaser ved baseline (+/-), platin-baseret kemoterapi-regime (+/- pemetrexed) (overkrydsning fra kemoterapi til pembrolizumab tilladt ved progression).

Patientpopulationen i studiet stemmer pænt overens med den danske patientpopulation, med det forbehold at patienterne jo er høj-selektede i forhold til PS, co-morbiditet mm og langt fra alle patienter i den danske patientpopulation vil opfylde disse kriterier. Dette er der taget højde for i beregningerne i punkt 4

10: Hvad er effekten, herunder effektstørrelsen, af behandling med lægemidlet?

Hos patienter med avanceret NSCLC og PD-L1 ekspresion ≥ 50% af tumor cellerne er pembrolizumab associeret med signifikant længere progressions-fri overlevelse og samlet overlevelse samt færre bivirkninger og bedret livskvalitet end standard behandling med platin-baseret kemoterapi som første linje behandling.

### **I) Væsentligste endepunkter:**

Studiets primære endepunkt: Progression-fri overlevelse (PFS).

Studiets sekundære endepunkter: Samlet overlevelse (Overall survival, OS), objektiv respons rate (ORR) og sikkerhed.

Eksploratorisk endepunkt: Respons varighed samt patient-reported outcomes (sidstnævnte ikke rapporteret i publikationen men foreligger som abstract).

### **II) Resultater**

#### **i) Primære endepunkt**

Median PFS i ITT populationen:

Pembrolizumab gruppen 10,3 måneder (95% CI 6,7 – ikke nået) *versus* 6,0 måneder (95% CI 4,2-6,2) i kemoterapi gruppen.

Estimeret %-del af patienter i live uden sygdomsprogression efter 6 mdr:

62,1% (95% CI 53,8-69,4) for pembrolizumab vs 50,3% (95% CI 41,9-58,2) i kemoterapi gruppen.

HR for sygdomsprogression eller død: 0,50 (95 % CI 0,37-0,68;p<0,001).

Effekten af pembrolizumab på PFS var set i alle undergrupper, dog ikke så udtalt i gruppen af aldrig-rygere. Denne gruppe var dog lille (N=24).

#### **ii) Sekundære endepunkter**

OS i ITT populationen:

Estimeret %-del patienter i live efter 6 måneder: 80,2% (95% CI 72,9-85,7) i pembrolizumab-gruppen vs 72,4% (95% CI 64,5-78,9) i kemoterapi-gruppen. Median overlevelse var ikke nået i nogle af grupperne.

HR for død: 0,60 (95% CI 0,41-0,89, p=0,005).

ORR:

44,8% (95% CI 36,8-53,0) i pembrolizumab-gruppen vs 27,8% (95% CI 20,8-35,7) i kemoterapi-gruppen.

Median tid til respons: 2,2 måneder i begge grupper.

Median respons varighed: Ikke nået i pembrolizumab-gruppen (1,9+-14,5+) vs 6,3 måneder (2,1+-12,6+) i kemoterapi-gruppen.

### **III) Bivirkninger: Jvf punkt 11.**

#### **IV) Kontrolgruppen**

Kontrolgruppen (patienter i kemoterapibehandling) er relevant, da de repræsenterer aktuell standardbehandling til den aktuelle patientgruppe.

Pembrolizumab- og kemoterapigrupperne var balancerede fraset følgende; Flere patienter i kemoterapigruppen end i pembrolizumabgruppen havde aldrig røget (12,6% vs 3,2%), og flere patienter i kemoterapigruppen havde hjernemetastaser (11,7% vs 6,6%). Disse forskelle var dog ikke statistisk signifikante.

#### **V) Livskvalitet**

Data på livskvalitet fra KEYNOTE-024 studiet foreligger kun i abstract form på tidspunktet for udfærdigelse (dec-2016). Ifølge dette er helbredsrelateret livskvalitet (Health-related Quality of Life, HRQoL) baseret på ændringer fra baseline til uge 15, evalueret ved hjælp af 2 European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Core Quality of Life Questionnaires, der måler global health status (herunder fysisk, emotional, kognitiv og social funktion samt fatigue og smerter) (QLQ-C30) og tid til forringelse (målinger af symptomer såsom hoste, brystsmerter, alopeci og dyspnø) (QLQ-LC13). I begge behandlingsarme var compliance for patient-rapporteret outcome større end 90% ved baseline og ca 80% ved uge 15.

