

Bilag til Medicinrådets anbefaling vedrørende pembrolizumab i kombination med neoadjuverende kemoterapi til perioperativ behandling af NSCLC

Vers. 1.0



Bilagsoversigt

1. Ansøgers notat til Rådet vedr. pembrolizumab i kombination med neoadjuverende kemoterapi
2. Forhandlingsnotat fra Amgros vedr. pembrolizumab i kombination med neoadjuverende kemoterapi
3. Ansøgers endelige ansøgning vedr. pembrolizumab i kombination med neoadjuverende kemoterapi

Havneholmen, 28. juni 2024



Simon Leth
simon. leth@merck.com
MSD Danmark ApS
Havneholmen 25, 1561 København V
msd.com

Notat til Medicinrådets udkast til anbefaling vedr. neoadjuverende pembrolizumab i kombination med kemoterapi efterfulgt af adjuverende pembrolizumab til behandling af NSCLC

MSD Danmark vil hermed anerkende Medicinrådet for det store arbejde, der er gjort for at nedbringe den generelle sagsbehandlingstid og kvittere for, at denne sag er færdigbehandlet indenfor de lovede 14 uger. Vi vil i den sammenhæng også takke sekretariatet for samarbejdet og fleksibiliteten i forhold til ansøgningen og de spørgsmål, der har været i processen. Med nedenstående input ser vi frem til Rådets beslutning 28. august 2024.

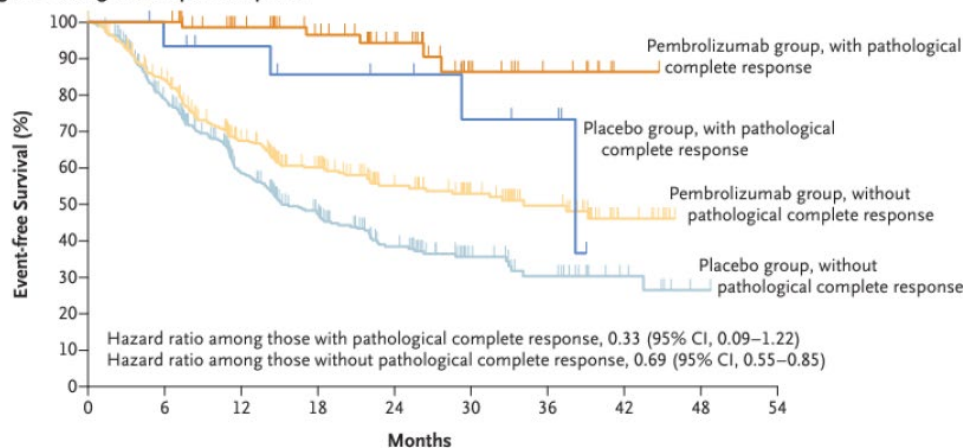
Vi har læst udkastet til vurderingsrapporten og opfordrer Rådet til at basere sin beslutning på PICO 1 og sammenligningen med kemoterapi, da neoadjuverende nivolumab i Danmark ikke er ibrugtaget til et antal patienter, der gør det til en reel standardbehandling.

MSD Danmark mener, at data i PICO 1 tydeligt underbygger, at perioperativ pembrolizumab fremover bør være et standardtilbud til danske patienter med tidlig lungekræft. Det er af største vigtighed, da det er eneste behandling, som øger den samlede overlevelse, uanset PD-L1 udtryk (HR: 0,72 [0,56; 0,93] – medianen ikke nået). Dette i en population, hvor blot halvdelen er i live 5 år efter diagnosen. Samtidig forlænges den mediane sygdomsfri periode (EFS) med knapt 30 måneder (HR: 0,59 [0,48; 0,72]) og andelen med patologisk komplet respons (pCR) øges med 14 %-point. Behandlingen er af disse årsager anbefalet i en række europæiske lande, bl.a. Sverige og Belgien.

Vi er uenige i, at resultaterne overestimerer effektstørrelsen pga. den manglende sammenligning med adjuverende atezolizumab, idet dette regime heller ikke er ibrugtaget i et omfang, der gør det til andet end en teoretisk standardbehandling. Vi mener heller ikke, at andelen af stadie III-patienter i KEYNOTE671 leder til overestimering af resultaterne i forhold til det, der kan forventes i fremtidig dansk klinisk praksis: Danske kirurger og onkologer ønsker netop at ændre praksis for stadie III-patienterne fra den nuværende kemoradioterapi til et regime, der indebærer resektion og som minimum neoadjuverende kemoterapi + checkpointhæmmer. Synspunktet understøttes af flere internationale sammenslutninger af eksperter i lungekræft, bl.a. National Comprehensive

Cancer Network (NCCN)¹ og International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC)². I den sammenhæng vil vi fremhæve, at Kaplan-Meier kurverne nedenfor tyder på, at den adjuverende behandlingsfase i det perioperative pembrolizumab-regime bidrager positivt til EFS, særligt for de patienter, der ikke opnår pCR (HR: 0,69 [0,55; 0,85]).

B Event-free Survival According to Pathological Complete Response



No. at Risk

With pathological complete response										
Pembrolizumab group	72	72	59	46	33	15	8	1	0	0
Placebo group	16	14	12	10	9	5	4	0	0	0
Without pathological complete response										
Pembrolizumab group	325	258	177	126	84	57	34	10	0	0
Placebo group	384	280	171	114	65	33	20	9	1	0

Vi anerkender, at der også er bivirkninger forbundet med behandlingen, men noterer os rapportens udsagn om, at der i Danmark er stor klinisk erfaring med at håndtere bivirkninger relateret til checkpointhæmmere. Samtidig er det vores overbevisning, at danske læger inddrager patienterne i en fælles beslutningstagningsproces der sikrer, at patienterne er velinformerede om både fordele og ulemper ved at modtage behandlingen. Vi forventer derfor, at færre end de 285 potentielle kandidater vil takke ja til tilbuddet om perioperativ pembrolizumab.

Venlig hilsen

Simon Leth

Chef for Sundhedsøkonomi, MSD Danmark

¹ JNCCN—Journal of the National Comprehensive Cancer Network | Volume 21 Issue 4 | April 2023

² JTO – Journal of Thoracic Oncology | 2024 | doi: <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2024.06.010>.

Amgros I/S
Dampfærgevej 22
2100 København Ø
Danmark

T +45 88713000
F +45 88713008

Medicin@amgros.dk
www.amgros.dk

04.07.2024
CAF/DBS

Forhandlingsnotat

Dato for behandling i Medicinrådet	28.08.2024
Leverandør	MSD
Lægemiddel	Keytruda (pembrolizumab)
Ansøgt indikation	Pembrolizumab i kombination med platinbaseret kemoterapi som neoadjuverende behandling, og efterfulgt af monoterapi som adjuverende behandling, er indiceret til behandling af voksne med resektabel ikke småcellet lungecancer med høj risiko for recidiv
Nyt lægemiddel / indikationsudvidelse	Indikationsudvidelse (fast-track proces)

Prisinformation

Amgros har fået følgende pris på Keytruda (pembrolizumab):

Tabel 1: Aftalepris

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	AIP (DKK)	SAIP Nuværende	Rabatprocent ift. AIP	SAIP juli 2024	Rabatprocent ift. AIP
Keytruda	25 mg/ml	4 ml	21.573,58	████████	████	████████	████

Aftaleforhold

Amgros har en aftale på Keytruda, med mulighed for prisregulering sammen med Opdivo (nivolumab), Tecentriq (atezolizumab) og Imfinzi (durvalumab). Amgros har igangsat prisreguleringen og de nye priser gælder fra den 03.07.2024.

KonkurrencesituationenX

Der er på nuværende tidspunkt ingen konkurrence indenfor denne indikation. Tabel 2 viser lægemiddeludgifter per år for Keytruda.

Tabel 2: Lægemiddeludgift Keytruda

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	Dosering	Pris pr. pakning (SAIP, DKK)	Lægemiddeludgift pr. år (SAIP, DKK)
Keytruda	25 mg/ml	4 ml	2 mg/kg hver 3. uge eller 4 mg/kg hver 6. uge IV	[REDACTED]	[REDACTED]

*

Status fra andre lande

Tabel 3: Status fra andre lande

Land	Status	Link
Norge	Under vurdering	Link til information
England	Under vurdering	Link til information

Konklusion

[REDACTED]



Ansøgning om vurdering af neoadjuverende pembrolizumab + kemoterapi, efterfulgt af operation og adjuverende pembrolizumab alene til patienter med resektabel ikke-småcellet lungekræft og høj risiko for tilbagefald

Farveskema til tekstfremhævning

Farve på fremhævet tekst	Definition af fremhævet tekst
--------------------------	-------------------------------

	Fortrolige oplysninger
--	------------------------



Kontaktoplysninger

Kontaktoplysninger	
Virksomhed	MSD Danmark ApS
Navn	Tenna Bekker
Titel	Sr Market Access Manager
Telefonnummer	+45 2892 1882
E-mail	tenna.bekker@merck.com



Indholdsfortegnelse

Kontaktoplysninger	2
Tabeller og figurer	6
Forkortelser	9
1. Oplysninger om lægemidlet	11
2. Oversigtstabel	12
3. Patientpopulation, intervention, valg af komparator(er) og relevante effektmål	14
3.1 Sygdommen	14
3.2 Patientpopulation	14
3.3 Nuværende behandlingstilbud	15
3.4 Intervention	17
3.4.1 Interventionen i forhold til dansk klinisk praksis	21
3.5 Valg af komparator(er)	22
3.6 Omkostningseffektivitet af komparator(er)	29
3.7 Relevante effektmål	30
3.7.1 Definition af effektmål inkluderet i ansøgningen	30
4. Sundhedsøkonomisk analyse	32
4.1 Modelstruktur	33
4.2 Modelkarakteristika	33
5. Oversigt over litteratur	33
5.1 Litteratur anvendt til den kliniske vurdering	33
5.2 Litteratur anvendt til vurdering af helbredsrelateret livskvalitet	36
5.3 Litteratur anvendt til input i den sundhedsøkonomiske model	37
6. Effekt	38
6.1 Effekt af neoadjuverende pembrolizumab + kemoterapi efterfulgt af operation og adjuverende pembrolizumab alene til patienter med resektabel ikke-småcellet lungekræft og høj risiko for tilbagefald	38
6.1.1 Relevante studier	38
6.1.2 Sammenlignelighed af studier	46
6.1.2.1 Sammenlignelighed af patienter på tværs af studier	46
6.1.3 Sammenlignelighed af studiepopulation(er) med danske patienter, der er egnede til behandling	49
6.1.4 Effekt – resultater fra KEYNOTE-671 (ITT-populationen)	51
6.1.5 Effekt – resultater fra CheckMate 816 (ITT-populationen)	63



7.	Komparative analyser af effekt	69
7.1.1	Forskelle i definitioner af effektmål mellem studierne.....	69
7.1.2	Syntesemetode	70
7.1.3	Resultater fra den komparative analyse	70
7.1.4	Effekt – resultater vedr. samlet overlevelse (OS)	71
7.1.5	Effekt – resultater vedr. hændelsesfri overlevelse (EFS)	72
8.	Modellering af effekt i den sundhedsøkonomiske analyse	72
8.1	Præsentation af effektdata fra den kliniske dokumentation, der anvendes i modellen	72
8.1.1	Ekstrapolering af effektdata	72
8.1.1.1	Ekstrapolering af [effektmål 1]	72
8.1.1.2	Ekstrapolering af [effektmål 2]	72
8.1.2	Beregning af transitionssandsynligheder	72
8.2	Modelleringseffekter af efterfølgende behandlinger	73
8.3	Andre antagelser vedrørende effekt i modellen.....	73
8.4	Oversigt over den modellerede gennemsnitlige behandlingstid og -tid i modellens helbredsstadier	73
9.	Sikkerhed	73
9.1	Sikkerhedsdata fra den kliniske dokumentation.....	73
9.2	Sikkerhedsdata fra ekstern litteratur anvendt i den sundhedsøkonomiske model	78
10.	Dokumentation af helbredsrelateret livskvalitet	80
10.1	Helbredsrelateret livskvalitet.....	80
10.1.1	Studiedesign og måleinstrument – KEYNOTE-671	80
10.1.2	Dataindsamling – KEYNOTE-671	80
10.1.3	Resultater for helbredsrelateret livskvalitet – KEYNOTE-671	83
10.1.4	Studiedesign og måleinstrument – CheckMate 816	84
10.1.5	Dataindsamling – CheckMate-816	84
10.1.6	Resultater for helbredsrelateret livskvalitet – CheckMate-816.....	85
10.2	Nytteværdier (HSUV'er) anvendt i den sundhedsøkonomiske model.....	86
10.2.1	HSUV-beregning	86
10.2.1.1	Mapping.....	86
10.2.2	Beregning af disutility-værdier	86
10.2.3	HSUV-resultater	86
10.3	Præsentation af nytteværdier (HSUV'er) målt i andre studier end dem, der danner grundlag for relativ effekt.....	87
10.3.1	Studiedesign.....	87
10.3.2	Dataindsamling	87
10.3.3	Resultater for helbredsrelateret livskvalitet	87
10.3.4	Resultater for HSUV og disutility.....	87
11.	Ressourceforbrug og tilknyttede omkostninger	88



11.1	Lægemiddelomkostninger - intervention og komparator	88
11.2	Lægemiddelomkostninger - co-administration.....	88
11.3	Administrationsomkostninger	88
11.4	Omkostninger til sygdomshåndtering.....	88
11.5	Omkostninger forbundet med håndtering af uønskede hændelser	89
11.6	Efterfølgende behandlingsomkostninger	89
11.7	Patientomkostninger	89
11.8	Andre omkostninger (f.eks. omkostninger til hjemmesygeplejersker, omkostninger til ambulans rehabilitering og palliativ pleje).....	89
12.	Resultater	89
12.1	Oversigt over base case	89
12.1.1	Base case-resultater.....	90
12.2	Følsomhedsanalyser	90
12.2.1	Deterministiske følsomhedsanalyser	90
12.2.2	Probabilistiske følsomhedsanalyser.....	90
13.	Budgetkonsekvensanalyse.....	90
14.	Liste over eksperter	92
15.	Referencer	93
Appendix A.	Studiekarakteristika	96
Appendix B.	Resultater vedr. effekt pr. studie.....	106
Appendix C.	Komparativ analyse af effekt.....	117
Appendix D.	Ekstrapolering.....	119
D.1	Ekstrapolering af [effekt mål 1]	119
D.1.1	Datainput	119
D.1.2	Model.....	119
D.1.3	Proportionale hazarder.....	119
D.1.4	Vurdering af statistisk fit (AIC og BIC)	119
D.1.5	Vurdering af visuel fit.....	119
D.1.6	Vurdering af hazard-funktioner	119
D.1.7	Validering og diskussion af ekstrapolerede kurver	119
D.1.8	Justering af baggrunds dødelighed	119
D.1.9	Justering for behandlingsskift/overkrydsning.....	119
D.1.10	Aftagende effekt	119
D.1.11	Kureringspunkt.....	119
D.2	Ekstrapolering af [effekt mål 2]	119
Appendix E.	Alvorlige uønskede hændelser	120



Appendix F. Helbredsrelateret livskvalitet	126
Appendix G. Probabilistiske følsomhedsanalyser	127
Appendix H. Litteratursøgninger for den kliniske vurdering	128
H.1 Effekt og sikkerhed af intervention og komparator(er)	128
H.1.1 Søgestrategier	128
H.1.2 Systematisk valg af studier.....	128
H.1.3 Kvalitetsvurdering	129
H.1.4 Ikke-offentliggjorte data	129
Appendix I. Litteratursøgninger for helbredsrelateret livskvalitet.....	130
I.1 Helbredsrelateret livskvalitet	130
I.1.1 Søgestrategier	130
I.1.2 Kvalitetsvurdering og generaliserbarhed af estimater	130
I.1.3 Ikke-offentliggjorte data	130
Appendix J. Litteratursøgninger for input til den sundhedsøkonomiske model.....	131
J.1 Ekstern litteratur til input i den sundhedsøkonomiske model	131
J.1.1 Eks. systematisk søgning efter [...].	131
J.1.2 Eks. målrettet litteratursøgning efter [estimater]	131
Appendix K. Øvrige indikationer godkendt af EMA og vurderet af Medicinrådet.....	132
Appendix L. Uønskede hændelser hos patienter behandlet med pembrolizumab + kemoterapi på tværs af studier	135
Appendix M. Årsager til manglende HRQoL-værdier	136
Appendix N. Efterfølgende behandlinger	144
Appendix O. Proportionalitet	145

Tabeller og figurer

Tabel 1. Incidens og prævalens i de seneste 5 år	14
Tabel 2. Estimater for antallet af patienter, der er egnede til behandling	15
Tabel 3. Effektmål, der er relevante for ansøgningen.....	31
Tabel 4. Funktioner i den sundhedsøkonomiske model	33
Tabel 5. Relevant litteratur inkluderet i vurderingen af effekt og sikkerhed	34
Tabel 6. Relevant litteratur inkluderet for (dokumentation af) helbredsrelateret livskvalitet (se afsnit 10).....	37
Tabel 7. Relevant litteratur anvendt til input i den sundhedsøkonomiske model.....	37
Tabel 8. Oversigt over studiedesign for studier inkluderet i sammenligningen.....	42
Tabel 9. Patienternes baselinekarakteristika i inkluderede studier	47



Tabel 10. Karakteristika i den relevante danske population og i den sundhedsøkonomiske model	49
Tabel 11. Resultater fra den komparative analyse.....	70
Tabel 12. Oversigt over antagelser vedr. ekstrapolering af [effekt mål].....	72
Tabel 13. Transitioner i den sundhedsøkonomiske model	72
Tabel 14. Estimer i modellen	73
Tabel 15. Oversigt over modelleret gennemsnitlig behandlingstid og -tid i modellens helbredsstadier, ikke-diskonteret og ikke justeret for halvcyklus korrektion (juster tabellen i henhold til modellen)	73
Tabel 16. Oversigt over sikkerhedshændelser i IA2	74
Tabel 17. Alvorlige uønskede hændelser med en frekvens på $\geq 5\%$ i IA2.....	76
Tabel 18. Uønskede hændelser anvendt i den sundhedsøkonomiske model.....	76
Tabel 19. Uønskede hændelser, der forekommer hos mere end X % af patienter.....	79
Tabel 20. Oversigt over inkluderede instrumenter til helbredsrelateret livskvalitet.....	80
Tabel 21. Mønster med manglende data og fuldførelse – KEYNOTE-671.....	81
Tabel 22. Sammenfattet statistik om helbredsrelateret livskvalitet – KEYNOTE-671.....	84
Tabel 23. Oversigt over nytteværdier (HSUV'er) [og disutility-værdier].....	87
Tabel 24. Oversigt over nytteværdier (HSUV'er) [og disutility-værdier].....	87
Tabel 25. Oversigt over litteraturbaserede nytteværdier (HSUV'er)	87
Tabel 26. Lægemediomkostninger anvendt i modellen.....	88
Tabel 27. Administrationsomkostninger anvendt i modellen.....	88
Tabel 28. Omkostninger til sygdomshåndtering anvendt i modellen	88
Tabel 29. Omkostning forbundet med håndtering af uønskede hændelser	89
Tabel 30. Lægemediomkostninger ved efterfølgende behandlinger	89
Tabel 31. Patientomkostninger anvendt i modellen	89
Tabel 32. Oversigt over base case.....	90
Tabel 33. Base case-resultater, diskonterede estimer.....	90
Tabel 34. Resultater af one-way følsomhedsanalyser	90
Tabel 35. Antal nye patienter, der forventes behandlet i løbet af den næste femårsperiode, hvis lægemidlet indføres (justeret for markedets andel)	90
Tabel 36. Forventet budgetkonsekvens ved at anbefale lægemidlet til indikationen	91
Tabel 37. Vigtigste egenskaber for inkluderede studier	96
Tabel 38. Resultater pr. studie	106
Tabel 39. Komparativ analyse af studier, der sammenligner neoadj pembro+kemoterapi og adj pembro med neoadj nivo+kemoterapi for patienter med PD-L1 TPS $\geq 1\%$	118
Tabel 40. Oversigt over parametre i PSA	127
Tabel 41. Bibliografiske databaser inkluderet i litteratursøgningen	128
Tabel 42. Andre kilder inkluderet i litteratursøgningen	128
Tabel 43. Konferencemateriale inkluderet i litteratursøgningen.....	128
Tabel 44. Søgestrategi for [navn på database].....	128
Tabel 45. Inklusions- og eksklusionskriterier anvendt til vurdering af studier.....	128
Tabel 46. Oversigt over studiedesign for studier inkluderet i analyserne	129
Tabel 47. Bibliografiske databaser inkluderet i litteratursøgningen	130
Tabel 48. Andre kilder inkluderet i litteratursøgningen	130
Tabel 49. Konferencemateriale inkluderet i litteratursøgningen.....	130



Tabel 50. Søgestrategi for [navn på database].....	130
Tabel 51. Kilder inkluderet i søgningen	131
Tabel 52. Kilder inkluderet i den målrettede litteratursøgning	131

Tabeller indsat udover de prædefinerede tabeller:

Tabel I – 1, 2 og 5 års overlevelse for patienter der efter operation modtog adjuverende behandling	17
Tabel II - Behandlingsstatus ved IA2	51
Tabel III - Analyse af EFS ved IA2	53
Tabel IV Subgruppeanalyser af EFS	54
Tabel V - Analyse af EFS ved IA2 (TPS 1-49%).....	55
Tabel VI - Analyse af EFS ved IA2 (TPS \geq 50%)	56
Tabel VII - Analyse af OS ved IA2.....	56
Tabel VIII Subgruppeanalyser af OS	58
Tabel IX - Analyse af OS ved IA2 (TPS 1-49%).....	59
Tabel X - Analyse af OS ved IA2 (TPS \geq 50%)	60
Tabel XI - Kirurgiske effektmål	61
Tabel XII Subgruppeanalyser af EFS	65
Tabel XIII – Kirurgiske effektmål.....	68
Tabel XIV Oversigt pver sikkerhedshændelser i CheckMate 816 i ITT populationen	77
Tabel XV – Uønskede hændelser i KEYNOTE-671 og på tværs af studier.....	135
Tabel XVI [redacted]	136

Figur I – Forventet indplacering af perioperativ pembrolizumab i forhold til nuværende dansk klinisk praksis.....	22
Figur II - Studiedesign KEYNOTE-671.....	38
Figur III – Studiedesign CheckMate 816	40
Figur III - Kaplan-Meier kurve for EFS ved IA2	53
Figur IV – Kaplan-Meier kurve for OS ved IA2	56
Figur - V EFS Kaplan-Meier kurver per pCR-status	61
Figur VII – Kaplan-Meier kurve for EFS ved IA2.....	64
Figur VIII – Kaplan-Meier kurve for OS ved IA2	66
Figur IX – EFS Kaplan-Meier kurver per pCR-status.....	67
Figur VI - Gennemsnitlig ændring i EORTC-QLQ-C30.....	83
Figur XI – Indsamling af livskvalitetsdata i CheckMate 816	85
Figur XII – Gennemsnitlig ændring i EQ-5D VAS.....	86
Figur VII - [redacted]	145
Figur VIII - [redacted]	145
Figur IX - [redacted]	146
Figur X - [redacted]	147
Figur XVII - [redacted]	148
Figur XVIII- [redacted]	149
Figur XIX - [redacted]	150
Figur XX - [redacted]	151



Forkortelser

AE	<i>Adverse event</i>
AIP	<i>Apotekets indkøbspris</i>
ApaT	<i>All Participants as Treated</i>
BICR	<i>Blinded independent central review</i>
BIPR	<i>Blinded independent pathologist review</i>
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
CI	<i>Confidence interval</i>
CPS	<i>Combined positive score</i>
CT	<i>Computer tomografi</i>
DLCG	<i>Dansk Lunge Cancer Gruppe</i>
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EMA	<i>European Medicines Agency (Det Europæiske Lægemiddelagentur)</i>
EORTC QLQ-C30	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-C30</i>
EORTC QLQ-LC13	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-LC13</i>
EQ-5D	<i>EuroQoL-5 Dimension Questionnaire</i>
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
FA	<i>Final analysis</i>
HR	<i>Hazard ratio</i>
IA	<i>Interimanalyse</i>
IA1	<i>Interimanalyse 1</i>
IA2	<i>Interimanalyse 2</i>
ICH	<i>International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use</i>
ITT	<i>Intention-to-treat</i>
IV	<i>Intravenøs</i>
KM	<i>Kaplan-Meier</i>
LS	<i>Least squares</i>
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
MR	<i>Magnetisk resonans</i>
MSD	<i>Merck Sharp & Dohme Corp., Rahway, NJ, USA</i>
NA	<i>Not applicable</i>
NSCLC	<i>Non-Small Cell Lung Cancer (Ikke-småcellet lungekræft)</i>
OS	<i>Overall survival</i>
pCR	<i>Pathological Complete Response</i>
PD-1	<i>Programmed cell death protein 1</i>
PD-L1	<i>Programmed cell death ligand 1</i>
PD-L2	<i>Programmed cell death ligand 2</i>
PS	<i>Performance status</i>
Q3W	<i>Hver 3. uge</i>
Q6W	<i>Hver 6. Uge</i>



QOL	<i>Quality of Life</i>
RECIST 1.1	<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1</i>
RMST	<i>Restricted Mean Survival Time analysis</i>
SAE	<i>Serious adverse event</i>
SD	<i>Standard deviation</i>
SE	<i>Standard error</i>
SOC	<i>Standard of care</i>
TPS	<i>Tumor Proportion Score</i>
TTDM	<i>Time to Distant Metastasis</i>

Læsevejledning

Den opdaterede ansøgningsskabelon fra Medicinrådet er anvendt til nærværende ansøgning. For at følge de prædefinerede tabeller og deres nummerering, har vi nummereret ekstra tabeller med romertal, fx tabel XI. Ansøgningen er skrevet på dansk. Nogle begreber er bibeholdt på engelsk, disse er angivet med *kursiv*. Fortrolige oplysninger er markeret med **gult**.