Ifølge abstractet var HRQoL og symptomer forbedret eller bevaret til en højere grad med pembrolizumab end med kemoterapi (baseret på 299 patienter, der besvarede spørgeskemaet). Forbedring i global health status fra baseline til uge 15 var 6,9 (95% CI, 3,3-10,6) sammenlignet med -0,9 (95% CI, -4,8-3,0) med kemoterapi. Analysen baseret på specifik funktion og symptomer viste, at flere patienter behandlet med pembrolizumab rapporterede forbedret global health status og/eller livskvalitet, fatigue og smerter sammenlignet med patienter behandlet med kemoterapi. Færre patienter i behandling med pembrolizumab oplevede forringelse sammenlignet med patienter i behandling med kemoterapi (henholdsvis 30,5% og 39,2%) samt forlænget tid til forværring (hazard ratio 0,66, 95% CI 0,44-0,97; p=0,029).



11: Hvilke risici, bivirkninger eller andre uønskede konsekvenser er der ved behandling med lægemidlet?

### I) Bivirkninger

Ét af de sekundære endepunkter i registreringsstudiet var sikkerhed og denne er således sammenlignet med gængs praksis:

Under behandling forekom behandlings-relaterede bivirkninger (AEs) hos 73,4% af patienterne i pembrolizumab gruppen vs 90,0% af patienterne i kemoterapi-gruppen.

Grad 3, 4, eller 5 behandlings-relateres AEs forekom dobbelt så hyppigt i kemoterapigruppen som i pembrolizumab-gruppen: 53,3% vs 26,6%.

Alvorlige behandlings-relaterede AE (SAEs) forekom ens i begge grupper; 21,4% og 20,7% i henholdsvis pembrolizumab- og kemoterapi-gruppen.

Seponering af behandling pga behandlingsrelaterede AEs forekom hos henholdsvis 7,1% af patienterne i pembrolizumab gruppen og hos 10,7% af patienterne i kemoterapi-gruppen.

Behandlingsrelaterede AEs førende til død forekom hos 1 patient i pembrolizumab gruppen (pludselig død af ukendt årsag på dag 2) og hos 3 patienter i kemoterapi gruppen (1 dødsfald pga pulmonal sepsis dag 25, 1 dødsfald pga pulmonal alveolær blødning dag 112 og 1 dødsfald af ukendt årsag dag 8).

De mest almindelige behandlingsrelaterede AEs var:

Pembrolizumab gruppen: diarré (hos 14,3% af patienterne), fatigue (10,4%) og pyrexi (10,4%)  
Kemoterapi gruppen: anæmi (44,0%), kvalme (43,3%) og fatigue (28,7%).

Grad 3, 4 eller 5 behandlingsrelaterede AEs, der forekom hos mere end  $\geq 4$  patienter:

Pembrolizumab gruppen: diarré (3,9%) og pneumonitis (2,6%).

Kemoterapi-gruppen: anæmi (19,3%), neutropeni (13,3%), reduceret trombocytal (6,0%), trombocytopeni (5,3%), nedsat neutrofilital (4,0%), fatigue (3,3%) og nedsat appetit (2,7%).

Immun-medieret AEs, både de, der var relaterede til behandling og de, der ikke var, forekom hos 29,2% af patienterne i pembrolizumab gruppen vs 4,7% af patienterne i kemoterapi gruppen.

Grad 3 eller 4 immun-medierede AEs forekom hos henholdsvis 9,7% og 0,7% af patienterne (pembrolizumab vs kemoterapi).

De eneste grad 3 eller 4 immun-medierede AEs, der forekom hos  $\geq 2$  patienter, forekom i pembrolizumab gruppen; alvorlige hud-reaktioner (hos 3,9%), pneumonitis (2,6%) og colitis (1,3%). Der var ingen grad 5 immun-relaterede AEs.

Seneste PSUR på pembrolizumab på tidligere indikationer identificerede flg: Et nyt sikkerheds signal blev identificeret på baggrund af igangværende studier. På tidspunktet for cut-off (3.

september 2014) var der indrapporteret 1 tilfælde af Grad 4 Guillan-Barré syndrome ved pembrolizumab 10 mg/kg Q3W. Efterfølgende fandtes 1 tilfælde af akut motor aksonal neuropati, en form Guillan-Barré syndrom (grad 2) i gruppen behandlet med pembrolizumab 10 mg/kg Q2W. Baseret på disse 2 hændelser anses Guillan-Barré syndrom for værende en "Important Identified Risk". Herudover rapporteredes følgende nye bivirkninger (AEs) fra studiet; opticus neuritis (grad 2), scleritis (grad 2), Sjogren's syndrom (grade 1), ankylosing spondylitis (grad 1), reumatoid arthritis (grad 2) og Systemisk inflammatorisk response syndrom (1 grad 1, 1 grad 2 og 1 grad 3). Dette medførte pr 29/07/2016 ændringer i produktresuméet (SmPC).

## II) Risici:

Der er ikke foretaget formelle interaktionsstudier med pembrolizumab.

12: Kendes der til eventuelle igangværende undersøgelser af lægemidlets effekt?

### I) Kliniske studier:

Der er ved søgning på henholdsvis ClinicalTrials.Gov og i EudraCT Databasen identificeret 396 og 63 studier med pembrolizumab til forskellige indikationer. Heraf 68 (ClinicalTrials.Gov) og 13 (EudraCT Databasen) til NSCLC.

Studierne i NSCLC er primært kombinationsstudier, hvor effekten af pembrolizumab kombineres med andre behandlingsmodaliteter, herunder kemoterapi, anden immunterapi og strålebehandling. Medicinske kombinationsstudier indbefatter også kombination af pembrolizumab med tyrosin kinase hæmmere til patienter med ALK- eller EGFR-muteret NSCLC samt pembrolizumab i kombination med bevacizumab. Desuden studier vedrørende neo- og adjuverende behandling.

Heraf dansk deltagelse i:

EudraCT Number: 2012-004391-19: "Study of Two Doses of MK-3475 (Pembrolizumab) Versus Docetaxel in Previously-Treated Participants With Non-Small Cell Lung Cancer (MK-3475-010/KEYNOTE-010)"

EudraCT Number: 2015-000575-27: " A randomized, phase 3 trial with anti-PD-1 monoclonal antibody pembrolizumab (MK-3475) versus placebo for patients with early stage NSCLC after resection and completion of standard adjuvant therapy (PEARLS)"

EudraCT Number: 2015-003694-15: " A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of Platinum+Pemetrexed Chemotherapy with or without Pembrolizumab (MK-3475) in First Line Metastatic Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer Subjects (KEYNOTE-189)"

## II) Diverse godkendelses myndigheder

### i) NICE o.lign.

Der pågår en evalueringsproces af pembrolizumab som 1.liniebehandling til patienter med stadium IV ikke-muteret NSCLC i NICE-regi ("Pembrolizumab for untreated PD-L1 positive metastatic non-small-cell lung cancer"). Forventes publiceret juni 2017.

Vurdering ligeledes under udarbejdelse i norsk regi

(<https://nyemetoder.no/metoder/pembrolizumab-keytruda-indikasjon-iii>) og tysk regi (Institut für

Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen).

## ii) FDA

24. oktober 2016 godkendte The U.S. Food and Drug Administration (FDA) pembrolizumab (KEYTRUDA, Merck & Co., Inc.) til behandling af patienter med:

- patients with metastatic NSCLC whose tumors have high PD-L1 expression [(Tumor Proportion Score (TPS)  $\geq 50\%$ )] as determined by an FDA-approved test, with no EGFR or ALK genomic tumor aberrations, and no prior systemic chemotherapy treatment for metastatic NSCLC. (1.2)
- patients with metastatic NSCLC whose tumors express PD-L1 (TPS  $\geq 1\%$ ) as determined by an FDA-approved test, with disease progression on or after platinum-containing chemotherapy. Patients with EGFR or ALK genomic tumor aberrations should have disease progression on FDA-approved therapy for these aberrations prior to receiving KEYTRUDA.

Godkendelsen var baseret på 2 randomiserede, kontrollerede studier, der demonstrerede signifikant forbedret progression-fri overlevelse (PFS) og overall survival (OS) for patienter randomiseret til pembrolizumab sammenlignet med kemoterapi.

Herbst RS et al: "Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial", Lancet. 2016 Apr 9;387(10027):1540-50.