1. Oplysninger om lægemidlet

Lægemiddelinformationer	
Handelsnavn	KEYTRUDA®
Generisk navn	Pembrolizumab
Indikation som formuleret af Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA)	<i>KEYTRUDA, in combination with platinum-containing chemotherapy as neoadjuvant treatment, and then continued as monotherapy as adjuvant treatment, is indicated for the treatment of resectable non-small cell lung carcinoma at high risk of recurrence in adults (for selection criteria, see section 5.1).</i>
Indehaver af markedsføringstilladelse i Danmark	MSD Danmark ApS
ATC-kode	L01FF02
Kombinationsbehandling og/eller samtidig behandling	Nej
(Forventet) Dato for EU-godkendelse	Marts 2024
Har lægemidlet fået en betinget markedsføringstilladelse?	Nej
Har lægemidlet været i 'accelerated assessment' hos EMA?	Nej
Har lægemidlet 'orphan drug designation'? (medtag dato)	Nej
Andre indikationer godkendt af EMA	Se venligst Appendix K
Andre indikationer, der er blevet evalueret af Medicinrådet (ja/nej)	Se venligst Appendix K
Udlevering	BEGR
Emballage – typer, størrelser/antal enheder og koncentrationer	4 ml konc.t.inf.væsk.opl a 25 mg/ml



2. Oversigtstabel

Oversigt	
Indikation, der er relevant for vurderingen	<i>KEYTRUDA, in combination with platinum-containing chemotherapy as neoadjuvant treatment, and then continued as monotherapy as adjuvant treatment, is indicated for the treatment of resectable non-small cell lung carcinoma at high risk of recurrence in adults.</i>
Doseringsregime og administrationsform	Neoadjuverende pembrolizumab 200 mg iv på dag 1 af hver 3-ugers serie + Neoadjuverende kemoterapi Cisplatin 75 mg/m ² iv på dag 1 + gemcitabin 1000 mg/m ² iv på dag 1 og dag 8 af hver 3-ugers serie eller cisplatin 75 mg/m ² iv på dag 1 + pemetrexed 500 mg/m ² iv på dag 1 af hver 3-ugers serie efterfulgt af operation og Adjuverende pembrolizumab 200 mg iv på dag 1 af hver 3-ugers serie.
Valg af komparator	Neoadjuverende kemoterapi Som ovenfor eller Neoadjuverende nivolumab 360 mg iv på dag 1 af hver 3-ugers serie + Neoadjuverende kemoterapi Cisplatin (75 mg/m ²) eller carboplatin (AUC 5-6) på dag 1 af hver 3-ugers serie + enten pemetrexed, gemcitabin, vinorelbin eller docetaxel
Prognose med aktuell behandling (komparator)	Post-operativ 1 års-overlevelse for patienter med og uden (neo)-adjuverende behandling: 93% for stadie IIA, 91,2% for stadie IIB, 86,6% for stadie IIIA samt 89,3% for stadie IIIB.
Type af dokumentation til den kliniske evaluering	Den kliniske evaluering sker på baggrund af <i>head-to-head</i> studiet KEYNOTE-671 og på baggrund af en indirekte sammenligning med CheckMate 816
Vigtigste effektmål (forskel/forbedring sammenlignet med komparator)	Sammenligning med neoadjuverende kemoterapi EFS HR 0,59 (95% CI: 0,48; 0,72) OS HR 0,72 (95% CI: 0,56; 0,93) Sammenligning med neoadjuverende nivolumab + kemoterapi Den indirekte sammenligning af pembrolizumab og nivolumab fra netværksmetaanalysen skal tolkes med stor forsigtighed, da der er adskillige faktorer, der gør resultaterne usikre.



Oversigt

Vigtigste alvorlige uønskede hændelser for interventionen og komparatoren	KEYNOTE-671 [Redacted] CheckMate 816 Alvorlige uønskede hændelser der forekom hos 5% eller flere af patienterne i én af grupperne er ikke offentligt tilgængelige.
Konsekvens for helbredsrelateret livskvalitet	KEYNOTE-671 Intet tyder på, at tillæg af pembrolizumab påvirker den patientoplevede livskvalitet. CheckMate 816 Der er ikke observeret en betydende ændring i livskvaliteten ved tillæg af nivolumab.
Type af sundhedsøkonomisk analyse, der indsendes	Idet sagen kører i Medicinrådets 14-ugers proces, er der ikke indsendt en sundhedsøkonomisk analyse.
Datakilder, der bruges til at modellere klinisk effekt	NA
Datakilder, der bruges til at modellere den helbredsrelaterede livskvalitet	NA
Vundne leveår	NA
Vundne QALY	NA
Inkrementelle omkostninger	NA
ICER (DKK/QALY)	NA
Usikkerhed forbundet med ICER-estimatet	NA
Antal egnede patienter i Danmark	Incidens: 242-300 Prævalens: NA
Budgetkonsekvens (i år 5)	NA



3. Patientpopulation, intervention, valg af komparator(er) og relevante effektmål

3.1 Sygdommen

Lungekræft udgør den kræfttype som flest danskere dør af og i 2022 blev 5.043 patienter diagnosticeret med lungekræft(1). Der eksisterer mange undertyper af lungekræft som normalt inddeles i to undergrupper: ikke-småcellet lungekræft (NSCLC) og småcellet lungekræft (SCLC), som omtrent udgør hhv. 85% og 15% af alle tilfælde (2, 3).

NSCLC kan igen opdeles i mindre grupper hvor de to største grupper, adenokarcinom og planocellulært karcinom, udgjorde hhv. 49,9% og 18,3% af alle konstaterede danske lungepatologityper i 2022 (1).

Den hyppigste årsag til lungekræft er rygning. I 2022 var der blandt de 5.062 udredte danske patienter 4.322 patienter med aktiv/tidligere rygestatus, 298 aldrig rygere og 442 med ukendt rygestatus. Det gennemsnitlige antal pakkeår var 41,2 (1). Af andre kausale årsager kan nævnes passiv rygning, luftforurening, radon, asbest m.fl. (4).

Der ses ofte store variationer (mutationer/translokationer) i de genomiske ændringer hos lungekræft patienter, men ofte ses ændringer i kodende gener for f.eks. EGFR, KRAS, TP53, ROS1, ALK, RET, STK11 involveret i patofysiologien for denne type cancer (5, 6).

De mest almindelige symptomer er hoste af mere end 4-6 ugers varighed, nytillkommet åndenød med abnorm spirometri, hæmoptyse, stridor af ukendt årsag. Andre almene symptomer kan være træthed, manglende appetit, vægttab, trombocytose m.fl.(7).

3.2 Patientpopulation

Da der på nuværende tidspunkt ikke findes perioperative behandlingsmuligheder for danske patienter med NSCLC, er det vanskeligt at beskrive den forventede patientpopulation i detaljeret grad.

Tabel 1. Incidens og prævalens i de seneste 5 år

År	2019	2020	2021	2022	2023
Incidens i Danmark	NA	NA	NA	NA	NA
Neoadj. Behandling	NA	NA	41	48	NA
Adj. Behandling	255	261	244	NA	NA
TOTAL			285		



År	2019	2020	2021	2022	2023
Prævalens i Danmark	NA	NA	NA	NA	NA
Global prævalens *	NA	NA	NA	NA	NA

* For små patientpopulationer beskrives også den globale prævalens.

I tabellen henover ses tal for incidensen af lungekræftpatienter, der har modtaget enten neoadjuverende eller adjuverende behandling i kombination med operation. Data stammer fra 2021- og 2022-årsrapporterne udarbejdet af Dansk Lunge Cancer Gruppe(1, 8). Ifølge DLCCG's 2022 årsrapport er der over de sidste 19 år gennemsnitligt behandlet ca. 244 danske lungecancer patienter årligt i den adjuverende fase (1).

For at komme i betragtning til denne aktuelle perioperative behandling må patienten være vurderet egnet til operation med kurativt sigte samt bedømt at kunne tåle og have mulig gavnlige effekt af en perioperativ systemisk komponent.

I Medicinrådets vurdering af neoadjuverende nivolumab i kombination med platinbaseret kemoterapi fremgår, at ca. 160-180 patienter årligt forventes at være potentielle kandidater til behandlingen (9). Populationen stemmer i grove træk overens med populationen for denne ansøgning. Mest markante forskel er, at Medicinrådets vurdering af patientantallet afspejler, at nivolumab til denne indikation alene er godkendt til patienter, hvis tumorer udtrykker PD-L1 $\geq 1\%$, hvor pembrolizumab-godkendelsen er PD-L1-agnostisk. Derfor vil det udelukkende være den yderligere PD-L1 $< 1\%$ population, som ligger til grund for det øgede patient-estimat for denne ansøgning. Patienter med PD-L1 $< 1\%$ udgør 33-40% af populationen, hvorfor der formentlig vil være 242-300 potentielle kandidater til initiering af perioperativ behandling med pembrolizumab årligt.

Tablet 2. Estimerer for antallet af patienter, der er egnede til behandling

År	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Antal patienter i Danmark, som er egnede til behandling i de kommende år	242-300	242-300	242-300	242-300	242-300

3.3 Nuværende behandlingstilbud

Lungekræftpatientens tumorudbredelse er en afgørende faktor for, hvilke behandlinger patienten kan tilbydes, herunder kirurgi, hvor normalt kun lungekræftpatienter med tidlige stadier af kræft kan tilbydes operation. I henhold til de danske guidelines skal kirurgi (inklusive overvejelser vedr. neoadjuverende og adjuverende behandlingskomponenter), overvejes som følger (10):

- Kirurgisk behandling af stadium I og II NSCLC



- Patienter med lungekræft i klinisk stadium I og II uden medicinske kontraindikationer mod kirurgisk intervention bør tilbydes kirurgisk resektion.
- Patienter med NSCLC som postoperativt bedømmes at være stadium II og III skal visiteres til onkologisk vurdering mhp. Tilbud om *adjuverende* medicinsk onkologisk behandling.
- Kirurgisk behandling af stadium III og IV NSCLC
 - Patienter med præoperativt diagnosticeret minimal N2 NSCLC anbefales enten behandlet med kurativt intenderet kemoradioterapi eller med kirurgi, hvor der gives medicinsk onkologisk terapi enten *neoadjuverende* eller *adjuverende*.
 - Patienter, der pre- eller postoperativt får konstateret N2 sygdom, skal tilbydes visitation til onkologisk vurdering og eventuel *adjuverende* medicinsk onkologisk behandling.
 - Ved erkendt mikro- eller makroskopisk manglende postoperativ radikalitet skal patienterne visiteres til onkologisk vurdering af mulighederne for *adjuverende* kemoradioterapi.
 - Ved sulcus superior tumor og tumorer, der invaderer thoraxvæggen, bør patienten vurderes mhp. *neoadjuverende* kemoradioterapi før eventuel kirurgi.

I 2022 blev 1.259 danske patienter opereret. Tallet har været svagt stigende siden 2017(1).

Neoadjuverende behandling:

I Danmark består neoadjuverende behandling af platindoublet, som anbefalet af det videnskabelige selskab (11):

- Patienter vurderet kandidater til operation for NSCLC, men hvor indgrebet kan gøres mere skånsomt, kan vurderes med henblik på neo-adjuverende kemoterapi i form af to-tre serier platinholdig doublet efterfulgt af evaluerende CT-scanning til vurdering på MDT-konference. I Danmark benyttes cisplatin/carboplatin og vinorelbine.

Derudover blev en yderligere neoadjuverende behandlingsmulighed anbefalet af Medicinrådet d. 22. november 2023 (9):

- Nivolumab i kombination med platinbaseret kemoterapi som *neoadjuverende* behandling af resektabel NSCLC i stadie II-III A (AJCC TNM vers. 7) med høj risiko for tilbagefald hos voksne patienter, hvis tumorer udtrykker PD-L1 ≥ 1 %.

Ifølge DLCCG's årsrapport blev 48 patienter (3,8% af de opererede patienter) behandlet neoadjuverende i 2022 (1).

Adjuverende behandling:



I de nuværende kliniske retningslinjer, udarbejdet af Dansk Onkologisk Lungecancer Gruppe i samarbejde med DLCCG, beskrives den adjuverende kemoterapi-behandling på følgende måde (12):

- Patienter opereret for NSCLC stadium II-III sygdom og jf. "8th edition of AJCC TNM classification of lung cancer" bør henvises, inkl. patienter opereret for NSCLC stadium IIA med tumor diameter på > 4 cm (T2b) henvises til onkologisk afdeling til vurdering med henblik på *adjuverende* kemoterapi.
- *Adjuverende* onkologisk behandling bør bestå af fire serier platinbaseret tostopkemoterapi og bør iværksættes inden for 6-8 uger efter operationsdatoen. I Danmark benyttes cisplatin og vinorelbine.

Med Medicinrådets anbefaling d. 29. marts 2023 blev adjuverende immunterapi en behandlingsmulighed med følgende indikation (13):

- Atezolizumab er som enkeltstofbehandling indiceret til *adjuverende* behandling efter komplet resektion og platinbaseret kemoterapi af voksne patienter med NSCLC med høj risiko for tilbagefald, og hvor patientens tumorer har en PD-L1-ekspression $\geq 50\%$ af tumorceller (TC), og hvor patienten ikke har EGFR-mutation eller ALK-positiv NSCLC.

Prognosen for opererede NSCLC-patienter i Danmark:

I Tabel I ses 2022-tallene for 1-, 2- samt 5-års overlevelsen for patienter, der efter operationen modtog adjuverende behandling efter dansk klinisk praksis (1).

Tabel I – 1, 2 og 5 års overlevelse for patienter der efter operation modtog adjuverende behandling

	1 års overlevelse	2 års overlevelse	5 års overlevelse
Adjuverende behandling	91,0%	82,8%	55,1%

Den post-operative 1-års overlevelse for patienter med og uden (neo-)adjuverende behandling var i seneste opgørelse 93% for stadie IIA, 91,2% for stadie IIB, 86,6% for stadie IIIA samt 89,3% for stadie IIIB (1). Den post-operative 5-års overlevelse med og uden (neo-)adjuverende behandling var 59,2% for stadie IIA, 55,2% for stadie IIB, 53,3% for stadie IIIA samt 38,5% for stadie IIIB (1).

3.4 Intervention

Interventionen er et perioperativt behandlingsregime bestående af: neoadjuverende pembrolizumab i kombination med kemoterapi, efterfulgt af operation og adjuverende pembrolizumab alene. Kemoterapien består af cisplatin og gemcitabin til patienter med planocellulær histologi, og af cisplatin og pemetrexed til patienter med non-planocellulær histologi. De enkelte lægemiddelstoffer er beskrevet i tabellerne herunder.



Pembrolizumab er et antistof, der binder til Programmed cell Death-1 (PD-1) receptoren og blokerer interaktionen med liganderne PD-L1 and PD-L2. PD-1 receptoren er en negativ regulator af T-celle aktivitet og er vist at være involveret i kontrollen af T-celle medieret immunrespons. Pembrolizumab øger T-celleresponset, inklusiv anti-tumorresponset, ved at blokere PD-1's binding til PD-L1 and PD-L2. PD-L1 og PD-L2 er udtrykt på *antigen presenting cells* og kan udtrykkes af tumorceller eller andre celler i tumorens mikromiljø.

Oplysningerne i tabellerne stammer fra studieprotokollen (14) og fra de respektive lægemidlers produktresuméer.

Oversigt over interventionen	Pembrolizumab
Terapeutisk indikation, der er relevant for vurderingen	<i>KEYTRUDA, in combination with platinum-containing chemotherapy as neoadjuvant treatment, and then continued as monotherapy as adjuvant treatment, is indicated for the treatment of resectable non-small cell lung carcinoma at high risk of recurrence in adults (for selection criteria, see section 5.1).</i>
Administrationsform	konc.t.inf.væsk.opl
Dosering	200 mg iv administreret på dag 1 af hver 3-ugers serie. Pembrolizumab blev administreret som intravenøs infusion over 30 minutter.
Dosering i den sundhedsøkonomiske model (herunder relativ dosisintensitet)	NA
Skal lægemidlet administreres sammen med anden medicin?	Nej
Behandlingsvarighed/-kriterier for behandlingsophør	I den neoadjuverende fase modtog patienterne behandling med pembrolizumab og kemoterapi i op til 4 serier og i den adjuverende fase med pembrolizumab alene i op til 13 serier. Behandlingen ophørte efter administration af det maksimale antal serier, ved bekræftet tilbagefald eller progression, ved uacceptabel toxicitet eller ved investigators eller patientens beslutning om at stoppe deltagelse i studiet.
Nødvendig monitorering, både under administration og i behandlingsperioden	I studiet blev der tjekket for uønskede hændelser og laboratorieanomalier jævnligt i behandlingsperioden og i 30 dage efter behandlingsophør (dog 90 dage for alvorlige uønskede hændelser, såfremt patienten ikke var i ny onkologisk behandling).
Behov for diagnostik eller andre test (f.eks. <i>companion</i>)	Ingen



Oversigt over interventionen	Pembrolizumab
------------------------------	---------------

diagnostic). Hvordan er disse inkluderet i modellen?	
Pakningsstørrelse	4 ml konc.t.inf.væsk.opl a 25 mg/ml

Oversigt over interventionen	Cisplatin
------------------------------	-----------

Terapeutisk indikation, der er relevant for vurderingen	Cisplatin er ikke formelt indiceret til indikationen, men til 'fremskredent eller metastaserende ikke-småcellet lungecarcinom'(15). Er som nævnt i afsnit 3.3 anbefalet af det videnskabelige selskab og er i praksis del af dansk standardbehandling.
Administrationsform	konc.t.inf.væsk.opl
Dosering	75 mg/m ² cisplatin administreret på dag 1 af hver 3-ugers serie. Cisplatin blev givet som en intravenøs infusion.
Dosering i den sundhedsøkonomiske model (herunder relativ dosisintensitet)	NA
Skal lægemidlet administreres sammen med anden medicin?	Nej
Behandlingsvarighed/-kriterier for behandlingsophør	I den neoadjuverende fase modtog patienterne behandling med pembrolizumab og kemoterapi i 4 serier og i den adjuverende fase med pembrolizumab alene i op til 13 serier. Behandlingen ophørte efter administration af det maksimale antal serier, ved bekræftet tilbagefald eller progression, ved uacceptabel toxicitet eller ved investigators eller patientens beslutning om at stoppe deltagelse i studiet.
Nødvendig monitorering, både under administration og i behandlingsperioden	Der forekommer svær renal toksicitet, som kræver særlige forsigtighedsregler under administrationen. Der skal også udføres streng kontrol for ototoksicitet, myelodepression og anafylaktiske reaktioner. Under infusionen skal der monitoreres for infusionsrelaterede bivirkninger og for ekstravasation.
Behov for diagnostik eller andre test (f.eks. companion diagnostic). Hvordan er disse inkluderet i modellen?	Ingen
Pakningsstørrelse	50 ml og 100 ml konc.t.inf.væsk.opl a 1 mg/ml



Overblik over interventionen	Gemcitabin
Terapeutisk indikation, der er relevant for vurderingen	Gemcitabin er ikke formelt indiceret til indikationen, men er i kombination med cisplatin, indiceret som 1. linje-behandling til patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk ikke-småcellet lungecancer (NSCLC) (16). Er som nævnt i afsnit 3.3 anbefalet af det videnskabelige selskab og er i praksis del af dansk standardbehandling.
Administrationsform	Konc.t.inf.væsk.opl
Dosering	1000 mg/m ² gemcitabin administreret på dag 1 og dag 8 af hver 3-ugers serie. Gemcitabin blev givet som en intravenøs infusion.
Dosering i den sundhedsøkonomiske model (herunder relativ dosisintensitet)	NA
Skal lægemidlet administreres sammen med anden medicin?	Nej
Behandlingsvarighed/-kriterier for behandlingsophør	I den neoadjuverende fase modtog patienterne behandling med pembrolizumab og kemoterapi i 4 serier og i den adjuverende fase med pembrolizumab alene i op til 13 serier. Behandlingen ophørte efter administration af det maksimale antal serier, ved bekræftet tilbagefald eller progression, ved uacceptabel toxicitet eller ved investigators eller patientens beslutning om at stoppe deltagelse i studiet.
Nødvendig monitorering, både under administration og i behandlingsperioden	Patienter, der behandles med gemcitabin, skal have monitoreret trombocytal, leukocytal og granulocytal før hver dosis. Laboratoriemåling af nyre- og leverfunktion (inklusive virologiske tests) bør foretages regelmæssigt. Under infusionen skal der monitoreres for infusionsrelaterede bivirkninger.
Behov for diagnostik eller andre test (f.eks. <i>companion diagnostic</i>). Hvordan er disse inkluderet i modellen?	Ingen
Pakningsstørrelse	25 og 50 ml konc.t.inf.væsk.opl a 40 mg/ml



Oversigt over interventionen	Pemetrexed
Terapeutisk indikation, der er relevant for vurderingen	Pemetrexed er ikke formelt indiceret til indikationen, men er 'indiceret til behandling sammen med cisplatin, som 1. Linje-behandling til patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk ikke-småcellet lungecancer, bortset fra cancer hovedsageligt bestående af pladeepitelceller' (17)
Administrationsform	Konc.t.inf.væsk.opl
Dosering	500 mg/m ² pemetrexed administreret på dag 1 af hver 3-ugers serie. Pemetrexed blev givet som en intravenøs infusion.
Dosering i den sundhedsøkonomiske model (herunder relativ dosisintensitet)	NA
Skal lægemidlet administreres sammen med anden medicin?	Nej
Behandlingsvarighed/-kriterier for behandlingsophør	I den neoadjuverende fase modtog patienterne behandling med pembrolizumab og kemoterapi i 4 serier og i den adjuverende fase med pembrolizumab alene i op til 13 serier. Behandlingen ophørte efter administration af det maksimale antal serier, ved bekræftet tilbagefald eller progression, ved uacceptabel toxicitet eller ved investigators eller patientens beslutning om at stoppe deltagelse i studiet.
Nødvendig monitorering, både under administration og i behandlingsperioden	Patienter i behandling med pemetrexed, skal før hver dosis monitoreres med en komplet blodtælling, herunder differentialtælling af hvide blodlegemer (WCC) og bestemmelse trombocytal. Inden hver administration af kemoterapi skal der indsamles laboratorieanalyser af blodet til evaluering af nyre- og leverfunktion. Under infusionen skal der monitoreres for infusionsrelaterede bivirkninger.
Behov for diagnostik eller andre test (f.eks. <i>companion diagnostic</i>). Hvordan er disse inkluderet i modellen?	Ingen
Pakningsstørrelse	4 ml og 20 ml konc.t.inf.væsk.opl a 25 mg/ml

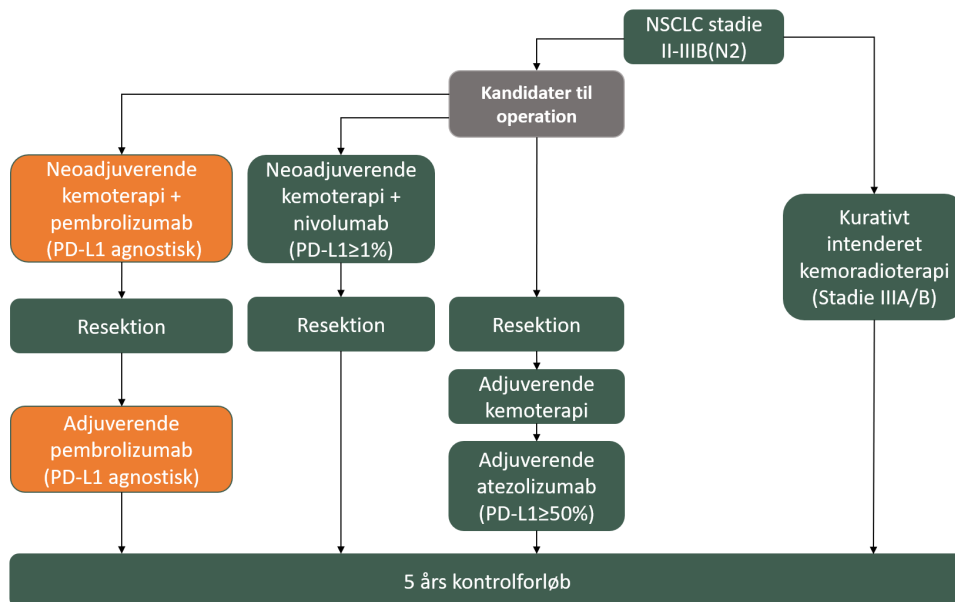
3.4.1 Interventionen i forhold til dansk klinisk praksis

Såfremt pembrolizumab anbefales til denne indikation, vil behandlingen supplere den nuværende (neo)-adjuverende kemobehandling. Behandlingen vil formentlig erstatte



neoadjuverende nivolumab til nogle patienter og adjuverende atezolizumab til andre patienter.