Reck M et al: "Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer" (KEYNOTE-024), N Engl J Med 2016, October 9:1-11.

<http://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm526430.htm>).

## Spørgsmål 13-14: Patient

13: Medfører behandling med lægemidlet særlige etiske eller psykologiske overvejelser?

Nej, patienter der tests positive med PD-L1 TPS  $\geq 50\%$  er patienter der er høj selekterede og med forventet effekt af pembrolizumab, hvorfor det er etisk forsvarligt at tilbyde denne behandling.

14: Angiv om patienternes livskvalitet, sociale eller beskæftigelsesmæssige situation påvirkes af behandling med lægemidlet?

Den mindre grad af toxicitet i pembrolizumab armen sammenholdt med kemoterapi forventes sammen med de flotte effekt data at bedre patienterne livskvalitet og sociale situation. En mindre gruppe forventes at opnå langtids effekt (potentiel helbredelse) hvilket kan bidrage til at yngre patienters beskæftigelses muligvis situation bedre.

## Spørgsmål 15-20: Organisation

15: Har behandling med lægemidlet konsekvenser for personalet, hvad angår information, uddannelse og arbejdsmiljø?
Nej idet de behandlende afdelinger allerede har erfaring med immunterapi efter godkendelsen og implementeringen af nivolumab og pembrolizumab som standard behandling i 2. og senere linjer. Der er dog et vedvarende behov for uddannelse af læger og sygeplejersker i håndtering af immuntoxicitet, men det er uafhængig af i hvilken linje behandlingen anvendes.
16: Kræves der særlige fysiske rammer for at varetage behandling med lægemidlet?
Patienterne møder som ved kemoterapi til iv behandling hver 3. uge. De eksisterende behandlingslejer anvendes således. De mange behandlingsserier og tætte bivirkningsregistrering gør at immunterapi patienterne er ressourcekrævende både hvad angår behandlingslejer og samtaler med hhv læger og sygeplejersker i ambulatorierne
17: Hvilke afledte konsekvenser kan varetagelse af behandling med lægemidlet få for den konkrete afdeling?
<b>Angiv eventuelle konsekvenser for eget speciale/den pågældende afdeling, som varetagelsen af behandling med lægemidlet kan have.</b> Behandling med immunterapi kræver tæt monitorering af toxicitet og vil typisk medføre patient fremmøde 2 dage før behandling til blodprøve kontrol incl immunspecifikke blodprøver samt samtale med læge/sygepl med scoring og håndtering af bivirkninger. Omfanget af de enkelte fremmøder kan være mere omfattende end for patienter der behandles med kemoterapi. Patienter der udviser immuntoxicitet (IrAE) er ressourcekrævende i forhold til opfølgning og behandling, men generelt er behandlingen mindre toksisk end kemoterapi.
18: Hvilke afledte konsekvenser kan varetagelse af behandling med lægemidlet få for andre afdelinger?
Der er de seneste måneder pågået en tæt samarbejde mellem DOLG og DALUPA (Dansk Lunge Patologisk Selskab) med henblik på at få etableret bestemmelse af PD-L1 status som refleks test ved diagnose, og de enkelte patologi afdelinger har meldt sig klar primo 2017. En langvarig diskussion omkring hvilken diagnostisk platform der kræves afhængig af hvilket lægemiddel der skal behandles med synes nu at falde på plads, da der ses pæn overensstemmelse mellem resultaterne opnået på tværs af testmetoder, ligesom der er åbnet op for mulighed for test på cytologisk materiale. Refleks test for PD-L1 vil belaste de patologiske afdelinger, og vil kunne belaste de udredende afdelinger ved behov for rebiopsi. I forbindelse med håndtering af IrAEs kræves der et tæt samarbejde med andre afdelinger, herunder radiologisk afd (MR ved mistanke om hypofysit og ekstra CT scanninger ved mistanke om pseudoprogression), medicinsk gastroenterologisk afd (colitis / hepatitis), medicinsk endokrinologisk afd (endokrinopatier), klinisk biokemisk afd (ekstra blodprøver, herunder hormonanalyser) osv. Dvs andre afdelinger bliver involveret, omend sjældent, når der opstår Immune Related Adverse Events (IrAE) i en CTCAE grad der kræver specialist bistand.
19: Hvordan påvirker ibrugtagningen af lægemidlet samarbejdet med andre sygehuse, regioner, primærsektoren m.v. (f.eks. som følge af ændringer i patientforløbet)?

Har behandlende afdeling ikke specialist afdelinger på pågældende sygehus til håndtering af IrAEs kan det medføre involvering af andre sygehuse.

### Spørgsmål 20-24: Økonomi

20: Er der etableringsudgifter til apparatur, ombygning, uddannelse m.v.?

Behandling med immunterapi kræver en vedvarende uddannelse af læger og plejepersonale i afdelingerne med særligt fokus på håndtering af bivirkninger. De enkelte afdelinger har ansvar for at dette er effektueret og holdes ved lige.

De patologiske afdelinger har ikke alle det nødvendige udstyr/maskiner for at udføre PD-L1 analysen, hvorfor der har været behov for indkøb af apparatur.

21: Hvad er de aktivitetsmæssige konsekvenser de nærmeste år?

Der forventes at max 400 patienter årligt tilbydes behandling med pembrolizumab som 1.L i DK

22: Hvad er mer-/mindreudgiften pr. patient pr. år?

Pris for 4 serier platin doublet +/- maintenance (mediant 4 serier) ved patient med overflade på 1.7 m<sup>2</sup> og GFR på 75 ml/min:

Følgende priser er oplyst fra Apoteket på OUH:

Carboplatin Fresenius Kabi	450 mg	155,58 kr.
Cisplatin Accord	100 mg	74,91 kr.
Vinorelbine kapsler	20 mg	416,55 kr.
	30 mg	624,82 kr.
	80 mg	1.666,58 kr.
Pemetrexed	100 mg	2.510,33 kr.
	500 mg	10.198,23 kr.

#### vinorelbine oral:

60 mg/m<sup>2</sup> dag1 og dag8 i 1.serie; herefter 80 mg/m<sup>2</sup> dag1 og dag8 i efterfølgende 3 serier= 2 x 100 mg og 6 x 140 (136) mg= 2 x (1666,58 + 416,55) + 6 (1666,58 + 416,55 + 416,55) = 14.998,08 kr

Pris for 4 serier vinorelbine po ved overflade 1.7m<sup>2</sup>: 15.000,- kr

#### Pemetrexed x 4 som induktions behandling ved overflade 1.7m<sup>2</sup>:

500 mg/m<sup>2</sup> hver 3. uge i 4 serier = 850 mg x 4 = (10.198,23 + (2.5 x 2.510,33)) x 4 = 4 x 16.474 = 65.896.22

Pris for 4 serier pemetrexed iv ved overflade 1.7m<sup>2</sup>: 65.896,- kr

#### Pemetrexed som maintenance (til toxicitet eller progression)

500 mg/m<sup>2</sup> hver 3. uge.

Pris for 4 serier pemetrexed iv ved overflade 1.7m<sup>2</sup>: 65.896,- kr

#### Carboplatin x 4 som induktionskemoterapi uafh af maintenance ved GFR 75ml/min:

$4 \times ((75+25) \times 5) = 4 \times 500 \text{ mg} = 4 \times 172,88 \text{ kr} = 691,47$

Pris for 4 serier carboplatin ved GFR 75 ml/min og AUC5: 692,- kr

**Cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> x 4 som induktionskemoterapi uafh af maintenance ved overflade på 1.7 m<sup>2</sup>:**

$4 \times (75 \times 1.7) = 4 \times 128 \text{ mg} = 4 \times 95,90 \text{ kr} =$

Pris for 4 serier cisplatin iv ved overflade 1.7m<sup>2</sup>: 96,- kr

Samlet pris

4 x carboplatin + vinorelbine: 15.692,- kr

4 x cisplatin + vinorelbine: 15.096,- kr

4 x carboplatin + pemetrexed: 66.588,- kr

4 x cisplatin + pemetrexed: 65.992,- kr

4 serier maintenance pemetrexed: 65.896,- kr

Ovenstående er udelukkende beregning af pris på 1.L behandling. Patienter der får kemoterapi som 1. L har kortere PFS og vil derfor hurtigere vurderes med henblik på 2.L (kemoterapi eller immunterapi) og vil indenfor første år fra diagnose kunne nå at tilbydes både kemoterapi og efterfølgende immunterapi.