Figur I nedenfor viser en evt. placering af perioperativ pembrolizumab i forhold til nuværende dansk klinisk praksis.



Figur I – Forventet indplacering af perioperativ pembrolizumab i forhold til nuværende dansk klinisk praksis

En stor del af de patienter, som får recidiv, vil overgå til førstelinjebehandling for uheldelig sygdom. Her er nuværende standardbehandling en checkpoint-hæmmer som monoterapi eller i kombination med kemoterapi, afhængigt af PD-L1 ekspressionen.

Der er begrænset evidens for genbehandling med immunterapi. Hvis man ser bort fra denne mulighed, vil flertallet af de patienter, som har fået perioperativ behandling med pembrolizumab, være kandidater til platinbaseret kemoterapi som førstelinjebehandling for uheldelig sygdom.

3.5 Valg af komparator(er)

Vi vil, som drøftet ved dialogmødet d. 12. juni 2023 mellem Medicinrådets sekretariat og MSD, benytte kontrolarmen i KEYNOTE-671 som komparator i denne ansøgning.

Som nævnt i afsnit 3.3 Nuværende Standardbehandling er adjuverende atezolizumab på baggrund af Impower010 en mulighed til patienter med $PD-L1 \geq 50\%$. Når vi ikke mener, at en sammenligning med Impower010 er forsvarlig, skyldes det væsentlige designforskelle i de to kliniske studier: For det første, at patientpopulationerne er forskellige, idet inklusion i Impower010 krævede R0-status samt fravær af recidiv på den efterfølgende adjuverende kemoterapi, og patienterne var således sygdomsfri, hvorimod patienterne i KEYNOTE-671 havde aktiv sygdom. Derudover er EMAs godkendelse og



Medicinrådets anbefaling af adjuverende atezolizumab begrænset til patienter med PD-L1 \geq 50% med fravær af ALK-translokation og EGFR-mutation, hvorimod denne ansøgning vedrører alle patienter, uanset PD-L1 ekspresion og EGFR-/ALK-status. For det andet blev patienterne i Impower010 randomiseret efter operation, og patienterne i KEYNOTE-671 blev randomiseret før operation. Endelig er endepunkterne heller ikke ens: I Impower010 anvendes *disease-free survival* (DFS) og i KEYNOTE-671 anvendes *event-free survival* (EFS).

Under udarbejdelsen af denne ansøgning blev neoadjuverende nivolumab godkendt og anbefalet til patienter med PD-L1 \geq 1%, som også nævnt i afsnit 3.3 Vi vil på baggrund af efterfølgende forespørgsel fra Medicinrådet derfor supplere med en sammenligning med neoadjuverende nivolumab + kemoterapi som beskrevet i CheckMate 816 for subpopulationen med PD-L1 TPS \geq 1%. Der er dog forskelle mellem KEYNOTE-671 og CheckMate 816 som gør, at en indirekte sammenligning skal tolkes med forbehold. Disse vil blive beskrevet senere i ansøgningen.

Behandlingen i KEYNOTE-671 kontrolarmen består af neoadjuverende placebo + kemoterapi (cisplatin + gemcitabin til patienter med planocellulær histologi eller cisplatin + pemetrexed til patienter med ikke-planocellulær histologi) efterfulgt af ingen/placebo systemisk adjuverende behandling.

Der er dog et umiddelbart forbehold: I KEYNOTE-671 er der tale om neoadjuverende kemoterapi i modsætningen til dansk praksis, hvor næsten alle NSCLC-patienter, som behandles med kemoterapi i forbindelse med operationen, modtager denne i den adjuverende fase (8).

Vi mener at sammenligningen er relevant, idet *European Society of Medical Oncology* (ESMO) har konkluderet, at neoadjuverende og adjuverende platinbaseret kemoterapi er ligeværdige alternativer til behandling af NSCLC (18). Adjuverende platinbaseret kemoterapi er undersøgt i en metaanalyse, hvor der blev påvist en overlevelsesgevinst på 4 % (fra 60 % til 64 %) efter 5 år (19). En meta-analyse fandt ingen signifikante forskelle i den relative effekt af hhv. adjuverende og neoadjuverende kemoterapi (20), og endelig så man i en randomiseret undersøgelse ingen forskel i overlevelsen mellem præ- og postoperativ behandling (21).

Nedenfor er angivet en oversigt over komparatorer i KEYNOTE-671.

Oversigt over komparator	
Generisk navn	Cisplatin (15)
ATC-kode	L01XA01



Oversigt over komparator

Virkningsmekanisme	Cytostatikum med alkylerende virkning. Alkylerende stoffer danner kovalente bindinger med biologisk vigtige makromolekyler og skader deres funktion. Specielt sker der en binding til og evt. krydsbinding af DNA. Efterfølgende processering eller reparation af læsionerne kan forårsage enkelt- eller dobbeltbrud på DNA-strengen og celledød.
Administrationsform	konc.t.inf.væsk.opl
Dosering	75 mg/m ² cisplatin administreret på dag 1 af hver 3-ugers serie
Dosering i den sundhedsøkonomiske model (herunder relativ dosisintensitet)	NA
Bør lægemidlet administreres sammen med anden medicin?	Nej
Behandlingsvarighed/-kriterier for behandlingsophør	I den neoadjuverende fase modtog patienterne behandling med pembrolizumab og kemoterapi i 4 serier og i den adjuverende fase med pembrolizumab alene i op til 13 serier. Behandlingen ophørte efter administration af det maksimale antal serier, ved bekræftet tilbagefald eller progression, ved uacceptabel toxicitet eller ved investigators eller patientens beslutning om at stoppe deltagelse i studiet.
Behov for diagnostik eller andre test (f.eks. <i>companion diagnostic</i>)	Ingen
Pakningsstørrelse[®]	50 ml og 100 ml konc.t.inf.væsk.opl a 1 mg/ml

Oversigt over komparator

Generisk navn	Gemcitabin (16)
ATC-kode	L01BC05
Virkningsmekanisme	Cytostatikum. Antimetabolit. Antimetabolitter blokerer indbygningen af puriner eller pyrimidiner i DNA eller RNA enten via direkte hæmning eller via hæmning af dannelsen af nukleinsyrer.
Administrationsform	Konc.t.inf.væsk.opl.



Oversigt over komparator

Dosering 1000 mg/m² gemcitabin administreret på dag 1 og dag 8 af hver 3-ugers serie.
Gemcitabin blev givet som en intravenøs infusion.

Dosering i den sundhedsøkonomiske model (herunder relativ dosisintensitet)

NA

Bør lægemidlet administreres sammen med anden medicin?

Nej

Behandlingsvarighed/-kriterier for behandlingsophør

I den neoadjuverende fase modtog patienterne behandling med pembrolizumab og kemoterapi i 4 serier og i den adjuverende fase med pembrolizumab alene i op til 13 serier. Behandlingen ophørte efter administration af det maksimale antal serier, ved bekræftet tilbagefald eller progression, ved uacceptabel toxicitet eller ved investigators eller patientens beslutning om at stoppe deltagelse i studiet.

Behov for diagnostik eller andre test (f.eks. *companion diagnostic*)

Ingen

Pakningsstørrelse(r)

25 og 50 ml konc.t.inf.væsk.opl a 40 mg/ml

Oversigt over komparator

Generisk navn Pemetrexed (17)

ATC-kode L01BA04

Virkningsmekanisme

Cytostatikum. Antimetabolit.

Antimetabolitter blokerer indbygningen af puriner eller pyrimidiner i DNA eller RNA enten via direkte hæmning eller via hæmning af dannelsen af nukleinsyrer.

Administrationsform

Konc.t.inf.væsk.opl.

Dosering

500 mg/m² pemetrexed administreret på dag 1 af hver 3-ugers serie.

Pemetrexed blev givet som en intravenøs infusion.



Oversigt over komparator	
Dosering i den sundhedsøkonomiske model (herunder relativ dosisintensitet)	NA
Bør lægemidlet administreres sammen med anden medicin?	Nej
Behandlingsvarighed/-kriterier for behandlingsophør	I den neoadjuverende fase modtog patienterne behandling med pembrolizumab og kemoterapi i 4 serier og i den adjuverende fase med pembrolizumab alene i op til 13 serier. Behandlingen ophørte efter administration af det maksimale antal serier, ved bekræftet tilbagefald eller progression, ved uacceptabel toxicitet eller ved investigators eller patientens beslutning om at stoppe deltagelse i studiet.
Behov for diagnostik eller andre test (f.eks. <i>companion diagnostic</i>)	Ingen
Pakningsstørrelse(r)	4 ml og 20 ml konc.t.inf.væsk.opl a 25 mg/ml

Nedenfor fremgår de komparatorer fra CheckMate 816, som ikke anvendes i KEYNOTE-671.

Oversigt over komparator	
Generisk navn	Nivolumab
ATC-kode	L01FF01
Virkningsmekanisme	Nivolumab er ligesom pembrolizumab en PD-1 hæmmer, der binder til <i>Programmed cell Death-1</i> (PD-1) receptoren og blokerer interaktionen med liganderne PD-L1 and PD-L2. PD-1 receptoren er en negativ regulator af T-celle aktivitet og er vist at være involveret i kontrollen af T-celle medieret immunrespons.
Administrationsform	konc.t.inf.væsk.opl
Dosering	360 mg nivolumab doseret iv på dag 1 af hver 3-ugers cyklus
Dosering i den sundhedsøkonomiske model (herunder relativ dosisintensitet)	Da vurderingen foregår i Medicinrådets 14-ugers proces, er der ikke indsendt en sundhedsøkonomisk analyse.



Oversigt over komparator

Bør lægemidlet administreres sammen med anden medicin?	Nej
Behandlingsvarighed/-kriterier for behandlingsophør	Der blev givet neoadjuverende behandling i 3 serier. Studiebehandlingen ophørte ved uacceptabel toxicitet eller ved beslutning om at stoppe deltagelse i studiet.
Behov for diagnostik eller andre test (f.eks. <i>companion diagnostic</i>)	Der skal testes for PD-L1. Denne test er allerede indført i dansk klinisk praksis jf. DLG's kliniske retningslinjer for patologi i lungecancer (22)
Pakningsstørrelse(r)	4 ml, 10 ml, 12 ml og 24 ml konc.t.inf.væsk.opl a 10 mg/ml

Oversigt over komparator

Generisk navn	Carboplatin (23)
ATC-kode	L01XA02
Virkningsmekanisme	Carboplatin interfererer, som cisplatin, med DNA crosslinks mellem forskellige og inden for de enkelte DNA-streng i celler, der bliver eksponeret til stoffet. DNA-reaktiviteten korreleres med cytotoxiciteten.
Administrationsform	konc.t.inf.væsk.opl
Dosering	AUC 5-6 på dag 1 af hver 3 ugers cyklus i op til 3 serier
Dosering i den sundhedsøkonomiske model (herunder relativ dosisintensitet)	NA
Bør lægemidlet administreres sammen med anden medicin?	Nej
Behandlingsvarighed/-kriterier for behandlingsophør	Der blev givet neoadjuverende behandling i 3 serier. Studiebehandlingen ophørte ved uacceptabel toxicitet eller ved beslutning om at stoppe deltagelse i studiet.
Behov for diagnostik eller andre test (f.eks. <i>companion diagnostic</i>)	Ingen
Pakningsstørrelse®	15 ml og 45ml konc.t.inf.væsk.opl a 10 mg/ml



Oversigt over komparator

Generisk navn	Vinorelbin (24)
ATC-kode	L01CA04
Virkningsmekanisme	<p>Vinorelbin er et antineoplastisk aktivstof af familien vinca-alkaloider.</p> <p>Vinorelbin hæmmer polymeriseringen i tubuli og binder primært til mitose-mikrotubuli og påvirker kun axonale tubuli i stærke koncentrationer. Spiralisering af tubuli induceres i mindre grad end med vincristin. Vinorelbin standser mitosen i fase G2-M og fremkalder celledød i mellemfasen eller ved den efterfølgende mitose.</p>
Administrationsform	konc.t.inf.væsk.opl
Dosering	25 eller 30 mg/m ² på dag 1 af hver 3 ugers cyklus i op til 3 serier
Dosering i den sundhedsøkonomiske model (herunder relativ dosisintensitet)	NA
Bør lægemidlet administreres sammen med anden medicin?	Nej
Behandlingsvarighed/-kriterier for behandlingsophør	Der blev givet neoadjuverende behandling i 3 serier. Studiebehandlingen ophørte ved uacceptabel toxicitet eller ved beslutning om at stoppe deltagelse i studiet.
Behov for diagnostik eller andre test (f.eks. <i>companion diagnostic</i>)	Ingen
Pakningsstørrelse[®]	1 ml og 5 ml konc.t.inf.væsk.opl a 10 mg/ml

Oversigt over komparator

Generisk navn	Docetaxel (25)
ATC-kode	L01CD02



Oversigt over komparator

Virkningsmekanisme	Docetaxel er et antineoplastisk stof, som virker ved at facilitere polymerisering af tubulin til stabile mikrotubuli og hæmme depolymerisering af mikrotubuli til tubulin, hvilket medfører et udtalt fald i koncentrationen af frit tubulin. Binding af docetaxel til mikrotubuli medfører ingen ændring i antallet af protofilamenter.
Administrationsform	konc.t.inf.væsk.opl
Dosering	60 eller 75 mg/m ² på dag 1 af hver 3 ugers cyklus i op til 3 serier
Dosering i den sundhedsøkonomiske model (herunder relativ dosisintensitet)	NA
Bør lægemidlet administreres sammen med anden medicin?	Nej
Behandlingsvarighed/-kriterier for behandlingsophør	Der blev givet neoadjuverende behandling i 3 serier. Studiebehandlingen ophørte ved uacceptabel toxicitet eller ved beslutning om at stoppe deltagelse i studiet.
Behov for diagnostik eller andre test (f.eks. <i>companion diagnostic</i>)	Ingen
Pakningsstørrelse[®]	1 ml konc.t.inf.væsk.opl a 20 mg/ml

3.6 Omkostningseffektivitet af komparator(er)

For så vidt angår sammenligningen med kemoterapi, er omkostningseffektiviteten af komparatorerne ikke vurderet af Medicinrådet. Vi finder det dog overvejende sandsynligt, at kemoterapi administreret enten neoadjuverende eller adjuverende er et omkostningseffektivt regime. Som nævnt i afsnit 3.5 viser en sammenligning at to metaanalyser, at den 5-årige overlevelsesgevinst er omkring 5 %-point, uanset om patienten modtager kemoterapien før eller efter operation.

Samtlige komparatorer er gået af patent. Lægemedelomkostningerne i apotekets indkøbspris (AIP) for cisplatin + gemcitabin udgør ca. 2.500 kr. og cisplatin + pemetrexed udgør ca. 5.400 kr. for 4 serier for en patient med en vægt på 75 kg og højde på 180 cm (26).

Omkostningerne til neoadjuverende nivolumab + kemoterapi er af Medicinrådet fundet rimelige i forhold til effekten (9).



3.7 Relevante effektmål

3.7.1 Definition af effektmål inkluderet i ansøgningen

I ansøgningen anvender vi hændelsesfri overlevelse (*event free survival*, EFS), patologisk komplet respons (*pathological complete response*, pCR), samlet overlevelse (OS) og livskvalitet som effektmål. Disse effektmål blev også anvendt i Medicinrådets vurdering af et andet perioperativt regime, nemlig pembrolizumab i kombination med kemoterapi som adjuverende behandling efterfulgt af pembrolizumab monoterapi som post-operativ adjuverende behandling af triple-negativ brystkræft (27) og i vurderingen af nivolumab som neoadjuverende behandling af NSCLC (9).

EFS er et kombineret endepunkt, som typisk finder anvendelse i forbindelse med neoadjuverende eller perioperative behandlinger, hvor patienterne randomiseres før operation. EFS er i KEYNOTE-671 defineret som tiden fra randomisering til enten radiografisk dokumenteret sygdomsprogression (for patienter, der ikke blev opereret eller kun blev inkomplet reseceret (R2)), planlagt operation forhindret af lokal progression (primær tumor eller lymfeknuder), ikke-resektabel tumor identificeret under operation, tilbagefald i form af lokal- eller fjernrecidiv (for patienter, der var sygdomsfri eller havde opnået R1-resektion), eller død af enhver årsag som første hændelse, hvad end der opstod først. Effektmålet beskriver således alene effekten af den neoadjuverende eller perioperative behandling og ikke af eventuelle efterfølgende behandlinger. Vi vil i afsnit 6.1.4 redegøre for antal hændelser både samlet og for de enkelte delkomponenter. Vurderingen af de kirurgiske marginer blev udført af den lokale patolog på vævsprøver udtaget i forbindelse med operationen. Progression blev defineret per RECIST1.1 (28) og vurderet af investigator. Der blev anvendt *Computed Tomography* (CT) scanning eller, hvis CT var kontraindiceret, *Magnetic Resonance Imaging* (MRI). Scanningshyppigheden er beskrevet i Afsnit 6.1.3. Deltagere uden en hændelse på tidspunktet for analysen, blev censoreret på datoen for seneste kontrolbesøg.

pCR er i KEYNOTE-671 defineret som ingen tegn på kræft (ikke-invasive resterende forstadier tilladt (dvs. ypT0/Tis ypN0)) i reseceret primærtumor eller lymfeknuder efter neoadjuverende behandling. Vurderingen blev foretaget af en blindet patolog på et centralt laboratorium (*blinded independent pathologist review*, BIPR). pCR beskriver således effekten af den neoadjuverende behandling og ikke den adjuverende fase i et perioperativt regime.

OS er defineret som tiden fra randomisering til død af enhver årsag og afspejler således effekten af den neoadjuverende eller perioperative behandling, men også behandling i efterfølgende linjer. Patienter i KEYNOTE-671, der oplevede sygdomsprogression eller påbegyndte ny onkologisk behandling, blev fulgt op telefonisk hver 12. uge indtil død, tilbagekaldelse af samtykke eller afslutning af studiet, hvad end der kom først. Deltagere, som fortsat var i live på tidspunktet for analysen, blev censoreret på datoen for seneste kontakt.

Livskvalitet blev i KEYNOTE-671 vurderet ved EORTC QLQ-C30, som er et af de mest udbredte og validerede redskaber til måling af kræftpatienters livskvalitet. Målingerne blev foretaget før administration af lægemiddel og blev vurderet ved serie 1 (baseline) og



4 i den neoadjuverende fase, hver 12. uge i den adjuverende fase, ved afslutning af behandling, ved 30-dages sikkerhedsopfølgningen og ved de planlagte opfølgingsbesøg i perioden efter endt behandling.

Herudover vil vi redegøre for diverse kirurgiske effektmål, da neoadjuverende behandling potentielt kan påvirke disse. Disse effektmål er alene deskriptive.

Tabel 3. Effektmål, der er relevante for ansøgningen

Effektmål	Tidspunkt*	Definition	Hvordan blev effektmålet undersøgt (dataindsamlingsmetode)
Hændelsesfri overlevelse (EFS)	KEYNOTE-671	KEYNOTE-671	KEYNOTE-671
	Median opfølgningstid ('actual follow-up') i IA1 var 21,4 mdr. (range 0,4-50,6) og i IA2 29,8 mdr. (range 0,4- 62,0) fordelt på 31,5 måneder (range 0,4 – 61,7 mdr.) i pembrolizumab + SOC-armen og 28,9 måneder (range 0,6 – 62,0 mdr.) i SOC-armen. CheckMate 816	EFS er defineret som tiden fra randomisering til enten sygdom eller lokal progression, inoperabel tumor, lokal- eller fjernrecidiv, eller død af enhver årsag som første hændelse, hvad end der opstod først. CheckMate 816	Vurderet af lokal patolog eller investigator. Progression bekræftet ved CT scanning eller MRI og per RECIST1.1. CheckMate 816 Vurderet af blindet, centralt placeret person (BICR). Progression bekræftet ved CT scanning eller MRI og per RECIST1.1
Samlet overlevelse (OS)	KEYNOTE-671 og CheckMate 816	KEYNOTE-671 og CheckMate 816	KEYNOTE-671
	Som for EFS	OS defineres som tiden fra randomisering til død af enhver årsag.	Forsøgsdeltagerne blev kontaktet hver 12. uge CheckMate 816 Forsøgsdeltagere blev kontaktet hver 3. måned (direkte eller via tlf.) efter det 2. post-neoadjuverende follow-up besøg



Effekt mål	Tidspunkt*	Definition	Hvordan blev effektmålet undersøgt (dataindsamlingsmetode)
Patologisk komplet respons (pCR)	KEYNOTE-671 og CheckMate 816	KEYNOTE-671 Ingen tegn på kræft i resekeret primærtumor eller lymfeknuder; ikke-invasive resterende forstadier tilladt (dvs. ypT0/Tis ypN0)	KEYNOTE-671 og CheckMate 816
	Ved operation	CheckMate 816 Ingen tegn på kræft i resekeret primærtumor eller lymfeknuder.	Vurderet af blindet, centralt placeret patolog i forbindelse med operationen
Livskvalitet (HRQoL)	KEYNOTE-671	KEYNOTE-671	KEYNOTE-671
	Før administration af lægemidler ved serie 1 (baseline) og 4 i den neoadj. fase, hver 12. uge i den adj. fase, ved afslutning af behandling, ved 30-dages sikkerhedsopfølgningen og ved de planlagte opfølgingsbesøg i perioden efter endt beh. CheckMate 816 Før administration af lægemidler i serie 1 (baseline), 2 og 3 samt ca. 30 og 100 dage efter sidste dosis	EORTC-QLQ-C30 er en global score bestående af 30 spørgsmål CheckMate 816 EQ-5D-3L er et generisk spørgeskema som evaluerer patientens selvrapporterede tilstand inden for domænerne bevægelighed, personlig pleje, sædvanlige aktiviteter samt smerte/ubehag og angst/depression	Patientrapporteret effektmål, vurderet ved EORTC-QLQ-C30 CheckMate 816 Patientrapporteret effektmål, vurderet ved EuroQoL 5 Dimension 3 Level (EQ-5D-3L)

* Tidspunkt for dataindsamling anvendt i analyse (opfølgningstid for *time-to-event* effektmål)

4. Sundhedsøkonomisk analyse

Da ansøgningen kører i Medicinrådets 14-ugers proces, er der ikke indsendt en sundhedsøkonomisk analyse og afsnit 4 udgår.



4.1 Modelstruktur

NA

4.2 Modelkarakteristika

NA

Tabel 4. Funktioner i den sundhedsøkonomiske model

Modelfunktioner	Beskrivelse	Begrundelse
NA		

5. Oversigt over litteratur

5.1 Litteratur anvendt til den kliniske vurdering

I det den kliniske vurdering, for så vidt angår den fulde population uanset PD-L1 ekspression, baserer sig på data fra hhv. interventions- og kontrolarmen fra KEYNOTE-671, har vi ikke fundet det nødvendigt at foretage en systematisk litteratursøgning med henblik på at identificere yderligere litteratur. Denne del af ansøgningen er baseret på en publiceret artikel, på CHMPs assessment report og i enkelte situationer fortrolige *data-on-file*. Se Tabel 5.

Vi er af Medicinrådet blevet bedt om også at levere en sammenligning med neoadjuverende nivolumab i kombination med kemoterapi for subpopulationen med PD-L1 TPS ≥ 1 . Medicinrådets anbefaling af dette regime er alene baseret på studiet CheckMate 816. Vi har ikke foretaget søgninger for at identificere yderligere evidens.



Table 5. Relevant litteratur inkluderet i vurderingen af effekt og sikkerhed

Reference (Fuld citering inkl. referencenummer)*	Studienavn*	NCT-identifikator	Studiedatoer (Startdato og forventet slutdato, data cut-off og forventede data cut- offs)	Anvendt ved sammenligning af*
Wakelee H, Liberman M, Kato T et al: Perioperative Pembrolizumab for Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2023 Aug 10;389(6):491-503 (29).	KEYNOTE-671	NCT03425643	Start: 24/04/2018 Afslutning: Studiet forventes afsluttet i 2026 Data <i>cut-off</i> 29/07/2022 (IA1)	Neoadjuverende pembrolizumab i kombination med kemoterapi efterfulgt af operation og adjuverende pembrolizumab vs. neoadjuverende kemoterapi efterfulgt af operation til patienter uanset PD-L1 niveau. og Neoadjuverende pembrolizumab i kombination med kemoterapi efterfulgt af operation og adjuverende pembrolizumab vs. neoadjuverende nivolumab i kombination med kemoterapi efterfulgt af operation til patienter med PD-L1 TPS \geq 1%
CHMP extension of indication variation assessment report EMEA/H/C/003820/II/0134 (30).	KEYNOTE-671	NCT03425643	Start: 24/04/2018 Afslutning: Studiet forventes afsluttet i 2026 Data <i>cut-off</i> 29/07/2022 (IA1) Data <i>cut-off</i> 10/07/2023 (IA2)	Som ovenfor



Reference (Fuld citering inkl. referencenummer)*	Studienavn*	NCT-identifikator	Studiedatoer (Startdato og forventet slutdato, data cut-off og forventede data cut- offs)	Anvendt ved sammenligning af*
[REDACTED]	KEYNOTE-671	NCT03425643	Start: 24/04/2018 Afslutning: Studiet forventes afsluttet i 2026 Data cut-off 10/07/2023 (IA2)	Som ovenfor
Forde PM, Spicer J, Lu S et al: Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer. N Engl J Med 2022; 386: 1973-85 (32).	CheckMate 816	NCT02998528	Start: 2017 Afslutning: Studiet forventes afsluttet i 2028 Data cut-off: 20/10/2021 (IA1)	Neoadjuverende pembrolizumab i kombination med kemoterapi efterfulgt af operation og adjuverende pembrolizumab vs. neoadjuverende nivolumab i kombination med kemoterapi efterfulgt af operation til patienter med PD-L1 TPS \geq 1%
CHMP extension of indication variation assessment report EMA/H/C/003985/II/0117 (33)	CheckMate 816	NCT02998528	Start: 2017 Afslutning: Studiet forventes afsluttet i 2028 Data cut-off: 14/10/2022 (IA2)	Neoadjuverende pembrolizumab i kombination med kemoterapi efterfulgt af operation og adjuverende pembrolizumab vs. neoadjuverende nivolumab i kombination med kemoterapi efterfulgt af operation til patienter med PD-L1 TPS \geq 1%
Felip E, Wang C, Ciuleanu T-E et al: Nivolumab plus platinum doublet chemotherapy versus chemotherapy	CheckMate 816	NCT02998528	Start: 2017	Neoadjuverende pembrolizumab i kombination med kemoterapi efterfulgt af operation og



Reference (Fuld citering inkl. referencenummer)*	Studienavn*	NCT-identifikator	Studiedatoer (Startdato og forventet slutdato, data cut-off og forventede data cut- offs)	Anvendt ved sammenligning af*
as neoadjuvant treatment for resectable non small cell lung cancer: health related quality of life outcomes from CheckMate 816. ESMO Congress 2022. Presentation number 932MO (34)			Afslutning: Studiet forventes afsluttet i 2028 Data <i>cut-off</i> :14/10/2022 (IA2)	adjuverende pembrolizumab vs. neoadjuverende nivolumab i kombination med kemoterapi efterfulgt af operation til patienter med PD-L1 TPS \geq 1%
	KEYNOTE-671	NCT03425643		Neoadjuverende pembrolizumab i kombination med kemoterapi efterfulgt af operation og adjuverende pembrolizumab vs. neoadjuverende nivolumab i kombination med kemoterapi efterfulgt af operation til patienter med PD-L1 TPS \geq 1%
	CheckMate 816	NCT02998528		

* Hvis der er flere publikationer ifm. med en trial, skal alle anvendte publikationer inkluderes.

5.2 Litteratur anvendt til vurdering af helbredsrelateret livskvalitet

Livskvalitetsdata stammer udelukkende fra KEYNOTE-671 og CheckMate 816.



Tabel 6. Relevant litteratur inkluderet for (dokumentation af) helbredsrelateret livskvalitet (se afsnit 10)

Reference (Fuld citation inkl. referencenummer)	Helbredsstadie/disutility-værdi	Henvisning til sted i ansøgning, hvor dataene er beskrevet/anvendt
--	---------------------------------	--

NA

5.3 Litteratur anvendt til input i den sundhedsøkonomiske model

Da ansøgningen kører i Medicinrådets 14-ugers proces, er der ikke indsendt en sundhedsøkonomisk analyse.

Tabel 7. Relevant litteratur anvendt til input i den sundhedsøkonomiske model

Reference (Fuld citering inkl. referencenummer)	Input/estimat	Identifikationsmetode	Reference til sted i ansøgning, hvor dataene er beskrevet/anvendt
--	---------------	-----------------------	---

NA



6. Effekt

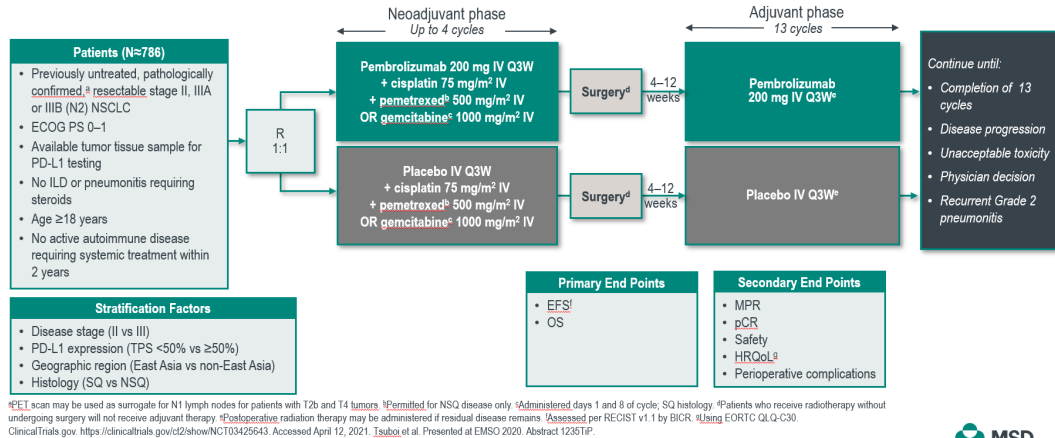
6.1 Effekt af neoadjuverende pembrolizumab + kemoterapi efterfulgt af operation og adjuverende pembrolizumab alene til patienter med resektabel ikke-småcellet lungekræft og høj risiko for tilbagefald

6.1.1 Relevante studier

Som nævnt i afsnit 3.5 og afsnit 5.1 er ansøgningen her baseret på de to studier, KEYNOTE-671 og CheckMate 816, som vi gennemgår nedenfor.

KEYNOTE-671

KEYNOTE-671 er et internationalt, multicenter, randomiseret, dobbeltblindet, placebo-kontrolleret, fase 3-studie af neoadjuverende pembrolizumab i kombination med kemoterapi efterfulgt af operation og pembrolizumab alene sammenlignet med neoadjuverende kemoterapi efterfulgt af operation alene til patienter med resektabel stadie II, IIIA eller IIIB (N2) NSCLC (30). Patienterne blev randomiseret til at modtage op til enten 4 serier neoadjuverende behandling, bestående af pembrolizumab + kemoterapi, efterfulgt af operation og herefter op til 13 serier adjuverende pembrolizumab eller kontrol-armen, bestående af 4 serier neoadjuverende kemoterapi+placebo, efterfulgt af operation samt op til 13 serier adjuverende placebo.



Figur II - Studiedesign KEYNOTE-671

Inklusionskriterierne var bl.a. patienter ≥ 18 år med tidligere ubehandlet, og patologi-bekræftet, resektabel stadie II, IIIA eller IIIB (N2) NSCLC (AJCC Version 8). Patienterne skulle derudover også have en *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status* (ECOG PS) score på 0 eller 1. Eksklusionskriterierne var bl.a. patienter med følgende tumorlokationer/-typer: *Sulcus Superior* NSCLC-tumor, storcellet neuroendokrint karcinom eller sarkomatoid tumor. Yderligere eksklusionskriterier var tidligere målrettet behandling med et anti-PD-1, anti-PD-L1 eller anti-PD-2 terapeutisk regime samt målrettet behandling mod en anden co-inhibitorisk T-celle receptor (f.eks. CTLA-4, OX-40 eller CD-137). For en komplet liste af in- og eksklusionskriterier se Appendix A.



Randomisering skete ved brug af et centralt, interaktivt responssystem. Patienterne blev stratificeret efter sygdomsstadie (II vs. III), PD-L1 *tumor proportion score* (TPS < 50% vs. ≥50%), histologi (planocellulær vs. non-planocellulær) og geografisk region (Østasien vs. resten af verden).

Randomiserede patienter forventedes at undergå en potentiel kurativ operation som del af den lokale standardbehandling, og vurderingen af de kirurgiske marginer blev udført af den lokale patolog på vævsprøver udtaget i forbindelse med førømtalte operation. Vævsprøver blev derudover sendt til udpegede centrale laboratorier til en blindet vurdering af patologisk respons (BIPR).

Den maksimalt tilladte periode fra den første serie af neoadjuverende behandling til operationen var på 20 uger. Deltagere, som fik mindre end 4 serier neoadjuverende behandling, kunne fortsætte i forsøget. Operation fandt sted 4-8 uger efter den seneste serie neoadjuverende behandling. Patienter, som ikke var radikalt opereret (mikro- eller makroskopisk) fik post-operativ strålebehandling 4-8 uger efter operationen og fik efter yderligere 2-4 uger adjuverende behandling. Radikalt opererede fik adjuverende behandling tidligst 4 uger og senest 12 uger efter operationen. Patienter, der ikke blev opereret af andre årsager end lokal progression eller metastatisk sygdom, fik strålebehandling og gik herefter videre til adjuverende behandling. Studiebehandling fortsatte indtil gennemførelse af komplet behandlingsperiode (op til 17 serier af pembrolizumab eller placebo) eller indtil en protokol-specificeret hændelse. Det totale antal af serier var således maksimalt 17 i KEYNOTE-671.

Deltagere som ikke blev opereret pga. lokal progression, patienter med ikke-resektabel sygdom (konstateret under operationen), patienter som udviklede metastatisk sygdom eller med tilbagefald under den adjuverende behandlingsperiode eller i den efterfølgende opfølgingsperiode fik ikke yderligere studiebehandling og overgik til opfølgning ift. sikkerhed og overlevelse.

De primære endepunkter i studiet var EFS og OS. Sekundære endepunkter var pCR, *major pathological response* (mPR), ændring fra baseline i livskvalitetsskalaen EORTC QLQ-C30 samt sikkerhedsparametre i form af antal patienter med uønskede hændelser, antal patienter, der forlod studiet pga. uønskede hændelser og patienter, der oplevede perioperative komplikationer.

Studiet blev påbegyndt i april 2018. Der var planlagt indrullering af 786 deltagere i dette forsøg. Efter seneste data *cut-off* ved interimanalyse 2 (IA2) var der indrullet 797 deltagere (397 i pembrolizumab-armen og 400 i placebo-armen). Interimanalyse 1 (IA1) udgjorde den endelige analyse af pCR og havde til formål at demonstrere superioritet i andelen, der opnåede dette mål og var interimanalyse af EFS og OS. IA2 havde til formål at demonstrere superioritet i EFS og var endnu en interimanalyse af OS. Den endelige analyse (*final analysis*, FA) er event-drevet og vil finde sted, når der er observeret 386 dødsfald og efter en forventet opfølgningstid på ca. 96 måneder (30). Ansøgningen her bygger på resultater fra IA1 (median *follow-up* 21,4 mdr. (range 0,4- 50,6) og IA2 (median *follow-up* 29,8 mdr. (range 0,4- 62,0))(30).

Effekt-analyserne er baseret på *Intention-to-treat populationen* (ITT), som inkluderer alle randomiserede patienter. Patient-rapporterede outcome (PRO) analyser er baseret på PRO FAS (*full analysis set*) populationen, som inkluderer alle deltagere, med mindst én PRO-vurdering og som havde modtaget mindst én dosis studiebehandling. Sikkerhedsdata er baseret på *All-Participants-as-Treated* (ApaT) populationen, som inkluderer alle deltagere, der modtog mindst én dosis protokolleret behandling.

Baselinekarakteristika kan ses i Tabel 9 (30).

Intern og ekstern validitet

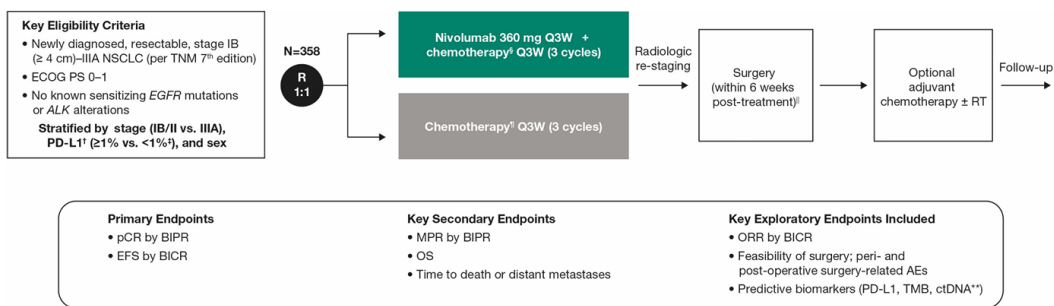
Den interne validitet er styrket af studiets randomiserede og dobbeltblindede design, den dobbeltmaskerede tildeling af studiebehandling, de nøje definerede in- og eksklusionskriterier



samt behandlingsregimer. Alle patienter fik foretaget baseline scanninger både før neoadjuverende og før adjuverende behandling, hvilket mindsker risikoen for bias pga. metastaser.

CheckMate 816

CM 816 er et randomiseret, multicenter, internationalt, ublindet, fase 3-studie af neoadjuverende nivolumab, kombineret med kemoterapi efterfulgt af operation, sammenlignet med kemoterapi efterfulgt af operation til patienter med resektabel stadie IB (≥ 4 cm) til IIIA (AJCC TNM vers. 7) NSCLC. Patienterne var planlagt til at undergå kirurgi indenfor 6 uger efter afsluttet neoadjuverende behandling. Efter kirurgi kunne inkluderede patienter i begge behandlingsarme modtage op til fire serier adjuverende kemoterapi, stråleterapi eller en kombination af disse (32). Patienter blev således randomiseret til at modtage op til enten 3 serier neoadjuverende behandling bestående af nivolumab + kemoterapi efterfulgt af kirurgi og herefter valgfri adjuverende kemoterapeutisk og/eller stråleterapi, eller kontrolarmen, bestående af op til 3 serier neoadjuverende kemoterapi efterfulgt af operation og endelig valgfri adjuverende kemoterapi og/eller stråleterapi.



* NCT02998528.

[†] Determined by the programmed death ligand 1 (PD-L1) IHC 28-8 pharmDx assay (Dako).

[‡] Included patients with PD-L1 expression status not evaluable and indeterminate.

[§] Nonsquamous: pemetrexed + cisplatin or paclitaxel + carboplatin; squamous: gemcitabine + cisplatin or paclitaxel + carboplatin.

[¶] Vinorelbine + cisplatin, docetaxel + cisplatin, gemcitabine + cisplatin (squamous only), pemetrexed + cisplatin (nonsquamous only), or paclitaxel + carboplatin.

^{||} Postoperative assessments with CT with contrast of the chest including the adrenal glands and CT or MRI of other additional suspected/known sites of disease. The first tumor assessment should occur 12 weeks (± 7 days) after definitive surgery per RECIST 1.1 and then should occur every 12 weeks (± 7 days) for 2 years (104 weeks), then every 6 months (24 weeks ± 7 days) for 3 years, and then every year (52 weeks ± 7 days) for 5 years or until disease recurrence or progression confirmed by BICR.

^{**} Performed using tumor-guided personalized circulating tumor DNA (ctDNA) panel (ArcherDX Personalized Cancer Monitoring).

AEs denotes adverse events, *ALK* anaplastic lymphoma kinase, BICR blinded independent central review, BIPR blinded independent pathological review, CT computed tomography, ctDNA circulating tumor DNA, ECOG PS Eastern Cooperative Oncology Group performance-status score, EFS event-free survival, *EGFR* epidermal growth factor receptor, MPR major pathological response, MRI magnetic resonance imaging, NSCLC non-small-cell lung cancer, ORR objective response rate, OS overall survival, pCR pathological complete response, Q3W every 3 weeks, R randomized, RECIST Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RT radiotherapy, TMB tumor mutational burden

Figur III – Studiedesign CheckMate 816

Inklusionskriterierne var bl.a. NSCLC-patienter med stadie IB (≥ 4 cm) til IIIA (AJCC TNM vers. 7), der var bedømt resektabel. Patienter skulle derudover være minimum 18 år, have en ECOG PS score på 0 eller 1 samt ikke have modtaget tidligere onkologisk-behandling. Præ-operable vævsprøver skulle være tilgængeligt således at bl.a. PD-L1 ekspressionen kunne bedømmes med IHC 28-8 pharmDx assay (Dako). Patienterne skulle også have målbar sygdom (iht. RECIST 1.1-kriterier). Blandt eksklusions-kriterierne var patienter med erkendte *ALK* translokationer eller *EGFR* mutationer (32, 36). For en fuldstændig liste over inklusions- og eksklusionskriterier se Appendix A.

Patienterne blev stratificeret efter stadie (IB/II vs. IIIA), PD-L1 ekspression ($\geq 1\%$ vs. $< 1\%$) samt køn (mand vs. kvinde).

De primære endepunkter i studiet var EFS og pCR. De sekundære endepunkter var bl.a OS, tid til fjernmetastaser (*time to distant metastasis*, TTDM), betydningsfuldt patologisk respons (*major*



pathological response, mPR), ændring fra baseline i livskvalitetsskalaen EQ-5D-3L, sikkerhedsparametre og kirurgiske endepunkter (33).

Studiet blev påbegyndt i marts 2017. Ansøgningen her bygger på resultater fra IA1 (median *follow-up* 29,5 mdr.) og IA2 (median *follow-up* 41,4 mdr.).

Effekt-analyserne og patient-rapporterede outcomes er baseret på *Intention-to-treat populationen* (ITT), som inkluderer alle randomiserede patienter. Sikkerhedsdata er baseret på *All-Participants-as-Treated* (Ap_aT) populationen, som inkluderer alle deltagere, der modtog mindst én dosis protokolleret behandling.



Table 8. Oversigt over studiedesign for studier inkluderet i sammenligningen

Studienavn, NCT-nummer (reference)	Studiedesign	Studiets varighed	Patientpopulation	Intervention	Komparator	Effektmål og opfølgingsperiode
Perioperative Pembrolizumab for Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer (KEYNOTE-671) NCT03425643	Internationalt, multicenter, randomiseret dobbeltblindet, placebokontrolleret, fase 3-studie	Startdato: 24. april 2018 Estimeret slutdato: Den endelige analyse (<i>final analysis</i> , FA) er event-drevet og vil finde sted, når der er observeret 386 dødsfald og efter en forventet opfølgningstid på ca. 96 måneder	Patienter \geq 18 år med tidligere ubehandlet patologisk bekræftet stadie II, IIIA eller IIIB (N2) resektabel NSCLC (AJCC TNM vers. 8)	Neoadjuverende fase (op til 4 serier) Pembrolizumab 200 mg iv på dag 1 af hver 3-ugers serie + Kemoterapi Cisplatin 75 mg/m ² iv på dag 1 + gemcitabin 1000 mg/m ² iv på dag 1 og dag 8 af hver 3-ugers serie eller Cisplatin 75 mg/m ² iv på dag 1 + pemetrexed 500 mg/m ² iv på dag 1 af hver 3-ugers serie	Neoadjuverende fase (op til 4 serier): Placebo Saltvand iv på dag 1 af hver 3-ugers serie + Kemoterapi Cisplatin 75 mg/m ² iv på dag 1 + gemcitabin 1000 mg/m ² iv på dag 1 og dag 8 af hver 3-ugers serie eller Cisplatin 75 mg/m ² iv på dag 1 + pemetrexed 500 mg/m ² iv på dag 1 af hver 3-ugers serie	Primære effektmål Hændelsesfri overlevelse (EFS) – vurderet 3 uger efter serie 2 og 4 i den neoadjuverende fase og hver 16. uge efter serie 1 i den adjuverende fase. Efter afslutning af behandling blev tidsrummet øget til 6 og siden 12 måneder. Vurderingerne fortsatte indtil lokal sygdomsprogression, metastatisk sygdom, start på ny onkologisk behandling, død, tilbagekaldelse af samtykke eller afslutning af studiet. Samlet overlevelse (OS) – vurderet fra forekomsten af en hændelse og herefter hver 12. uge indtil død, tilbagekaldelse af samtykke eller afslutning af studiet. Sekundære effektmål Major Pathological Response (mPR) – vurderet i forbindelse med operation. Pathological Complete Response (pCR) – vurderet i forbindelse med operation. Uønskede hændelser (AE) - vurderet gennem hele studiet og i 30 dage efter endt behandling (dog 90 dage for alvorlige uønskede hændelser).