**Der er indgået en såkaldt innovativ aftale mellem Amgros og leverandøren, hvorfor behandlingsprisen endnu ikke kan offentliggøres.**

23: Hvilken mer-/mindreudgift kan ventes for andre sygehuse, sektorer mv.?

Der er indgået en såkaldt innovativ aftale mellem Amgros og leverandøren, hvorfor behandlingsprisen ikke kan offentliggøres, og renestykket kan således ikke laves.

24: Hvilke usikkerheder er der ved ovenstående beregninger?

Prisen på kemoterapi varierer afhængig af patienternes overflade og nyrefunktion (GFR), ligesom behandlings varighed er individuel.

**Øvrige kommentarer**

--

## Appendiks 2

### Evidensniveauer

Anbefaling	Evidens-niveau	Behandling/forebyggelse	Prognose	Diagnose	Sundhedsøkonomisk analyse
A	1a	Systematisk review eller metaanalyse af homogene randomiserede kontrollerede forsøg.	Systematisk review af prospektive kohorte studier eller en klinisk beslutningsregel der er valideret på en testpopulation.	Systematisk review af homogene niveau 1 diagnostiske studier eller en klinisk beslutningsregel der er valideret på en testpopulation.	Systematisk review af homogene niveau 1 økonomiske studier.
	1b	Randomiseret kontrolleret forsøg.	Prospektivt kohortestudie med > 80% follow-up.	Uafhængig blind sammenligning af konsekutive patienter med relevant klinisk problemstilling, som alle har fået udført både den undersøgte diagnostiske test og reference testen.	Analyse, der sammenligner alle alternative kliniske resultater med hensyn til relevante omkostninger, og som også omfatter en sensitivitsanalyse med hensyn til variation af klinisk vigtige variable.
	1c	Absolut effekt. ("Alt eller intet")	Absolut effekt ("Alt eller intet")	"Patognomoniske" testresultater.	Klart god eller bedre, men billigere. Klart dårlig eller værre, men dyrere. Klart bedre eller værre, men til samme pris.
B	2a	Systematisk review af homogene kohortestudier.	Systematisk review af homogene retrospektive kohortestudier eller af ubehandlede kontrolgrupper fra randomiserede kontrollerede forsøg.	Systematisk review af homogene niveau 1 og 2 diagnostiske studier.	Systematisk review af homogene niveau 1 og 2 økonomiske studier.
	2b	Kohortestudie.	Retrospektivt kohortestudie eller den ubehandlede kontrolgruppe fra et randomiseret kontrolleret forsøg; eller en klinisk beslutningsregel, som ikke er valideret i en testpopulation.	Uafhængig sammenligning af ikke-konsekutive patienter eller et snævert spektrum af patienter, som alle har fået udført både den undersøgte diagnostiske test og referencetesten; eller en klinisk beslutningsregel, som ikke er valideret i en testpopulation.	Analyse, der sammenligner et mindre antal alternative kliniske resultater med hensyn til relevante omkostninger, og som også omfatter en sensitivitsanalyse med hensyn til variation af klinisk vigtige variable.
	2c	Databasestudier.	Databasestudier.		
	3a	Systematisk review af case-control undersøgelser.			
	3b	Case-control undersøgelse.		Uafhængig sammenligning af konsekutive patienter med relevant klinisk problemstilling, men hvor ikke alle har fået udført både den undersøgte diagnostiske test og referencetesten.	Analyser uden præcise opgørelser for relevante omkostninger, men som også omfatter en sensitivitsanalyse med hensyn til variation af klinisk vigtige variable.
C	4	Opgørelser, kasuistikker.	Opgørelser, kasuistikker.	Referencetesten er ikke anvendt blindt og uafhængigt.	Analyse uden sensitivitsanalyse.
D	5	Ekspertmening uden eksplicit kritisk evaluering, eller baseret på patofysiologi, laboratorie forskning eller	Ekspertmening uden eksplicit kritisk evaluering, eller baseret på patofysiologi, laboratorieforskning eller	Ekspertmening uden eksplicit kritisk evaluering, eller baseret på patofysiologi, laboratorieforskning eller tommelfingerregler.	Ekspertmening uden eksplicit kritisk evaluering, eller baseret økonomisk teori.

		tommelfingerregler.	tommelfingerregler.		
--	--	---------------------	---------------------	--	--

Udarbejdet efter "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations" (May 2001). Sundhedsstyrelsen overvejer pt. ibrugtagning af den nyeste version fra 2010.