Studienavn, NCT-nummer (reference)	Studiedesign	Studiets varighed	Patientpopulation	Intervention	Komparator	Effektmål og opfølgingsperiode
				Adjuverende fase (op til 13 serier): Pembrolizumab 200 mg iv på dag 1 af hver 3-ugers serie	Adjuverende fase (op til 13 serier): Placebo Saltvand iv på dag 1 af hver 3-ugers serie	Afbrydelse af studiedeltagelse som følge af uønskede hændelser (AE) - vurderet gennem hele studiet og i 30 dage efter endt behandling (dog 90 dage for alvorlige uønskede hændelser). Perioperative komplikationer - vurderet i forbindelse med operation. EORTC-QLQ C30 - rapporteret elektronisk ved baseline, før administration af lægemidler ved serie 1 og serie 4 i den neoadjuverende fase, hver 12. uge i den adjuverende fase, ved afslutning af behandling, ved 30-dages sikkerhedsopfølgningen og ved de planlagte opfølgingsbesøg i perioden efter endt behandling. <u>Eksplorative effektmål</u> EQ-5D-5L og EORTC QLQ-LC13 - rapporteret elektronisk ved baseline, før administration af lægemidler ved serie 1 og serie 4 i den neoadjuverende fase, hver 12. uge i den adjuverende fase, ved afslutning af behandling, ved 30-dages sikkerhedsopfølgningen og ved de planlagte opfølgingsbesøg i perioden efter endt behandling.



Studienavn, NCT-nummer (reference)	Studiedesign	Studiets varighed	Patientpopulation	Intervention	Komparator	Effektmål og opfølgingsperiode
A Neoadjuvant Study of Nivolumab Plus Ipilimumab or Nivolumab Plus Chemotherapy Versus Chemotherapy Alone in Early Stage Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) (CheckMate 816) NCT02998528	Internationalt, multicenter, randomiseret, open-label, fase 3-studie	Startdato: 4. marts 2017 Estimeret Slutdato: 8. november 2028	Patienter \geq 18 år med tidligere ubehandlet patologisk bekræftet stadie IB, II eller IIIA resektabel NSCLC (AJCC TNM vers. 7)	Neoadjuverende nivolumab 360 mg hver 3. uge i op til 3 serier + platinbaseret kemoterapi (én af flg. cis- eller carboplatin kombinationer): Cisplatin (75 mg/m ²) på dag 1 i hver 3 ugers cyklus i op til 3 serier + enten: pemetrexed, gemcitabin, vinorelbin eller docetaxel Carboplatin (AUC 5-6 på dag 1 af hver 3 ugers cyklus i op til 3 serier + enten:	Neoadjuverende platinbaseret kemoterapi (én af flg. cis- eller carboplatin kombinationer): Cisplatin (75 mg/m ²) på dag 1 i hver 3 ugers cyklus i op til 3 serier + enten: pemetrexed, gemcitabin, vinorelbin eller docetaxel Carboplatin (AUC 5-6 på dag 1 af hver 3 ugers cyklus i op til 3 serier + enten: paclitaxel, pemetrexed, gemcitabin, vinorelbin eller docetaxel	Primære effektmål Patologisk komplet respons (pCR) – defineret ved komplet tumorsvind vurderet på operationspræparat Minimum follow-up tid var 21,0 mdr. og median follow-up var 29,5 mdr. Hændelsesfri overlevelse (EFS) – defineret som tid fra randomisering til første dokumenteret sygdomsprogression før kirurgi (som forhindrer resektion), recidiv eller død uanset årssdag. På IA2 tidspunktet var minimum follow-up tiden 32,9 mdr. og median follow-up tiden var på 41,4 mdr. Sekundære effektmål Overlevelse (OS) På IA2 tidspunktet var minimum follow-up tiden 32,9 mdr. og median follow-up tiden var på 41,4 mdr. TTDM (time to distant metastasis) På IA2 tidspunktet var minimum follow-up tiden 32,9 mdr. og median follow-up tiden var på 41,4 mdr. Resultaterne er ikke medtaget i ansøgningen Betydeligt patologisk respons (MPR)



Studienavn, NCT-nummer (reference)	Studiedesign	Studiets varighed	Patientpopulation	Intervention	Komparator	Effektmål og opfølgingsperiode
				paclitaxel, pemetrexed, gemcitabin, vinorelbin eller docetaxel		<p>Minimum follow-up tid var 21,0 mdr. og median follow-up var 29,5 mdr.</p> <p>Resultaterne er ikke medtaget i ansøgningen</p> <p>Kirurgiske endepunkter – vurderet på ITT populationen og indeholder effektmål som f.eks. procentdel med definitiv kirurgi, aflyst kirurgi, forsinkelse af kirurgi, indlæggelsestid mm.</p> <p>EQ-5D-3L – Vurderet på ITT populationen. Spørgeskemaet blev anvendt til måling af patienternes helbredsrelaterede livskvalitet. Skemaerne blev administreret ved baseline, ved dag 1 i hver serie af den neoadjuverende behandling og ca. 30 og 70 dage efter sidste administration af neoadj. behandling, som oftest ville være hhv. før og efter operation.</p> <p>Median opfølgning fra IA1 var på 29,5 mdr.</p> <p>EQ-VAS – Generisk spørgeskema anvendt til vurdering af helbredsrelateret livskvalitet på ITT-populationen, bl.a. både før og efter kirurgi.</p> <p><u>Eksplorative endepunkter</u></p> <p>Hændelsesfri overlevelse på 2. linje behandling (EFS2)</p> <p>På IA2 tidspunktet var minimum follow-up tiden 32,9 mdr. og median follow-up tiden var på 41,4 mdr.</p> <p>Resultaterne er ikke medtaget i ansøgningen</p>



6.1.2 Sammenlignelighed af studier

Både KEYNOTE-671 og CheckMate 816 studierne er internationale, multicenter, randomiserede fase III-studier som inkluderer patienter med NSCLC i stadier, der er bedømt egnet til operation i kombination med kemoterapi. I begge studier blev patienterne randomiseret før den neoadjuverende behandlingskomponent. Begge studier indeholdt derudover EFS som primært effektmål og pCR som sekundært effektmål. OS er et primært effektmål i KEYNOTE-671, mens det er sekundært i CheckMate 816.

Der er dog også væsentlige forskelle mellem de to studier: KEYNOTE-671 er et dobbeltblindet studie, hvor CheckMate 816 er ublindat. Dobbeltblindede randomiserede forsøg er standarden indenfor medicinske forsøg og øger objektiviteten i studiet. Der er derfor mindre risiko for, at patient og/eller investigator i KEYNOTE-671 har påvirket udfaldet af behandlingen.

I CheckMate 816 ekskluderede man patienter med kendte ALK-translokationer eller EGFR-mutationer, og i en protokolændring fra 2018 blev der indført et krav om at teste asiatiske patienter i forbindelse med rekrutteringen. Dette fordi EGFR-mutationer forekommer hyppigere hos asiater end hos kaukasere (37). I KEYNOTE-671 kunne patienter med de nævnte forandringer indgå. Dette kan introducere en bias, da patienter med EGFR-mutationer generelt responderer dårligere på immunterapi end patienter uden (38).

Pga. forskelle i studiernes starttidspunkt (hhv. 2017 og 2018), blev der anvendt to forskellige AJCC TNM versioner og betegnelser for operable stadier. AJCC TNM version 7 blev anvendt for CheckMate 816 og version 8 for KEYNOTE-671. Brugen af to forskellige TNM versioner er dog ikke nødvendigvis af større betydning, da patienter med stadie II-III A ifølge AJCC TNM vers. 7 i store træk svarer til patienter med sygdom i stadie IIB-III B (N2), ved stadieinddeling med TNM version 8 (9).

I KEYNOTE-671 blev PD-L1 ekspressionen vurderet med IHC 22C3 pharmDx assay fra Agilent Technologies, blev PD-L1 ekspressionen i CheckMate 816 vurderet med Dako's IHC 28-8 pharmDx Assay. Dette vurderes dog ikke at være af betydning, da de to assays er vurderet ækvivalente (39).

6.1.2.1 Sammenlignelighed af patienter på tværs af studier

Nedenfor er patienternes baselinekarakteristika beskrevet for KEYNOTE-671 (30) og CheckMate 816 (33).

Som det ses af tabellen, er der nogle ligheder mellem de inkluderede patienter: Alders- og kønsfordelingen, fordelingen i ECOG PS-grupper og andelen af patienter, der aldrig har røget, er på samme niveau på tværs af studierne.

Når man sammenligner patienterne i de to studier, er der dog også en række betydelige forskelle, man skal være opmærksom på, når man sammenligner de to studier. For det første er andelen af asiatiske patienter, der er inkluderet i de to studier meget forskellige. I CheckMate 816 var ca. 50% af patienterne fra Asien mod kun ca. 30% i KEYNOTE-671. For det andet er andelen med non-planocellulær histologi også forskellig i de to studier. Ca. 47% af patienterne i CheckMate 816 havde non-planocellulær histologi, mens dette var



ca. 57% i KEYNOTE-671. For det tredje er andelen med PD-L1 TPS \geq 50% ca. 33% i KEYNOTE-671, mod kun ca. 22% i CheckMate 816. For det fjerde er der forventelige forskelle i andelen med ALK-translokationer eller EGFR-mutationer, da disse blev ekskluderet fra CheckMate 816.

Table 9. Patienternes baselinekarakteristika i inkluderede studier

	KN-671 Intention to Treat (ITT) population		CM 816 Intention to Treat (ITT) population	
	Pembro + kemo/pembro (n=397)	Placebo + kemo/placebo (n=400)	Nivo + kemo (N=179)	Kemo (N=179)
Køn				
Mænd	279 (70,3%)	284 (71,0%)	128 (71,5%)	127 (70,9%)
Kvinder	118 (29,7%)	116 (29,0%)	51 (28,5%)	52 (29,1%)
Alder (år)				
<65	221 (55,7%)	214 (53,5%)	93 (52,0%)	83 (46,4%)
≥65	176 (44,3%)	186 (46,5%)	86 (48,0%)	96 (53,6%)
65-74	154 (38,5%)	152 (38,0%)	75 (41,9%)	83 (46,4%)
75-84	23 (5,8%)	34 (8,5%)	11 (6,1%)	13 (7,3%)
Gennemsnit (SD)	62,7 (8,5)	63,6 (8,1)	64,1 (7,8)	63,6 (8,9)
Median (range)	63,0 (26-83)	64,0 (35-81)	64,0 (41-82)	65,0 (34-84)
Region				
EU	136 (34,3%)	131 (32,8%)	18 (22,2%)	11 (12,8%)
Ex EU	261 (65,7%)	269 (67,3%)	63 (77,8%)	75 (77,2%)
Region				
<i>East-Asia/Asia</i>	123 (31%)	121 (30,3%)	85 (47,5%)	92 (51,4%)
<i>Non-east Asia/Non-asia</i>	274 (69,0%)	279 (69,8%)	94 (52,5%)	87 (48,6%)
Stadie-inddeling				
	AJCC vers. 8	AJCC vers. 8	AJCC vers. 7	AJCC vers. 7
IA	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (0,6%)
IB	0 (0,0%)	0 (0,0%)	10 (5,6%)	8 (4,5%)
IIA	22 (5,5%)	19 (4,8%)	30 (16,8%)	32 (17,9%)
IIB	96 (24,2%)	102 (25,5%)	25 (14,0%)	22 (12,3%)
IIIA	217 (54,7%)	224 (56,0%)	113 (63,1%)	115 (64,2%)



	KN-671 Intention to Treat (ITT) population		CM 816 Intention to Treat (ITT) population	
	Pembro + kemo/pembro (n=397)	Placebo + kemo/placebo (n=400)	Nivo + kemo (N=179)	Kemo (N=179)
IIIB	62 (15,6%)	55 (13,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
IV	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (0,6%)	1 (0,6%)
PD-L1 ekspression				
TPS ≥ 1%	259 (65,2%)	249 (62,9%)	89 (49,7%)	89 (49,7%)
TPS ≥ 50%	132 (33,2%)	134 (33,5%)	38 (21,1%)	42 (23,5%)
TPS = 1-49%	127 (32,0%)	115 (28,8%)	51 (28,5%)	47 (26,3%)
TPS < 1%	138 (34,8%)	151 (37,8%)	78 (43,6%)	77 (43,0%)
Kunne ikke evalueres	0 (0,0%)	0 (0,0%)	12 (6,7%)	13 (7,3%)
Rygestatus				
Aldrig rygere	54 (13,6%)	47 (11,8%)	19 (10,6%)	20 (11,2%)
Tidligere rygere	247 (62,2%)	250 (62,5%)	Tidl+nuværende:	Tidl+nuværende:
Nuværende rygere	96 (24,2%)	103 (25,8%)	160 (89,4%)	158 (88,3%)
ECOG status				
0	253 (63,7%)	246 (61,5%)	124 (69,3%)	117 (65,4%)
1	144 (36,3%)	154 (38,5%)	55 (30,7%)	62 (34,6%)
Histologi				
Planocellulær	171 (43,1%)	173 (43,3%)	87 (48,6%)	95 (53,1%)
Ikke-planocellulær	226 (56,9%)	227 (56,8%)	92 (51,4%)	84 (46,9%)
EGFR-aktiverende mutation				
Ja	14 (3,5%)	19 (4,8%)	0 (0%)	0 (0%)
Nej	111 (28,0%)	124 (31,0%)	NA	NA
Ukendt	272 (68,5%)	257 (64,3%)	NA	NA
ALK translokation				
Ja	12 (3,0%)	9 (2,3%)	0 (0%)	0 (0%)
Nej	104 (26,2%)	132 (33,0%)	NA	NA
Ukendt	281 (70,8%)	259 (64,8%)	NA	NA



6.1.3 Sammenlignelighed af studiepopulation(er) med danske patienter, der er egnede til behandling

Der findes ikke danske tal specifikt på populationen i stadie II og III. I tabel 10 vises den gennemsnitlige alder, kønsfordeling og rygestatus derfor for samtlige patienter med NSCLC, som beskrevet i DLCGs årsrapport for 2022 (1). Som det ses, er danske NSCLC-patienter gennemsnitligt 10 år ældre end studiepopulationerne, flere er kvinder og flere er tidligere/nuværende rygere. Af tabel 10 fremgår også stadiefordelingen af de 1.259 patienter, der i 2022 blev opereret. Det ses, at danske kirurger primært opererer patienter i stadie I. Kigger man specifikt på opererede patienter i stadie II og III ses det, at fordelingen i dansk klinisk praksis er nærmest ligeligt fordelt, hvor der i KEYNOTE-671 og CheckMate 816 indgår langt flere patienter i stadie III end stadie II (og evt. IB). Mest afgørende er det dog, at der i CheckMate 816 var ca. 50% asiatiske patienter, hvilket vanskeliggør overførbareheden til en dansk population.

Tabel 10. Karakteristika i den relevante danske population og i den sundhedsøkonomiske model

	Værdi i dansk population (1)	Værdi anvendt i sundhedsøkonomisk model (reference)
Gennemsnitlig alder (år)	72	NA
Køn		NA
Kvinder	2629 (52,1%)	
Mænd	2414 (47,9%)	
Rygestatus		NA
Aktiv/tidligere ryger	4322 (85,4%)	
Aldrig ryger	298 (5,9%)	
Uoplyst	442 (8,7%)	
Stadie (pTNM)	N=1.259	NA
I	844 (67%)	
IA1	101 (8%)	
IA2	353 (28%)	
IA3	151 (12%)	
IB	239 (19%)	
II	201 (16%)	
IIA	50 (4%)	
IIB	151 (12%)	



	Værdi i dansk population (1)	Værdi anvendt i sundhedsøkonomisk model (reference)
III	151 (12%)	
IIIA	126 (10%)	
IIIB	25 (2%)	
IIIC	0%	
IV	25 (2%)	
IVA	25 (2%)	
IVB	0%	
Uoplyst	50 (4%)	

Scanningsregimet i KEYNOTE-671

Scanningshyppigheden i Danmark for patienter i kontrolforløb er på nuværende tidspunkt hver 3. måned i to år og herefter kontrol med CT-scanning hvert halve år i yderligere tre år til en samlet opfølgingsperiode på i alt fem år (40). Man scanner primært patienter i stadie III eller derover og patienter med symptomer på hjernemetastaser. For patienterne i KEYNOTE-671 var de billeddiagnostiske CT/MR-vurderinger (CT-scanninger var klart foretrukket) planlagt som beskrevet herunder (14, 30).

Baseline

Alle patienter fik foretaget en scanning af thorax og abdomen maksimalt 28 dage før randomiseringen.

Neoadjuverende fase

For patienter der gennemførte alle 4 serier af den neoadjuverende behandling blev den første *on-trial* scanning foretaget 3 uger efter anden serie. Den anden scanning blev foretaget 3 uger efter fjerde serie og før operationen. Såfremt patienten modtog mindre end 4 serier neoadjuverende behandling blev scannings-skemaet lagt som beskrevet i protokollen(30).

Adjuverende fase

Efter operationen (+/- postoperativ radioterapi) blev der udført en ny baseline scanning indenfor 4 uger før påbegyndelse af den adjuverende fase. Efterfølgende scanninger blev foretaget hver 16. uge (+/- 14 dage)

Kontrolforløbet

Alle patienter fik foretaget en scanning på tidspunktet for behandlingsophør. For patienter, der ophørte behandling af andre årsager end sygdomsprogression eller recidiv, blev scannet hver 16. uge indtil afslutningen af det 3 år. Herefter blev de scannet hver 6. måned i år 4 og 5.



Scanningsregimet i KEYNOTE-671 stemmer derfor nogenlunde overens med dansk klinisk praksis.

Scanningsregimet i CheckMate 816:

I Medicinrådets anbefaling af CM 816 konstateres det: "Alle patienter i CheckMate-816 med sygdom i stadie \geq II fik foretaget en scanning (MR/CT) mhp. identifikation af hjernemetastaser. I dansk praksis er anbefalingen at scanne hos patienter med stadium \geq III. [...] I begge tilfælde scannes samtlige patienter med symptomer på hjernemetastaser og forskellen formodes således at være af begrænset betydning" (9).

6.1.4 Effekt – resultater fra KEYNOTE-671 (ITT-populationen)

En gennemgang af årsagerne til ikke-færdiggjort behandling samt resultaterne for de vigtigste effekt-endepunkter kan findes herunder. Resultaterne er, ligesom i CHMPs Assessment Report, primært fra interimanalyse 1 (IA1), men er suppleret med resultater fra IA2.

Årsager til ikke-færdiggjort behandling

Der var én patient fra pembrolizumb+SOC-gruppen og én patient fra SOC-gruppen, der ikke var i stand til at starte behandling efter randomisering. Der var henholdsvis 51,8% af patienterne i pembrolizumab+SOC-gruppen og 56,6% i SOC-gruppen, der stoppede behandlingen før tid. I pembrolizumab+SOC-gruppen var den hyppigste årsag bivirkninger (21,2%) hvorimod den hyppigste årsag i SOC-gruppen var sygdomsprogression (26,6%). Ved IA2 var der flere patienter i pembrolizumab+SOC-gruppen, som fortsat var i behandling i forhold til SOC-gruppen (69,5% vs. 61,8%). Se Tabel II for behandlingsstatus (30).

Tabel II - Behandlingsstatus ved IA2

	Pembrolizumab+SOC	SOC
	n (%)	n (%)
Patienter i total ITT population	397	400
Status for behandling ved IA2 (neoadjuverende/operation + adjuverende)		
Påbegyndt behandling	396	399
Færdiggjort behandling	191 (48,2)	174(43,6)
Afbrudt behandling	205 (51,8)	225 (56,4)
Bivirkninger	86 (21,7)	39 (9,8)
Associeret med COVID-19	3 (0,8)	0 (0,0)
Klinisk progression	2 (0,5)	3 (0,8)
Lokal progression forhindrende operation	1 (0,3)	6 (1,5)
Kræftbehandling – ikke som en del af studiet	2 (0,5)	6 (1,5)



	Pembrolizumab+SOC	SOC
	n (%)	n (%)
Patienter i total ITT population	397	400
Associeret med COVID-19	0 (0,0)	1 (0,3)
Lægens beslutning	22 (5,6)	17 (4,3)
Associeret med COVID-19	1 (0,3)	1 (0,3)
Progressiv sygdom	62 (15,7)	106 (26,6)
Protokolovertrædelse	1 (0,3)	1 (0,3)
Associeret med COVID-19	0 (0,0)	1 (0,3)
Tumor konstateret ikke-resektebar	5 (1,3)	15 (3,8)
Tilbagekaldelse af patientens samtykke	24 (6,1)	32 (8,0)
Associeret med COVID-19	2 (0,5)	0 (0,0)
Fortsat i behandling	276 (69,5)	247 (61,8)

Gennemsnitlige antal administrationer

Det gennemsnitlige antal administrationer af pembrolizumab+SOC-gruppen målt ved IA1 var 10,9 (range: 1 til 17) administrationer, mens den i SOC-gruppen var 10,2 administrationer (range: 1 til 17) (26). I KEYNOTE-671 var der mulighed for at give maksimalt 17 doseringer perioperativt (4 neoadjuverende og 13 adjuverende). Pba. det gennemsnitlige antal doseringer skal det maksimale antal doseringer dermed ses som en mulighed, som ikke alle patienter ønsker eller modtager.

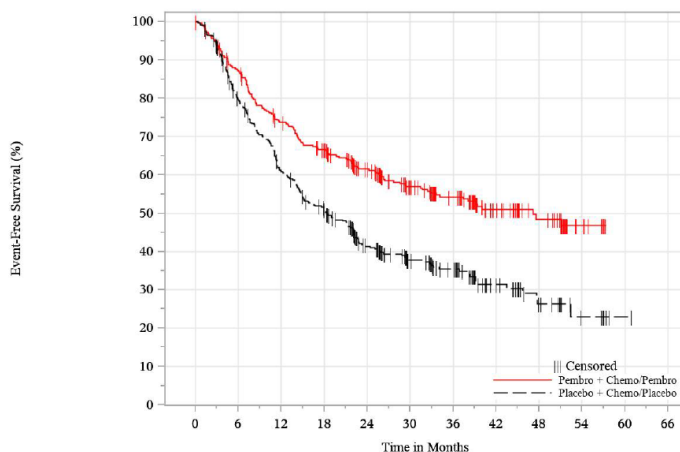
Efterfølgende behandlinger

I alt fik 68 (17,1%) af patienterne i pembrolizumab+SOC-gruppen en eller flere efterfølgende behandlinger, mens 149 (37,3%) modtog en eller flere efterfølgende behandlinger i SOC-gruppen(30). I Appendix N ses en detaljeret liste med alle efterfølgende behandlinger i begge behandlingsgrupper.

Hændelsesfri overlevelse (EFS)

Succeskriteriet for den primære EFS-hypotese blev opnået ved IA1, med en p -værdi som krydsede den præ-specificerede grænse for statistisk signifikans: HR 0,58 (95% CI 0,46; 0,72); $p < 0,001$ (29).

Ved IA2 var EFS-resultaterne konsistente med IA1 analysen: HR 0,59 (95% CI 0,48; 0,72); (30).



Number of participants at risk

Pembro + Chemo/Pembro	397	339	282	250	196	142	102	62	37	10	0	0
Placebo + Chemo/Placebo	400	308	232	189	128	87	66	34	18	6	1	0

Figur IV - Kaplan-Meier kurve for EFS ved IA2

Nedenfor ses i **Tabel III** resultaterne for EFS analysen ved IA2 (30, 31)

Tabel III - Analyse af EFS ved IA2

ITT	Pembrolizumab+SOC (n=397)	SOC (n=400)
Antal hændelser (%)	174 (43,8%)	248 (62,0%)
██████████	██████████	██████████
Operation forhindret af lokal progression	1 (0,3%)	6 (1,5%)
Ikke-resektabel tumor	5 (1,3%)	15 (3,8%)
██████████	██████████	██████████
Median EFS i måneder (95% CI)	47,2 (32,9; NR)	18,3 (14,8; 22,1)
HR for EFS (95% CI)	0,59 (0,48; 0,72)	
EFS-rater på udvalgte tidspunkter		
Rate ved 12 måneder (%) (95% CI)	73,8 (69,1; 77,9)	60,8 (55,8; 65,5)
Rate ved 24 måneder (%) (95% CI)	61,5 (56,4; 66,2)	41,4 (36,3; 46,4)
Rate ved 36 måneder (%) (95% CI)	54,3 (48,8; 59,4)	35,4 (30,3; 40,6)
Rate ved 48 måneder (%) (95% CI)	48,4 (41,8; 54,7)	26,2 (20,0; 32,9)

Af ovenstående ses en statistisk signifikant og klinisk relevant forskel i median EFS på ca. 28 mdr. mellem de to behandlingsgrupper på IA2-tidspunktet. Dette svarer til en risikoreduktion på 41%. En klar og vedvarende separering af de to arme ses i **Figur III** fra omkring 4 mdr. efter randomisering. ██████████



Tabel IV Subgruppelanalyser af EFS

	<u>Pembro + Chemo/ Pembro</u> (N=397)		Placebo + Chemo/ Placebo (N=400)		<u>Pembro + Chemo/ Pembro</u> vs Placebo + Chemo/ Placebo		
	N	Number (%) of Events	N	Number (%) of Events	Hazard Ratio (95% CI) ^a		
Overall	397	174 (43.8)	400	248 (62.0)	0.59 (0.48, 0.72)		
Age category							
< 65	221	88 (39.8)	214	136 (63.6)	0.51 (0.39, 0.67)		
≥ 65	176	86 (48.9)	186	112 (60.2)	0.70 (0.52, 0.92)		
Age category							
< 65	221	88 (39.8)	214	136 (63.6)	0.51 (0.39, 0.67)		
65-74	153	71 (46.4)	152	91 (59.9)	0.68 (0.50, 0.93)		
75-84	23	15 (65.2)	34	21 (61.8)	0.83 (0.43, 1.63)		
Gender							
Male	279	127 (45.5)	284	178 (62.7)	0.62 (0.49, 0.78)		
Female	118	47 (39.8)	116	70 (60.3)	0.52 (0.36, 0.75)		
Race							
White	250	109 (43.6)	239	151 (63.2)	0.56 (0.44, 0.72)		
All Others	134	57 (42.5)	145	85 (58.6)	0.63 (0.45, 0.88)		
Overall cancer staging							
II	118	40 (33.9)	121	62 (51.2)	0.59 (0.40, 0.88)		
III	279	134 (48.0)	279	186 (66.7)	0.58 (0.46, 0.72)		
Detail Overall cancer staging							
IIA	22	7 (31.8)	19	9 (47.4)	0.59 (0.22, 1.58)		
IIB	96	33 (34.4)	102	53 (52.0)	0.59 (0.38, 0.92)		
IIIA	217	100 (46.1)	224	145 (64.7)	0.57 (0.44, 0.74)		
IIIB	62	34 (54.8)	55	41 (74.5)	0.57 (0.36, 0.90)		
Region (EU vs Ex EU)							
EU	136	59 (43.4)	131	79 (60.3)	0.60 (0.43, 0.85)		
Ex EU	261	115 (44.1)	269	169 (62.8)	0.58 (0.46, 0.74)		
Region (East-Asia vs Non-East Asia)							
East Asia	123	51 (41.5)	121	70 (57.9)	0.63 (0.44, 0.91)		
Non-East Asia	274	123 (44.9)	279	178 (63.8)	0.57 (0.45, 0.72)		



Histology							
Squamous	171	72	(42.1)	173	117	(67.6)	0.51 (0.38, 0.69)
Non-Squamous	226	102	(45.1)	227	131	(57.7)	0.66 (0.51, 0.86)
PDL1 expression level (50% cutoff)							
TPS ≥ 50%	132	41	(31.1)	134	70	(52.2)	0.48 (0.33, 0.71)
TPS < 50%	265	133	(50.2)	266	178	(66.9)	0.63 (0.51, 0.79)
PDL1 expression level							
TPS ≥ 50%	132	41	(31.1)	134	70	(52.2)	0.48 (0.33, 0.71)
TPS = 1-49%	127	55	(43.3)	115	76	(66.1)	0.52 (0.36, 0.73)
TPS < 1%	138	78	(56.5)	151	102	(67.5)	0.75 (0.56, 1.01)
Smoking status							
Never	54	25	(46.3)	47	25	(53.2)	0.77 (0.44, 1.35)
Former	247	105	(42.5)	250	155	(62.0)	0.59 (0.46, 0.75)
Current	96	44	(45.8)	103	68	(66.0)	0.53 (0.36, 0.77)
ECOG							
0	253	105	(41.5)	246	150	(61.0)	0.57 (0.45, 0.74)
1	144	69	(47.9)	154	98	(63.6)	0.62 (0.46, 0.84)
EGFR activating mutation status							
Yes	14	5	(35.7)	19	13	(68.4)	0.32 (0.11, 0.91)
No	111	42	(37.8)	124	72	(58.1)	0.55 (0.38, 0.81)
Unknown/Missing	272	127	(46.7)	257	163	(63.4)	0.62 (0.49, 0.79)
ALK translocation status							
No	104	42	(40.4)	132	85	(64.4)	0.50 (0.35, 0.73)
Unknown/Missing	281	126	(44.8)	259	160	(61.8)	0.62 (0.49, 0.78)
EGFR OR ALK mutation							
EGFR or ALK yes	25	11	(44)	27	15	(55.6)	0.56 (0.25, 1.26)
<p>^a For overall population, analysis is based on stratified Cox regression model with treatment as a covariate. For subgroups, analysis is based on unstratified Cox regression model with treatment as a covariate.</p> <p>If any level of a subgroup variable has fewer than 30 participants, subgroup analysis is not performed in that level of the subgroup variable.</p> <p>Database Cutoff Date: 10JUL2023</p>							

EFS-forbedringen ser ud til at være ens fordelt henover de fleste eksplorative subgrupper fremvist i Tabel IV (30) f.eks. histologi, geografisk region og PD-L1 udtryk.

EFS i subpopulationerne med TPS 1-49% og TPS ≥ 50% (30)

Tabel V - Analyse af EFS ved IA2 (TPS 1-49%)

TPS 1-49%	Pembrolizumab+SOC (n=127)	SOC (n=115)
Antal hændelser (%)	55 (43,3%)	76 (66,1%)
Median EFS i måneder (95% CI)	51,1 (26,5; NR)	15,0 (11,1; 22,9)
HR for EFS (95% CI)	0,52 (0,36; 0,73)	

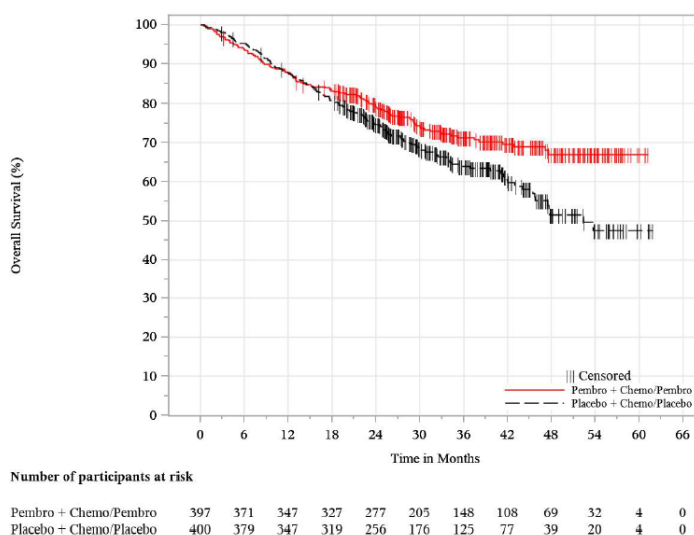


Tabel VI - Analyse af EFS ved IA2 (TPS ≥ 50%)

TPS ≥ 50%	Pembrolizumab+SOC (n=132)	SOC (n=134)
Antal hændelser (%)	41 (31,1%)	70 (52,2%)
Median EFS i måneder (95% CI)	NR (47,2; NR)	26,3 (14,6; NR)
HR for EFS (95% CI)	0,48 (0,33; 0,71)	

Samlet overlevelse (OS)

Ved IA2 så man en statistisk signifikant og klinisk relevant forskel i OS mellem pembrolizumab+SOC-gruppen og SOC-gruppen (HR: 0,72; 95% CI: 0,56, 0,93; $p=0,00517$). Den multiplicitetsjusterede grænse for p-værdien var på 0,005462 (30).



Figur V – Kaplan-Meier kurve for OS ved IA2

Nedenfor ses i **Tabel VII** resultaterne for OS analysen ved IA2 og i Tabel VI OS subgruppe analysen (30).

Tabel VII - Analyse af OS ved IA2

	Pembrolizumab+SOC (n=397)	SOC (n=400)
Antal dødsfald (%)	110 (27,7)	144 (36)
Median OS i måneder (95% CI)	NR (NR; NR)	52,4 (45,7; NR)
HR for OS (95% CI)	0,72 (0,56; 0,93)	
p-værdi	0,00517	
OS-rater på udvalgte tidspunkter		
Rate ved 12 måneder (%) (95% CI)	87,6 (84,0; 90,5)	87,7 (84,0; 90,5)



Rate ved 24 måneder (%) (95% CI)	79,0 (74,6; 82,7)	74,7 (70,1; 78,7)
Rate ved 36 måneder (%) (95% CI)	71,3 (66,2; 75,8)	64,0 (58,5; 68,9)
Rate ved 48 måneder (%) (95% CI)	67,1 (61,1; 72,3)	51,5 (43,9; 58,6)

Totalt blev der observeret 254 dødsfald (svarende til en informations-fraktion på 65,8%), fordelt med 110 events i pembrolizumab+SOC-gruppen og 144 events i SOC-gruppen. Median OS var 52,4 måneder i SOC-gruppen, men var i pembrolizumab+SOC-gruppen ikke nået, hvorfor den absolutte forskel endnu ikke kan bestemmes. Overlevelsesraterne i SOC-gruppen i Tabel VII stemmer fint overens med de danske overlevelsesrater for patienter, der har fået adjuverende behandling med kemoterapi, som beskrevet i Tabel I.

Kaplan-Meier kurven i Figur IV (26) illustrerer, at pembrolizumab-armen separeredes fra placebo-armen efter omkring 16 måneder og bibeholdes i hele opfølgingsperioden



Tabel VIII Subgruppeanalyser af OS

	<u>Pembro + Chemo/ Pembro</u> (N=397)			Placebo + Chemo/ Placebo (N=400)			<u>Pembro + Chemo/ Pembro</u> vs Placebo + Chemo/ Placebo
	N	Number	(%)	N	Number	(%)	Hazard Ratio (95% CI) ^a
Overall	397	110	(27.7)	400	144	(36.0)	0.72 (0.56, 0.93)
Age category							
< 65	221	54	(24.4)	214	82	(38.3)	0.57 (0.40, 0.80)
≥ 65	176	56	(31.8)	186	62	(33.3)	0.96 (0.67, 1.38)
Age category							
< 65	221	54	(24.4)	214	82	(38.3)	0.57 (0.40, 0.80)
65-74	153	47	(30.7)	152	50	(32.9)	0.97 (0.65, 1.44)
75-84	23	9	(39.1)	34	12	(35.3)	1.01 (0.43, 2.41)
Gender							
Male	279	89	(31.9)	284	114	(40.1)	0.73 (0.55, 0.96)
Female	118	21	(17.8)	116	30	(25.9)	0.69 (0.39, 1.20)
Race							
White	250	73	(29.2)	239	97	(40.6)	0.66 (0.49, 0.90)
All Others	134	34	(25.4)	145	39	(26.9)	0.93 (0.59, 1.48)
Overall cancer staging							
II	118	26	(22.0)	121	39	(32.2)	0.67 (0.41, 1.10)
III	279	84	(30.1)	279	105	(37.6)	0.74 (0.55, 0.98)
Detail Overall cancer staging							
IIA	22	5	(22.7)	19	6	(31.6)	0.75 (0.23, 2.47)
IIB	96	21	(21.9)	102	33	(32.4)	0.65 (0.38, 1.13)
IIIA	217	62	(28.6)	224	79	(35.3)	0.74 (0.53, 1.03)
IIIB	62	22	(35.5)	55	26	(47.3)	0.69 (0.39, 1.22)
Region (EU vs Ex EU)							
EU	136	39	(28.7)	131	45	(34.4)	0.81 (0.53, 1.24)
Ex EU	261	71	(27.2)	269	99	(36.8)	0.68 (0.50, 0.92)
Region (East-Asia vs Non-East Asia)							
East Asia	123	32	(26.0)	121	30	(24.8)	1.05 (0.64, 1.73)
Non-East Asia	274	78	(28.5)	279	114	(40.9)	0.63 (0.48, 0.85)
Histology							
Squamous	171	61	(35.7)	173	80	(46.2)	0.71 (0.51, 0.99)
Non-Squamous	226	49	(21.7)	227	64	(28.2)	0.73 (0.50, 1.06)



PDL1 expression level (50% cutoff)							
TPS \geq 50%	132	23	(17.4)	134	39	(29.1)	0.55 (0.33, 0.92)
TPS<50%	265	87	(32.8)	266	105	(39.5)	0.79 (0.60, 1.06)
PDL1 expression level							
TPS \geq 50%	132	23	(17.4)	134	39	(29.1)	0.55 (0.33, 0.92)
TPS=1-49%	127	35	(27.6)	115	44	(38.3)	0.69 (0.44, 1.07)
TPS<1%	138	52	(37.7)	151	61	(40.4)	0.91 (0.63, 1.32)
Smoking status							
Never	54	10	(18.5)	47	9	(19.1)	1.00 (0.41, 2.46)
Former	247	69	(27.9)	250	87	(34.8)	0.76 (0.56, 1.05)
Current	96	31	(32.3)	103	48	(46.6)	0.59 (0.38, 0.93)
ECOG							
0	253	62	(24.5)	246	77	(31.3)	0.74 (0.53, 1.03)
1	144	48	(33.3)	154	67	(43.5)	0.72 (0.50, 1.04)
EGFR activating mutation status							
Yes	14	1	(7.1)	19	5	(26.3)	0.24 (0.03, 2.03)
No	111	20	(18.0)	124	33	(26.6)	0.64 (0.37, 1.11)
Unknown	272	89	(32.7)	257	106	(41.2)	0.75 (0.56, 0.99)
ALK translocation status							
No	104	22	(21.2)	132	38	(28.8)	0.70 (0.41, 1.18)
Unknown	281	87	(31.0)	259	105	(40.5)	0.72 (0.54, 0.96)
EGFR OR ALK mutation							
EGFR or ALK yes	25	2	(8)	27	5	(18.5)	0.20 (0.02, 1.70)
^a For overall population, analysis is based on stratified Cox regression model with treatment as a covariate. For subgroups, analysis is based on unstratified Cox regression model with treatment as a covariate. If any level of a subgroup variable has fewer than 30 participants, subgroup analysis is not performed in that level of the subgroup variable. Database Cutoff Date: 10JUL2023							

I de eksplorative subgruppeanalyser vist i Tabel VIII (30), ses, at effekten er stigende med stigende PD-L1 udtryk. CHMP har foretaget en grundig vurdering af resultaterne i subgruppen med PD-L1 TPS <1% og har, som indikationen afspejler, anbefalet perioperativ pembrolizumab til hele populationen, uanset PD-L1 niveau. CHMP's anbefaling bygger til dels på, at der blev observeret en forbedring i OS HR fra 1,01 ved IA1 til 0,91 ved IA2 i subgruppen med TPS <1%, (30).

OS i subpopulationerne med TPS 1-49% og TPS \geq 50% (30)

Tabel IX - Analyse af OS ved IA2 (TPS 1-49%)

TPS 1-49%	Pembrolizumab+SOC (n=127)	SOC (n=115)
Antal hændelser (%)	35 (27,6%)	44 (38,3%)
Median OS i måneder (95% CI)	NR (NR; NR)	47,6 (41,4; NR)
HR for OS (95% CI)	0,69 (0,44; 1,07)	



Tabel X - Analyse af OS ved IA2 (TPS \geq 50%)

TPS \geq 50%	Pembrolizumab+SOC (n=132)	SOC (n=134)
Antal hændelser (%)	23 (17,4%)	39 (29,1%)
Median OS i måneder (95% CI)	NR (NR; NR)	NR (NR; NR)
HR for OS (95% CI)	0,55 (0,33; 0,92)	

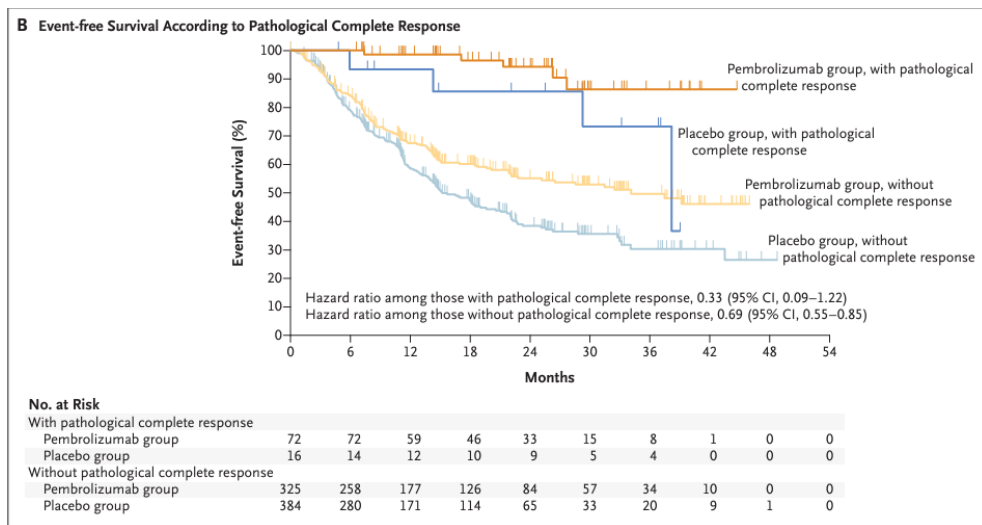
Patologisk Komplet Respons (pCR)

Ved IA1 analysen blev der konstateret en statistisk signifikant forbedring i andelen med pCR i pembrolizumab+SOC-gruppen sammenlignet med SOC-gruppen: 18,1% i pembrolizumab+SOC-gruppen og 4,0% i SOC-gruppen resulterende i en forskel på 14,2%-point (95% CI: 10,1; 18,7), nominal $p < 0,00001$ (30) (29). Eftersom alle patienter havde færdiggjort operation ved IA1, var pCR raten på IA2-tidspunktet identisk med IA1 og alene deskriptiv.

EFS subgruppe-analyser på pCR niveau

På IA1-tidspunktet blev der yderligere foretaget en eksplorativ undersøgelse af EFS per pCR-status. For patienter der opnåede pCR efter den neoadjuverende fase uanset behandlingsarm tyder undersøgelsen på en EFS-fordel, sammenlignet med patienter der ikke opnåede pCR.

Langt størstedelen af patienterne opnåede dog ikke pCR. For disse patienter tyder analysen på, at den adjuverende behandlingsfase i det perioperative pembrolizumab-regime bidrager positivt til EFS, idet der ses en klar og vedvarende separation af kurverne (EFS HR 0,69 (95% CI 0,55; 0,85)) (29).



Figur - VI EFS Kaplan-Meier kurver per pCR-status

Kirurgiske effektmål

Ved introduktion af perioperativ behandling er der en teoretisk bekymring for, at progression og/eller komplikationer under den neoadjuverende del af behandlingen forsinket eller reducerer sandsynligheden for succesfuld kirurgisk behandling. Derfor er en række deskriptive kirurgiske effektmål beskrevet i Tabel VII (30) (31).

Baseret på nedenstående data tyder det dog ikke på at neoadjuverende pembrolizumab + kemoterapi, sammenlignet med neoadjuverende kemoterapi alene påvirker operationspraksis i negativ retning. Derimod kan man se en numerisk højere procentdel af R0-resektioner i pembrolizumab+SOC-gruppen. Der kan dog ikke drages konklusioner på baggrund af dette fund.



Dette kan både skyldes førnævnte forskel på sygdomsstadier – der er langt flere stadie III-patienter inkluderet i KEYNOTE-671 end i dansk klinisk praksis – samt forskellig praksis på tværs af de relativt mange lande og hospitaler, der deltog i KEYNOTE-671 (41). Studiet blev således udført på 227 hospitaler fordelt på 25 lande (30).

Tabel XI - Kirurgiske effektmål

	Pembrolizumab + SOC (N = 397)	SOC (N= 400)
Patienter med udført definitiv kirurgi, n (%)	325 (81,9)	317 (79,3)
Resekterbare og fordeling af kompletthed blandt disse	320 (80,6)	302 (75,5)
R0, ingen rest tumor (%)	299 (92,0)	267 (84,2)



	Pembrolizumab + SOC (N = 397)	SOC (N= 400)
R1, mikroskopisk resttumor (%)	17 (5,2)	31 (9,8)
R2, makroskopisk resttumor (%)	4 (1,2)	4 (1,3)
Ikke-resekterbare	5 (1,3)	15 (3,8)

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]



	Pembrolizumab + SOC (N = 397)	SOC (N= 400)

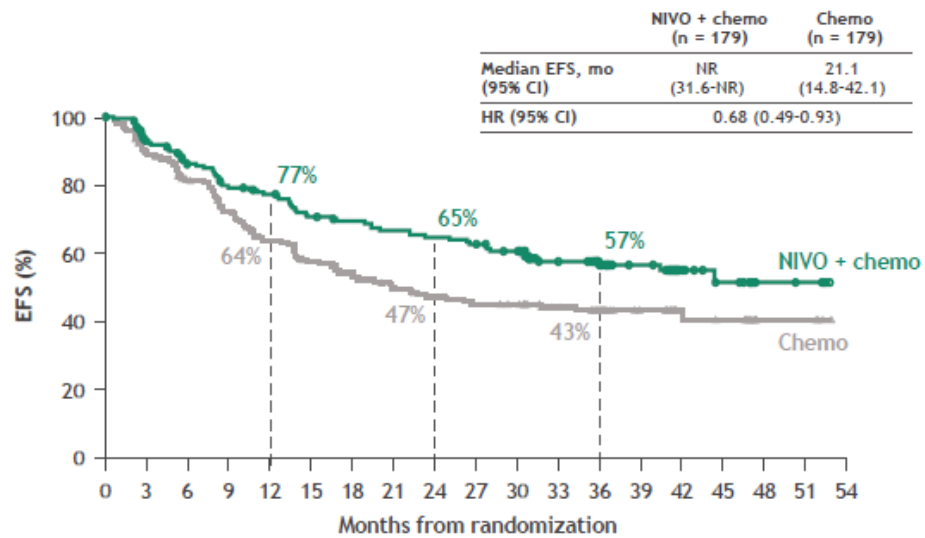
6.1.5 Effekt – resultater fra CheckMate 816 (ITT-populationen)

Efterfølgende behandlinger

19,9% af patienter behandlet med nivolumab + kemoterapi modtog en form for adjuverende behandling, mens dette gjaldt 31,8% i kontrol-armen (33). I alt fik 49 (27,4%) af patienterne i nivolumab+SOC-gruppen en eller flere efterfølgende behandlinger, mens 87 (48,6%) modtog en eller flere efterfølgende behandlinger i SOC-gruppen (33). Dette inkluderer ikke de patienter, der modtog adjuverende behandling per protokol.

Hændelsesfri overlevelse (EFS)

Ved interimanalyse 1 var EFS HR 0,63 (97,38% CI: 0,43; 0,91); p=0,005 (32). Ved IA2 var EFS HR steget til 0,68 (95% CI: 0,49; 0,93) og median EFS var ikke nået i nivolumab+SOC-armen vs. 21,1 måneder (14,8; 42,1) i SOC-armen (33).