## Appendiks 3

### Evidenstabel over inkluderede studier i mini-MTV'en

Studie (forfatter, forfattetitel, år, land, ref. nr.)	Formål	Studiedesign	Studieperiode	Population	Resultater (effektstørrelse og 95% konfidensinterval)	Kommentarer (centrale bias, styrker og svagheder ved studiet)	Evidensniveau (Oxford) <sup>1</sup>
<p>Angiv reference: Forfatter(e), titel, tidsskrifttitel, år, volume, sidetal.</p>	<p>Beskriv formålet med studiet, herunder effekt mål.</p> <p>For eksempel at vurdere effekten af lægemiddel 1 sammenlignet med lægemiddel 2 ved behandling af personer med indikation X målt på mortalitet, QALY etc.</p>	<p>Angiv studiets design.</p> <p>For eksempel systematisk review, randomiseret kontrolleret forsøg (RCT), kohortestudie, case- kontrol studie etc.</p> <p>Såfremt det er et multicenterstudie angives dette.</p>	<p>Angiv periode hvor data er indsamlet med måned og årstal.</p>	<p>Beskriv patientgruppe, herunder antal patienter i interventionsgruppe og evt. kontrolgruppe etc.</p>	<p>Angiv resultater inkl. konfidensintervaller.</p>	<p>Beskriv forhold som kan have betydning for vurdering af studiets resultater.</p> <p>For eksempel omfanget af frafald, studiepopulationens størrelse, follow up-periodens længde, overførbare til dansk behandlingsregime etc.</p>	<p>Angiv evidensniveau ifølge Appendiks 2.</p> <p>Vurder studiets interne validitet.</p>
<p>Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1–Positive Non–Small-Cell Lung Cancer Martin Reck, M.D. for the KEYNOTE- 024 Investigators The New England Journal of Medicine Downloaded from nejm.org at The Library at Merck on October 8, 2016 This article was published on October 9, 2016, at NEJM.org.</p>	<p>Pandomiseret undersøgelse af pembrolizumab overfor standard kemoterapi som 1. L behandling af NSCLC med PD-L1 expression på mindst 50%.</p> <p>Primære endepunkt er PFS Sekundære endepunkt er OS, ORR og safety</p>	<p>open- label,randomiseret fase 3 trial</p>	<p>Between September 19, 2014, and October 29, 2015, a total of 305 patients at 102 sites who met inclusion criteria were randomly assigned to either the pembrolizumab group (154 patients) or the chemotherapy group (151 patients).</p>	<p>Patients 18 years of age or older were eligible for enrollment if they had histologically or cytologically confirmed stage IV NSCLC with no sensitizing EGFR mutations or ALK translocations, had undergone no previous systemic therapy for metastatic disease, and had an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance-status score of 0 or 1 (on a 5-point scale, with 0 indicating no symptoms and higher scores indicating increasing disability), at least one measurable lesion according to Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST), version 1.1,5 a life expectancy of at least 3 months, and a PD-L1</p>	<p>Median progression-free survival was 10.3 months (95% confidence interval [CI], 6.7 to not reached) in the pembrolizumab group versus 6.0 months (95% CI, 4.2 to 6.2) in the chemotherapy group (hazard ratio for disease progression or death, 0.50; 95% CI, 0.37 to 0.68; P&lt;0.001). The estimated rate of overall survival at 6 months was 80.2% in the pembrolizumab group versus 72.4% in the chemotherapy group (hazard ratio for death, 0.60; 95% CI, 0.41 to 0.89; P = 0.005). The response rate was higher in the pembrolizumab group than in the chemotherapy group (44.8% vs. 27.8%), the</p>	<p>1b</p>	

<sup>1</sup> Se appendiks 2 "Evidensniveauer"

				tumor proportion score of 50% or greater. Patients were ineligible if they were receiving systemic glucocorticoids	median duration of response was longer (not reached [range, 1.9+ to 14.5+ months] vs. 6.3 months [range, 2.1+ to 12.6+]), and treatment-related adverse events of any grade were less frequent (occurring in 73.4% vs. 90.0% of patients), as were grade 3, 4, or 5 treatment-related adverse events (26.6% vs. 53.3%).		