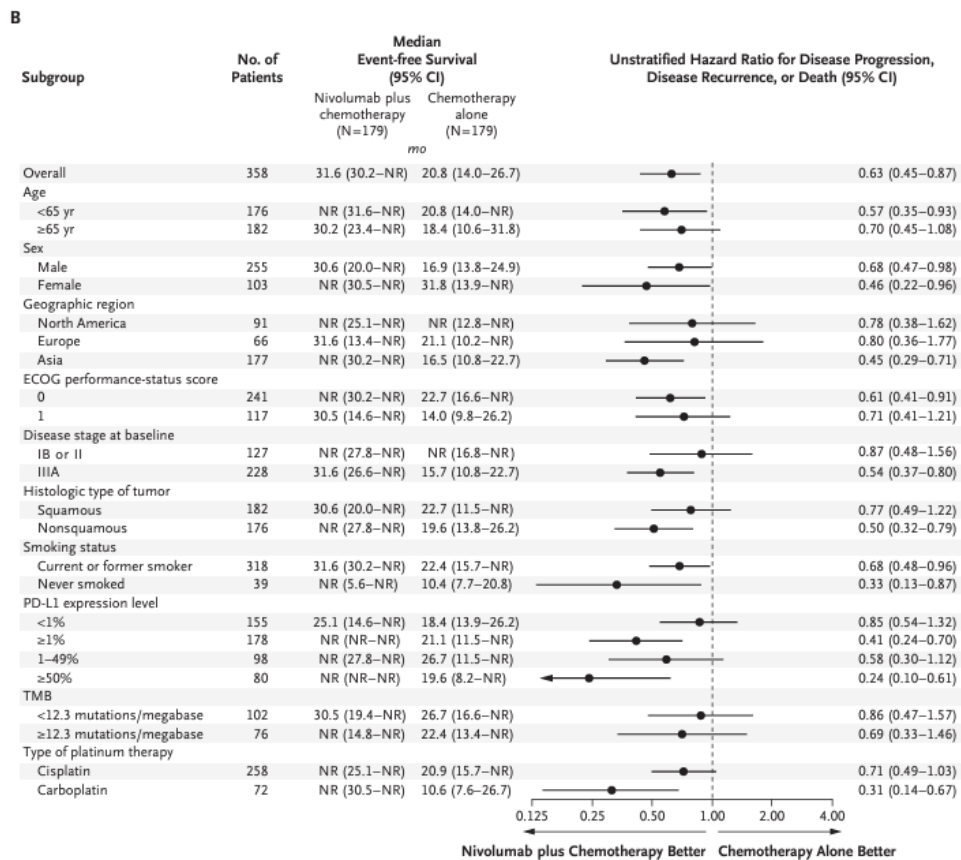


Figur VII – Kaplan-Meier kurve for EFS ved IA2

Herunder ses EFS-resultaterne fra IA1 for forskellige subgrupper (32). EFS-forbedringen ser ud til at være drevet af asiatiske patienter, patienter med højt PD-L1 udtryk, patienter med ikke-planocellulær histologi og patienter i højt stadie. Resultatet for den asiatiske subpopulation giver anledning til bekymring vedr. overførbareheden af resultaterne til dansk klinisk praksis.

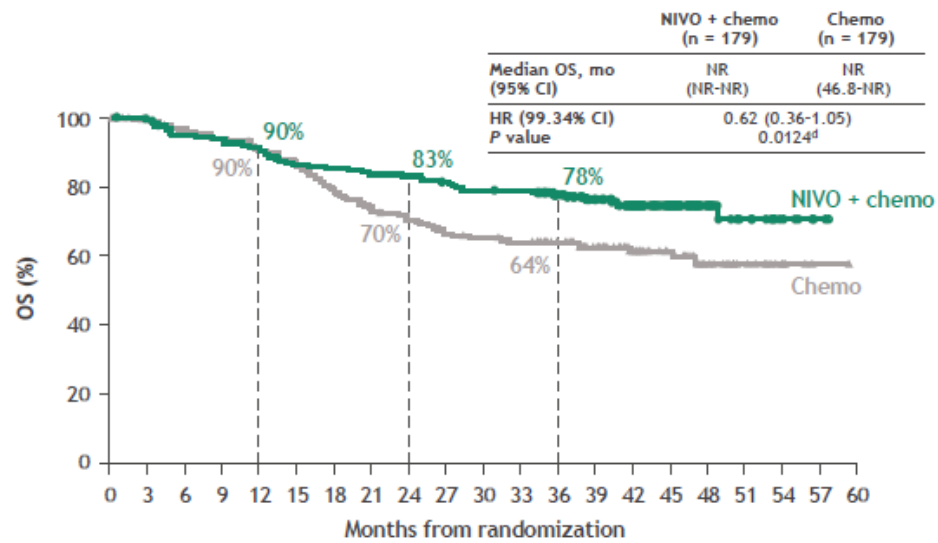


Tabel XII Subgruppeanalyse af EFS



Samlet overlevelse (OS)

Ved IA1 var OS HR 0,57 (99,67% CI 0,30; 1,07); $p=0,008$ (32). Ved IA2 var OS HR steget til 0,62 (95% CI: 0,42; 0,90), $p=0,0124$. Forskellen var heller ikke ved IA2 statistisk signifikant, da p -værdien ifølge analyseplanen skulle være $< 0,0066$. Medianen var ikke nået i hverken nivolumab+SOC- eller SOC-armen (33).



Figur VIII – Kaplan-Meier kurve for OS ved IA2

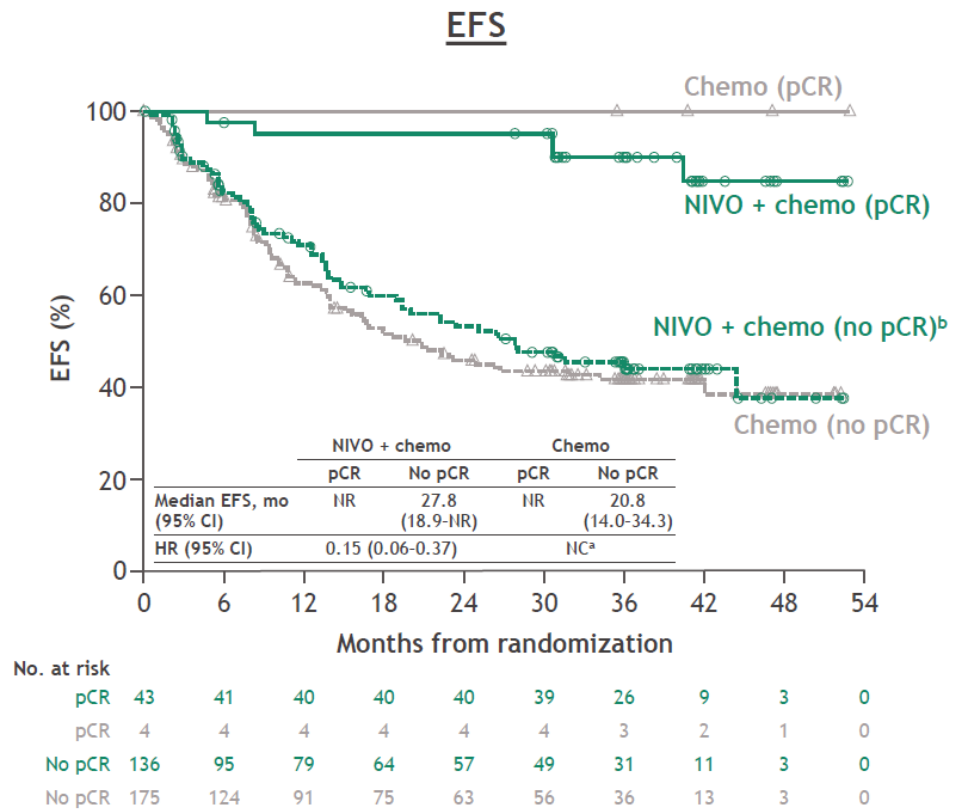
Patologisk Komplet Respons (pCR)

Ved den endelige analyse for pCR havde 24,0% (95% CI 18,0; 31,0) af patienterne i nivolumab+SOC-armen opnået dette mål mod 2,2% i SOC-armen (95% CI 0,6; 5,6) (32).

EFS subgruppe-analyser på pCR niveau

Ved interimanalyse 2 blev der foretaget en eksplorativ undersøgelse af EFS per pCR-status, se Figur VIII(42). Undersøgelsen tyder på en EFS-fordel for patienter, der opnåede pCR efter den neoadjuverende behandling i sammenligning med dem, der ikke opnåede pCR.

For patienter der ikke opnåede pCR, hvilket var langt hovedparten, tyder analysen på, at EFS ikke påvirkes nævneværdigt af behandlingsarm (EFS HR 0,89 (95% CI: 0,64-1,22)) (42).



Figur IX – EFS Kaplan-Meier kurver per pCR-status

Kirurgiske effektmål

En række deskriptive kirurgiske effektmål er listet i Tabel XIII herunder (9).



Tabel XIII – Kirurgiske effektmål

	Nivolumab + kemoterapi (N = 179)	Kemoterapi (N = 179)
Patienter, som fik udført definitiv kirurgi ¹ , n (%)	149 [83,2]	135 [75,4]
Tid fra sidste neoadjuvante dosis til kirurgi, median i uger (IQR)	5,3 [4,6; 6,0]	5,0 [4,6; 5,9]
Patienter med aflyst definitiv kirurgi, n (%)	28 [15,6]	37 [20,7]
Progression	12 [6,7]	17 [9,5]
Uønskede hændelser	2 [1,1]	1 [0,6]
Andet ²	14 [7,8]	19 [10,6]
Patienter med forsinket kirurgi ^{3,4} , n (%)	31 [20,8]	24 [17,8]
Forsinkelse af kirurgi, median i uger (IQR)	2,0 [0,6; 3,0]	2,4 [1,0; 3,7]
Varighed af det kirurgiske indgreb ⁵ , median i minutter (IQR)	185,0 [133; 260]	213,5 [150; 283]
Komplethed af resektion ⁴ , n (%)		
R0 (ingen resttumor)	124 [83,2]	105 [77,8]
R1 (mikroskopisk resttumor)	16 [10,7]	21 [15,6]
R2 (makroskopisk resttumor)	5 [3,4]	4 [3,0]
Rx (resttumor ikke vurderet)	4 [2,7]	5 [3,7]
Indlæggelsestid ifbm. kirurgi, median i dage (IQR)	10,0 [7,0; 14,0]	10,0 [7,0; 15,0]

Forkortelser: IQR = interquartile range.

¹ Data for definitiv kirurgi er ikke afrapporteret for n = 2 (nivolumab + kemoterapi) og n = 7 (kemoterapi).

² Andre årsager: patienters fravalg af operation (n = 9 for nivolumab + kemoterapi og n = 8 for kemoterapi), tilbagetrækning af samtykke (n = 3 patienter for kemoterapi), COVID-19 n = 1 (kemoterapi), forværret lungefunktion (n = 2 for nivolumab + kemoterapi og n = 4 for kemoterapi) og fravær af resektabilitet (n = 2 for nivolumab + kemoterapi og n = 2 for kemoterapi).

³ Patienter med > 6 uger fra sidste dosis af neoadjuverende behandling til kirurgi.

⁴ Nævner er baseret på patienter, der fik udført definitiv kirurgi (n = 149 for nivolumab + kemoterapi og n = 135 for kemoterapi).

⁵ Variablen er baseret på data fra n = 122 og n = 121 for hhv. nivolumab + kemoterapi og kemoterapi.

Baseret på ovenstående data er der ikke noget, der tyder på, at neoadjuverende nivolumab+SOC påvirker operationspraksis sammenlignet med SOC.

Perspektivering af ITT-resultaterne fra de to studier

Som det ses af gennemgangen ovenfor, er der væsentlige forskelle mellem de to sæt af resultater.

Hazard ratioerne for EFS og OS er i KEYNOTE-671 statistisk signifikante i ITT-populationen og CHMP har på baggrund af subgruppeanalyser valgt at godkende til hele populationen. I CheckMate 816 er EFS HR også statistisk signifikant i ITT-populationen, men ikke på tværs af subgrupper, hvor effekten ser ud til at være drevet af asiatiske patienter, patienter med ikke-planocellulær histologi, patienter i stadie IIIA og patienter med højt PD-L1 udtryk. OS er i CheckMate 816 ikke statistisk signifikant i ITT-populationen. CHMP har på den



baggrund indsnævret indikationen til alene at omfatte patienter med PD-L1 TPS $\geq 1\%$ og 'i høj risiko for tilbagefald'.

For begge studier gælder, at størstedelen af patienterne ikke opnåede pCR efter neoadjuverende behandling – selv ikke i interventionsarmene. Begge studier inkluderede i denne sammenhæng en eksplorativ analyse af EFS per pCR status. For begge studier kunne det observeres, at EFS var mere fordelagtig for patienter med pCR end for dem, der ikke opnåede pCR, uanset behandlingsarm. For patienter der ikke opnåede pCR, kan forskellen mellem de to studiers resultater tyde på, at den immunonkologiske adjuverende del af det perioperative regime i KEYNOTE-671 påvirker EFS positivt.

7. Komparative analyser af effekt

Vi har udført en komparativ analyse af effekten af neoadjuverende pembrolizumab i kombination med kemoterapi efterfulgt af operation og adjuverende pembrolizumab vs. neoadjuverende nivolumab i kombination med kemoterapi til patienter med PD-L1 TPS $\geq 1\%$ efter ønske fra Medicinrådet, og gør opmærksom på, at analysen skal tolkes med stor forsigtighed. Det skal bemærkes, at analysen ikke tager stilling til populationen, der svarer til nivolumabs godkendte indikation, idet også patienter med sygdom i andre stadier end II-IIIa indgår.

7.1.1 Forskelle i definitioner af effektmål mellem studierne

Der er ingen forskelle i definitionerne af de vurderede effektmål. På baggrund af de forskelle i baselinekarakteristika og subgrupper, som er beskrevet i afsnit 6, skal resultaterne af den indirekte sammenligning alligevel tolkes med forsigtighed. Det drejer sig om asiatiske patienter, patienter med ikke-planocellulær histologi, højt PD-L1 udtryk eller højt stadie, som i subgruppeanalyserne ser ud til at influere på resultaterne.

Da der ikke er offentliggjort opgørelser over baselinekarakteristika for subpopulationerne med PD-L1 TPS $\geq 1\%$ fra hverken KEYNOTE-671 eller CheckMate 816 er det usikkert, hvordan fordelingen af patienter med asiatisk baggrund, ikke-planocellulær histologi, højt stadie og højt PD-L1 udtryk har været studierne i mellem for de specifikke subgrupper. CheckMate 816 er stratificeret på et PD-L1 TPS $\geq 1\%$ *cut-off* og balanceringen mellem armene må derfor være opretholdt. KEYNOTE-671 er stratificeret på et PD-L1 TPS $\geq 50\%$ *cut-off*, hvorfor også fordelingen på tværs af studiearme er uvis. For CheckMate 816 er baselinekarakteristika for den godkendte population, dvs. med PD-L1 TPS $\geq 1\%$ og stadie II-IIIa dog publiceret, og her ses ikke markante forskelle fra ITT-populationen.

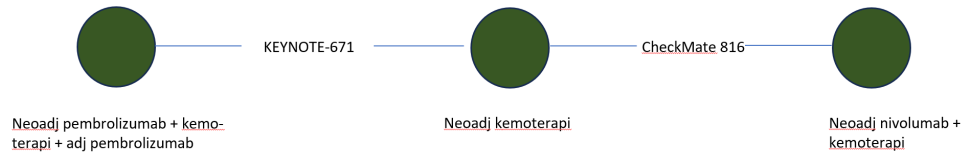
Endelig har ingen af studierne statistisk power til at påvise forskelle i disse subpopulationer, hvor patientantallet er lavt for CheckMate 816 (N=178).

Disse faktorer bidrager væsentligt til usikkerheden i en formel statistisk sammenligning mellem de to studier.



7.1.2 Syntesemetode

Analysen er baseret på de to studier KEYNOTE-671 og CheckMate 816, som er samlet i nedenstående netværk:



KEYNOTE-671 sammenligner neoadjuverende pembrolizumab i kombination med kemoterapi efterfulgt af operation og adjuverende pembrolizumab med neoadjuverende kemoterapi efterfulgt af operation. CheckMate 816 sammenligner neoadjuverende nivolumab i kombination med kemoterapi efterfulgt af operation med neoadjuverende kemoterapi efterfulgt af operation. Neoadjuverende kemoterapi efterfulgt af operation er således den fælles komparator, der knytter netværket sammen.

Formålet med netværkmetaanalysen er at frembringe effektestimater på effektmålene EFS og OS til subpopulationen af patienter med PD-L1 TPS \geq 1%.

Antagelsen om proportionale hazards blev testet (se plots i Appendix O) og blev ikke afvist. Analyserne er baseret på *random effects* modeller. Yderligere beskrivelse af metoden bag analyserne kan ses i Appendix C.

7.1.3 Resultater fra den komparative analyse

I tabellen herunder ses resultaterne af effektsammenligningerne fra KEYNOTE-671 vedr. ITT-populationen. Tilsvarende ses resultater (35) vedr. subpopulationerne med PD-L1 TPS \geq 1% fra hhv. KEYNOTE-671 (31) og CheckMate 816 (33).

Tabel 11. Resultater fra den komparative analyse

ITT			
Effektmål	Pembrolizumab + SOC (N=397)	SOC (N=400)	Resultat
mOS (IA2)	NR (95 % CI: NR; NR)	52,4 mdr. (95 % CI: 45,7 mdr; NR)	NA HR: 0,72 (95% CI: 0,56;0,93) p=0,00517
OS-rater:			
12 mdr.	87,6% (95 % CI: 84,0; 90,5)	87,7% (95 % CI: 84,0; 90,5)	0,01 %-point
24 mdr.	79,0% (95 % CI: 74,6; 82,7)	74,7% (95 % CI: 70,1; 78,7)	4,3 %-point
36 mdr.	71,3% (95 % CI: 66,2; 75,8)	64,0% (95 % CI: 58,5; 68,9)	7,3 %-point



ITT			
Effektmål	Pembrolizumab + SOC (N=397)	SOC (N=400)	Resultat
48 mdr.	67,1% (95% CI: 61,1; 72,3)	51,5% (95% CI: 43,9; 58,6)	15,6 %-point
mEFS (IA2)	47,2 mdr. (95% CI: 32,9; NR)	18,3 mdr. (95% CI: 14,8; 22,1)	28,9 mdr. HR: 0,59 (95% CI: 0,48; 0,72)
EFS-rater:			
12 mdr.	73,8% (95% CI: 69,1; 77,9)	60,8% (95% CI: 55,8; 65,5)	13,0 %-point
24 mdr.	61,5% (95% CI: 56,4; 66,2)	41,4% (95% CI: 36,3; 46,4)	20,1 %-point
36 mdr.	54,3% (95% CI: 48,8; 59,4)	35,4% (95% CI: 30,3; 40,6)	18,9 %-point
48 mdr.	48,3% (95% CI: 41,8; 54,7)	26,2% (95% CI: 20,0; 32,9)	22,1 %-point
pCR-rate (IA1)	18,1% (95% CI: 14,5; 22,3)	4,0% (95% CI: 2,3; 6,4)	14,2%-point (95% CI: 10,1; 18,7) p<0,00001
TPS ≥ 1%			
Effektmål	Pembrolizumab + SOC (N=259) vs SOC (N=249)	Nivolumab + SOC (N=89) vs SOC (N=89)	Resultat
HR OS (95% CI)	██████████	0,37 (0,20; 0,71)	██████████
HR EFS (95% CI)	██████████	0,46 (0,28; 0,77)	██████████

7.1.4 Effekt – resultater vedr. samlet overlevelse (OS)

Den indirekte sammenligning af pembrolizumab og nivolumab fra netværksmetaanalysen skal tolkes med stor forsigtighed, da der som nævnt i afsnit 6.1.2.1 og 7.1.1 er adskillige faktorer, der gør resultaterne usikre. Dette gælder primært forskellene i baselinekarakteristika mellem studierne for så vidt angår subgrupper, som ser ud til at drive effekten, dvs. asiatiske patienter, ikke-planocellulær histologi, højt stadie og højt PD-L1 udtryk.

Samtidig henviser vi til, at KEYNOTE-671 viser statistisk signifikant HR for OS i ITT-populationen, hvilket ikke er tilfældet for CheckMate 816. Dette afspejles i CHMPs valg om at godkende pembrolizumab til hele populationen, men at indsnævre til patienter med PD-L1 TPS ≥1% og 'i høj risiko for tilbagefald' for nivolumab.



7.1.5 Effekt – resultater vedr. hændelsesfri overlevelse (EFS)

Ligeledes skal den indirekte EFS-sammenligning af pembrolizumab og nivolumab fra netværksmetaanalysen tolkes med stor forsigtighed, da der som nævnt i afsnit 6.1.2.1 og 7.1.1 er adskillige faktorer, der gør resultaterne usikre. Dette gælder primært forskellene i baselinekarakteristika mellem studierne for så vidt angår subgrupper, som ser ud til at drive effekten, dvs. asiatiske patienter, ikke-planocellulær histologi, højt stadie og højt PD-L1 udtryk.

For patienter, der ikke opnåede pCR gør vi opmærksom på, at de eksplorative analyser af EFS per pCR-status tyder på, at den immunonkologiske adjuverende del af det perioperative regime i KEYNOTE-671 bidrager positivt til EFS.

8. Modelling af effekt i den sundhedsøkonomiske analyse

Idet sagen kører i Medicinrådets 14-ugers proces uden sundhedsøkonomisk vurdering, er dette afsnit ikke udfyldt.

8.1 Præsentation af effektdata fra den kliniske dokumentation, der anvendes i modellen

8.1.1 Ekstrapolering af effektdata

8.1.1.1 Ekstrapolering af [effektmål 1]

Tabel 12. Oversigt over antagelser vedr. ekstrapolering af [effektmål]

Metode/tilgang	Beskrivelse/antagelse
NA	

8.1.1.2 Ekstrapolering af [effektmål 2]

NA

8.1.2 Beregning af transitionssandsynligheder

Tabel 13. Transitioner i den sundhedsøkonomiske model

Helbredsstadie(fra)	Helbredsstadie (til)	Beskrivelse af metode	Reference
NA			



8.2 Modellerings effekter af efterfølgende behandlinger

NA

8.3 Andre antagelser vedrørende effekt i modellen

NA

8.4 Oversigt over den modellerede gennemsnitlige behandlingslængde og -tid i modellens helbredsstadier

NA

Tabel 14. Estimer i modellen

	Modelleret gennemsnit [effekt mål] (reference i Excel)	Modelleret median [effekt mål] (reference i Excel)	Observeret median fra relevant studie
--	--	--	---------------------------------------

NA

Tabel 15. Oversigt over modelleret gennemsnitlig behandlingslængde og -tid i modellens helbredsstadier, ikke-diskonteret og ikke justeret for halvcykluskorrektion (juster tabellen i henhold til modellen)

Behandling	Behandlingslængde [måneder]	Helbredsstadie 1 [måneder]	Helbredsstadie 2 [måneder]
------------	-----------------------------	----------------------------	----------------------------

NA

9. Sikkerhed

9.1 Sikkerhedsdata fra den kliniske dokumentation

KEYNOTE-671

Sikkerhedsdata i følgende afsnit for KEYNOTE-671 er baseret på *all-participants-as-treated* (ApaT) populationen, som inkluderer alle randomiserede patienter, der modtog minimum én dosis pembrolizumab eller placebo + kemoterapi.

Idet sagen vurderes i Medicinrådets 14-ugers proces uden sundhedsøkonomisk analyse, er tabellerne 18 og 19 ikke udfyldt.



Data på sikkerhed er fra IA2 analysen fra KEYNOTE-671 med en median opfølgningstid på 31,5 måneder (range: 0,4 – 61,7 måneder) i pembrolizumab + SOC-armen og 28,9 måneder (range: 0,6 – 62,0 måneder) i SOC-armen. [REDACTED]

[REDACTED] Sikkerhedsdata fra IA1 stemmer overens med data på sikkerhed i IA2 (30).

Uønskede hændelser (*adverse events*) er i studieprotokollen defineret som '*any untoward medical occurrence in a patient or clinical study participant, temporally associated with the use of study treatment, whether or not considered related to the study treatment*'. Progression af sygdommen er ikke en uønsket hændelse. Bivirkninger (*drug-related adverse events*) er uønskede hændelser, som blev vurderet at være relateret til studiebehandlingen (14).

Der blev monitoreret for uønskede hændelser gennem hele studiet og i 30 dage efter endt behandling (dog 90 dage for alvorlige uønskede hændelser eller uønskede hændelser af særlig interesse, hvis ikke patienten initierede anden ny behandling). Analysen inkluderede frekvens, årsag og udfald af den uønskede hændelse samt ændringer i vitalparametre og laboratorieværdier (14).

I Appendix E ses alle alvorlige uønskede hændelser registreret for *as treated* populationen i KEYNOTE-761. Desuden findes en liste over immunmedierede uønskede hændelser samt infusions-relaterede reaktioner, som kaldes *adverse events of special interest* (AEOSI). Listen over AEOSI er konsistent med den kendte risiko i forbindelse med behandling med pembrolizumab. Som forventet er der generelt en højere incidens af AEOSI i pembrolizumab+SOC-gruppen sammenlignet med SOC-gruppen, men generelt er incidensen sammenlignelig med den kendte bivirkningsprofil for pembrolizumab i kombination med kemoterapi. [REDACTED]

I Appendix L vises poolede sikkerhedsdata fra patienter inkluderet i KEYNOTE-671 og andre studier med pembrolizumab i kombination med kemoterapi (n=7.631) som et referencedatasæt. Det skal nævnes, at studierne inkluderet i dette referencesæt er udført i en lang række forskellige tumortyper (ikke-småcellet lungekræft, hoved-hals kræft, triple-negativ brystkræft, småcellet lungekræft, mavekræft, spiserørskræft og livmoderhalskræft) inkluderende patienter med forskellige baggrundskarakteristika, og at kemoterapiregimerne udgøres af både mono- og kombinationsregimer, der yderligere varierer i behandlingsvarighed(30).

Tabel 16. Oversigt over sikkerhedshændelser i IA2

	Pembrolizumab+SOC (N=396)	SOC (N=399)	Forskel, % (95 % CI)
Antal uønskede hændelser, n	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Antal og andel af patienter med ≥ 1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



	Pembrolizumab+SOC (N=396)	SOC (N=399)	Forskel, % (95 % CI)
uønskede hændelser, n (%)	██████	██████	██████
Antal alvorlige uønskede hændelser*, n	██	██	██
Antal og andel af patienter med ≥ 1 alvorlige uønskede hændelser*, n (%)	██ ██████	██ ██████	██████ ██████
Antal CTCAE-grad ≥ 3 hændelser, n	██	██	██
Antal og andel af patienter med ≥ 1 CTCAE-grad ≥ 3 hændelser [§] , n (%)	██ ██████	██ ██████	██████ ██████
Antal bivirkninger, n	██████	██████	██
Antal og andel af patienter med ≥ 1 bivirkninger, n (%)	██ ██████	██ ██████	██████ ██████
Antal og andel af patienter med dosisreduktion**, n (%)	██ ██████	██ ██████	██████ ██████
Antal og andel af patienter, der ophører med behandlingen uanset årsag, n (%)	██ ██████	██ ██████	██████ ██████
Antal og andel af patienter, som ophører med behandlingen på grund af uønskede hændelser, n (%)	██ ██████	██ ██████	██████ ██████

* En alvorlig uønsket hændelse er en hændelse eller en bivirkning, som uanset dosis resulterer i død, er livstruende, medfører hospitalsindlæggelse eller forlængelse af hospitalsophold, resulterer i betydelig eller vedvarende invaliditet eller uarbejdsdygtighed eller fører til en medfødt anomali eller misdannelse (der henvises til [ICH's komplette definition](#)).

§ CTCAE v. 5.0 skal anvendes, hvis den er tilgængelig.

** Dosisreduktion var ikke tilladt for pembrolizumab (200 mg Q3W) eller placebo. Alle dosisreduktioner for kemoterapi foregik under den neoadjuverende fase, og var pga. adverse events.



Kilde: (31)

Som det fremgår af tabel 16, var andelen af patienter med uønskede hændelser og bivirkninger sammenlignelige mellem pembrolizumab+SOC-gruppen og SOC-gruppen. Der blev dog observeret en smule flere alvorlige samt CTCAE-grad ≥ 3 bivirkninger og uønskede hændelser i pembrolizumab+SOC-gruppen sammenlignet med SOC-gruppen. Denne forskel er dog minimal mellem de to grupper når der blev justeret for *drug exposure* (31). Der var flere patienter i SOC-gruppen, der ophørte behandling af enhver årsag, sammenlignet med pembrolizumab+SOC-gruppen [redacted]. Der var til gengæld flere patienter i pembrolizumab+SOC-gruppen, der ophørte behandling på grund af en uønsket hændelse end i SOC-gruppen [redacted].

Overordnet er sikkerhedsdata fra KEYNOTE-671 konsistent med allerede kendte sikkerhedsprofiler ang. pembrolizumab og ingen nye sikkerhedssignaler blev observeret(30).

[redacted]
[redacted] (31).

Tabel 17. Alvorlige uønskede hændelser med en frekvens på $\geq 5\%$ i IA2

Uønskede hændelser	Pembrolizumab+SOC (N=396)		SOC (N=399)	
	Antal patienter med uønskede hændelser	Antal uønskede hændelser	Antal patienter med uønskede hændelser	Antal uønskede hændelser
Uønsket hændelse*, n (%)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

* En alvorlig uønsket hændelse er en hændelse eller en bivirkning, som uanset dosis resulterer i død, er livstruende, medfører hospitalsindlæggelse eller forlængelse af hospitalsophold, resulterer i betydelig eller vedvarende invaliditet eller uarbejdsdygtighed eller fører til en medfødt anomali eller misdannelse (der henvises til [ICH's komplette definition](#)).

Tabel 18. Uønskede hændelser anvendt i den sundhedsøkonomiske model

Uønskede hændelser	Intervention	Komparator
NA		

CheckMate 816

Sikkerhedsdata i følgende afsnit er baseret på *all-participants-as-treated (ApaT) ITT* populationen, som inkluderer alle randomiserede patienter, der modtog minimum én dosis nivolumab eller placebo + kemoterapi. Sikkerhedsdata på PD-L1>1% og stadie II-IIIa er ikke offentlig tilgængelig(33)



Data er fra database lock d. 20. oktober 2021. I ITT-populationen var den mediane opfølgningstid 29,5 mdr. for begge behandlingsgrupper(33).

Som det ses i Tabel XIV, blev der rapporteret en uønsket hændelse blandt næsten alle patienter i studiet: 92,6% i nivolumab+SOC-armen og 97,2% i SOC-armen. Hos 40,9% af patienterne i nivolumab+SOC-armen samt 43,8% af SOC-armen var disse grad ≥ 3 . Alvorlige uønskede hændelser af enhver grad blev rapporteret hos 17,0% i nivolumab+SOC-armen og hos 13,6% i SOC-armen, mens det var 82,4% af patienterne i nivolumab+SOC-armen og 88,6% af patienter i SOC-armen, der oplevede en bivirkning(33).

Tabel XIV Oversigt pver sikkerhedshændelser i CheckMate 816 i ITT populationen

	Nivolumab+SOC (N=176)	SOC (N=176)	Forskel, % (95 % CI)
Antal uønskede hændelser, n	NA	NA	NA
Antal og andel af patienter med ≥ 1 uønskede hændelser, n (%)	163 92,6%	171 97,2%	NA
Antal alvorlige uønskede hændelser*, n	NA	NA	NA
Antal og andel af patienter med ≥ 1 alvorlige uønskede hændelser*, n (%)	30 17,0%	24 13,6%	NA
Antal CTCAE-grad ≥ 3 hændelser, n	NA	NA	NA
Antal og andel af patienter med ≥ 1 CTCAE-grad ≥ 3 hændelser [§] , n (%)	72 40,9%	77 43,8%	NA
Antal bivirkninger, n	NA	NA	NA
Antal og andel af patienter med ≥ 1 bivirkninger, n (%)	145 82,4%	156 88,6%	NA
Antal og andel af patienter med dosisreduktion**, n (%)	NA	NA	NA



	Nivolumab+SOC (N=176)	SOC (N=176)	Forskel, % (95 % CI)
Antal og andel af patienter, der ophører med behandlingen uanset årsag, n (%)	NA	NA	NA
Antal og andel af patienter, som ophører med behandlingen på grund af uønskede hændelser, n (%)	18 10,2%	20 11,4%	NA

* En alvorlig uønsket hændelse er en hændelse eller en bivirkning, som uanset dosis resulterer i død, er livstruende, medfører hospitalsindlæggelse eller forlængelse af hospitalsophold, resulterer i betydelig eller vedvarende invaliditet eller uarbejdsdygtighed eller fører til en medfødt anomali eller misdannelse (der henvises til [ICH's komplette definition](#)).

§ CTCAE v. 5.0 skal anvendes, hvis den er tilgængelig.

** Dosisreduktion var ikke tilladt for nivolumab eller placebo, men tilladt for kemoterapi foregik. Kilde:(33) X

De hyppigste rapporterede alvorlige bivirkninger i nivolumab+SOC-armen var udslæt (13,1%), kreatinforhøjelse (6,8%) og diarré (5,7%), samt diarré (11,4%), forhøjelse af alanin-aminotransferase (8,0%) og kreatinforhøjelse (6,3%) i SOC-armen.

De fleste af de rapporterede immunmedierede bivirkninger var grad 1-2. De hyppigst rapporterede immunmedierede bivirkninger (enhver grad) var udslæt (8,5%), hyperthyroidisme (4,0%) og hypothyroidisme/thyroiditis (2,3%) i nivolumab+SOC-armen, mens det var pneumonitis (0,6%) og udslæt (0,6%) i SOC-armen(33).

Andelen af alvorlige uønskede hændelser i CheckMate 816, der forekommer hos $\geq 5\%$ af patienterne i én af grupperne er ikke offentligt tilgængeligt.

Sikkerhedsdata i begge studier stemmer overens med allerede kendte sikkerhedsprofiler for henholdsvis pembrolizumab og nivolumab.

9.2 Sikkerhedsdata fra ekstern litteratur anvendt i den sundhedsøkonomiske model

Idet sagen kører i Medicinrådets 14-ugers proces uden sundhedsøkonomisk vurdering, er dette underafsnit ikke udfyldt.



Tabel 19. Uønskede hændelser, der forekommer hos mere end X % af patienter

Uønskede hændelser	Intervention (N=x)			Komparator (N=x)			Forskel, % (95 % CI)	
	Antal patienter med uønskede hændelser	Antal uønskede hændelser	Frekvens anvendt i den sundhedsøkonomiske model for intervention	Antal patienter med uønskede hændelser	Antal uønskede hændelser	Frekvens anvendt i den sundhedsøkonomiske model for komparator	Antal patienter med uønskede hændelser	Antal uønskede hændelser
NA								



10. Dokumentation af helbredsrelateret livskvalitet

Idet sagen kører i Medicinrådets 14-ugers proces uden sundhedsøkonomisk vurdering, er dele af dette afsnit ikke udfyldt.

I KEYNOTE-671 (14) blev livskvalitet vurderet som gennemsnitlig ændring fra baseline og til uge 11 i den neoadjuverende fase samt til uge 10 i den adjuverende fase på *global health status* på European Organization For Research And Treatment of Cancer (EORTC) QLQ-C30 spørgeskemaet (14). Dette var et sekundært endepunkt og de øvrige *patient reported outcomes* var eksploratoriske endepunkter.

I CheckMate 816 (34) blev livskvalitet vurderet som gennemsnitlig ændring fra baseline og til første post-neoadjuverende besøg på EQ-5D *visual analogue scale* (VAS). Dette var et eksploratorisk endepunkt i studiet.

Tabel 20. Oversigt over inkluderede instrumenter til helbredsrelateret livskvalitet

Måleinstrument	Kilde	Udnyttelse
EORTC QLQ-C30	KEYNOTE-671	Klinisk effekt

10.1 Helbredsrelateret livskvalitet

10.1.1 Studiedesign og måleinstrument – KEYNOTE-671

EORTC QLQ-C30 blev anvendt som mål for den overordnede livskvalitet. EORTC QLQ-C30 er et af de mest udbredte og validerede redskaber til måling af kræftpatienters livskvalitet. Spørgeskemaet indeholder 30 spørgsmål, som alle besvares på en 4-punkts skala fra 1 (slet ikke) over 2 (lidt) og 3 (en del) og til 4 (meget), med undtagelse af spørgsmålene om overordnet helbred og overordnet livskvalitet, som begge besvares på en 7-punkts skala fra 1 (meget dårlig) til 7 (særdeles godt). Svarene konverteres til en 100-point skala, hvor 0 er dårligst tænkelige yderpunkt og 100 er bedst tænkelige yderpunkt. Spørgeskemaet blev i studiet anvendt på den tiltænkte måde, og hverken studiedesign eller det valgte instrument vurderes at være kilde til fejl eller bias.

Baseret på vurderinger af ændringer i livskvalitet i forbindelse med andre immunonkologiske behandlinger af tidlig lungekræft, forventes der ikke at ske en ændring i livskvaliteten ved introduktion af perioperativ pembrolizumab (9, 13).

10.1.2 Dataindsamling – KEYNOTE-671

Data blev indsamlet elektronisk før administration af studiemedicin ved baseline, i uge 11 i den neoadjuverende fase, i uge 1 i den adjuverende fase og derefter hver 12. uge til og med år 2, halvårligt i år 3 og derefter årligt frem til studiets afslutning.

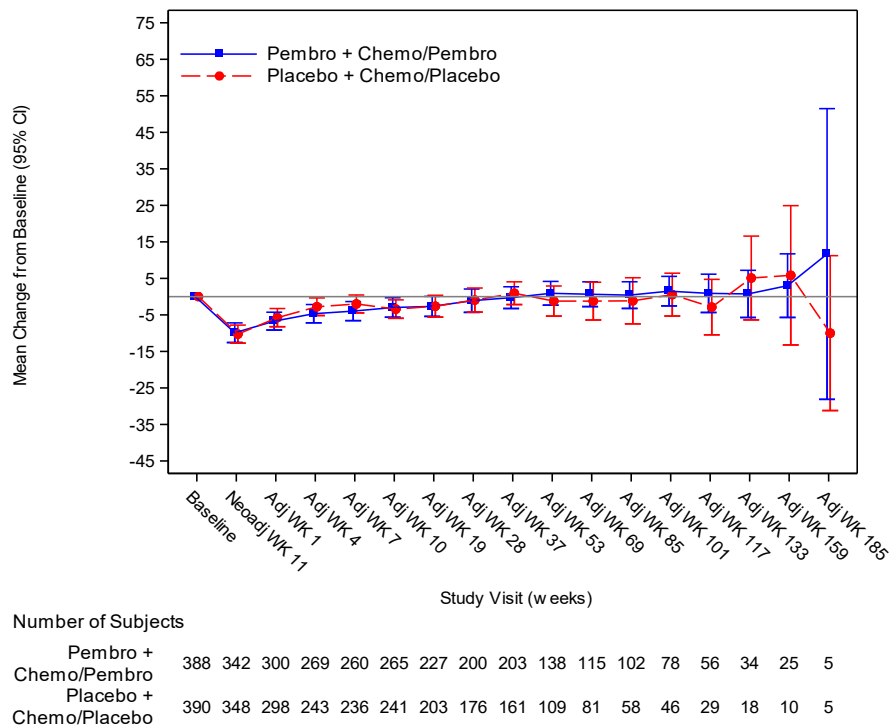


Tidspunkt	Population for helbredsrelateret livskvalitet	Manglende værdier	Forventes at fuldføre	Fuldførelse
	N	N (%)	N	N (%)

10.1.3 Resultater for helbredsrelateret livskvalitet – KEYNOTE-671

Data er opgjort for PRO FAS-populationen (patienter, med mindst én livskvalitetsmåling og som havde modtaget mindst én dosis af studiebehandlingen). I Figur VI herunder ses de gennemsnitlige ændringer i EORTC-QLQ-C30 (med 95 % konfidensintervaller) fra baseline og ved de forskellige opfølgningstidspunkter for både interventionen og komparatoren(30). Resultaterne er fra IA1.

Analyserne er baseret på en *constrained longitudinal data analysis* (cLDA) model med PRO-scoren som responsvariabel, behandling, tid, *treatment by time* og stratifikationsparametrene som covariater.



Figur X - Gennemsnitlig ændring i EORTC-QLQ-C30

I Tabel 22 ses gennemsnitsværdierne for EORTC-QLQ-C30 målt ved baseline, ved uge 11 i den neoadjuverende fase og ved uge 10 i den adjuverende fase. Desuden fremgår forskellen i ændringer vs. baseline (30). Resultaterne er fra IA1.



Baseret på figuren og tabellen er der ikke noget, der tyder på, at tillæg af pembrolizumab påvirker den patientoplevede livskvalitet.

Tabel 22. Sammenfattet statistik om helbredsrelateret livskvalitet – KEYNOTE-671

	Intervention		Komparator		Intervention vs. Komparator
	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	Ændring fra baseline Forskel i LS Means (95 % CI) p-værdi
Baseline	388	73,48 (19,14)	390	72,78 (19,81)	
Neoadjuverende fase uge 11	344	64,10 (22,44)	353	62,23 (20,79)	1,37 (-1,69; 4,44) p= 0,3794
Adjuverende fase uge 10	269	72,86 (17,89)	244	70,42 (17,47)	2,31 (-0,52; 5,13) p=0,1092

10.1.4 Studiedesign og måleinstrument – CheckMate 816

I CheckMate 816 blev spørgeskemaet EQ-5D-3L anvendt til at måle patienternes helbredsrelaterede livskvalitet. EQ-5D-3L er et generisk spørgeskema som: "evaluerer patientens selvrapporterede tilstand inden for domænerne bevægelighed, personlig pleje, sædvanlige aktiviteter samt smerte/ubehag og angst/depression. EQ-5D-3L-spørgeskemaet indeholder en visuel analog skala (EQ-VAS), der giver et aggregeret estimat for patientens selvrapporterede helbredstilstand på en skala fra 0 til 100 (0 og 100 er hhv. det værst og det bedst tænkelige helbred)"(9).

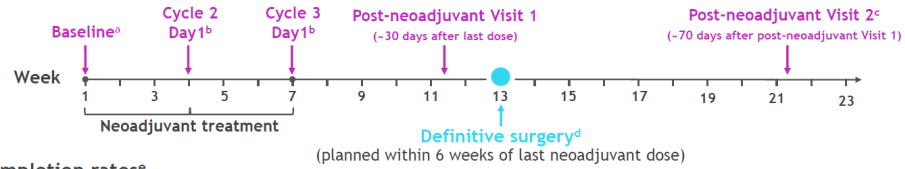
10.1.5 Dataindsamling – CheckMate-816

Data blev indsamlet ved baseline, på dag 1 i serie 2 og 3, ca. 30 dage efter sidste neoadjuverende dosis og igen ca. 70 dage efter det sidste neoadjuverende dosis [REDACTED]



EQ-5D assessment schedule and completion rates

Assessment schedule



Completion rates^e

NIVO + chemo	94%	97%	91%	89%	84% ^f
Chemo	96%	96%	94%	84%	84% ^f

- Among patients who had surgery, time from surgery to post-neoadjuvant Visit 2 was approximately 2 months in both treatment arms^g

^aBaseline (Cycle 1 Day 1) EQ-5D was administered after randomization, prior to first dose. ^bOn Day 1 of Cycles 2 and 3 of study drug administration, EQ-5D was administered prior to treatment. ^cOf the 120 patients in the NIVO + chemo arm who received surgery and completed post-neoadjuvant visit 2 PRO assessment, 119 (99.2%) had surgery before post-neoadjuvant Visit 2 and 1 (0.8%) had surgery after post-neoadjuvant Visit 2; of the 112 in the chemo arm who received surgery and completed post-neoadjuvant visit 2 PRO assessment, 109 (97.3%) had surgery before post-neoadjuvant Visit 2 and 3 (2.7%) had surgery after post-neoadjuvant Visit 2. ^d83% (NIVO + chemo) and 75% (chemo) of concurrently randomized patients had definitive surgery. ^eCompletion rates were calculated as a percentage of the expected population; EQ-5D was expected to be completed if a patient was alive and on-study at the time of the assessment; EQ-5D was considered complete if either the VAS or a valid UI score was completed. ^fPercentage reflects completion rate in patients who received surgery; completion rates in all randomized patients for NIVO + chemo and chemo were 81% and 79%, respectively. ^gNIVO + chemo, median [IQR] time from surgery to post-neoadjuvant visit 2: 64 [58-70] days and chemo 64 [57-71] days.

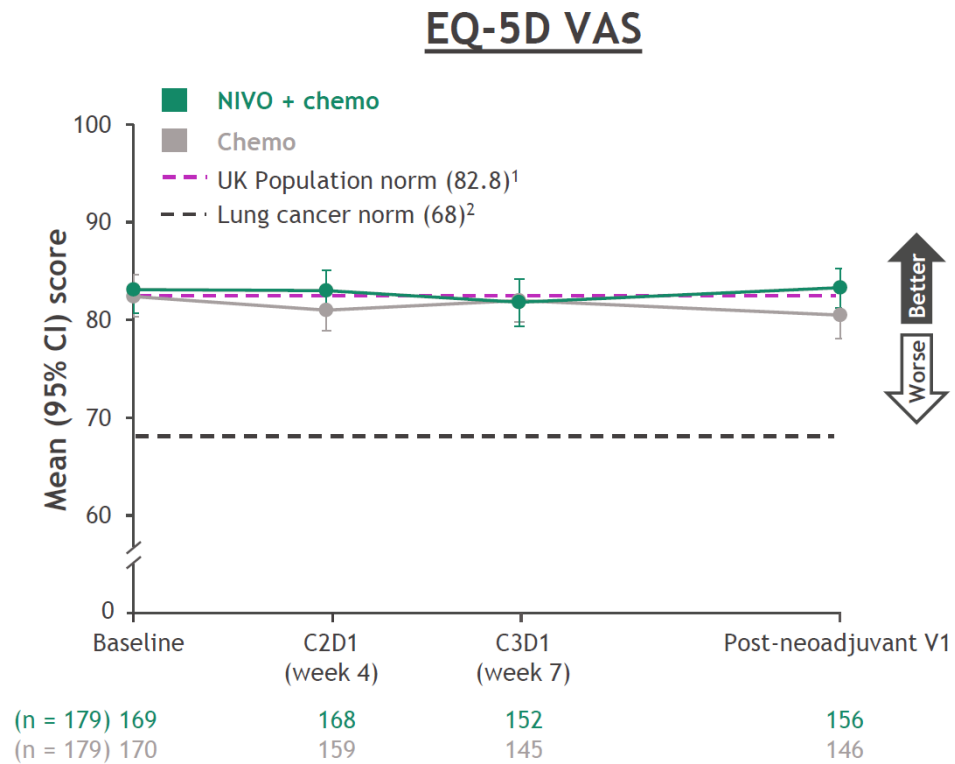
Figur XI – Indsamling af livskvalitetsdata i CheckMate 816

Som det ses i Figur XI lå *completion rates* på 94-96% ved baseline og på 84% ved sidste måling.

10.1.6 Resultater for helbredsrelateret livskvalitet – CheckMate-816

Følgende data stammer fra udtræk fra oktober 2021 og bl.a. præsenteret på onkologi-konferencen "European Society for Medical Oncology" 2022(34).

Som det kan ses nedenfor i EQ-5D VAS-resultaterne, blev der i perioden ikke observeret en betydende ændring i livskvaliteten ved tillæg af nivolumab.



Figur XII – Gennemsnitlig ændring i EQ-5D VAS

10.2 Nyttевærdier (HSUV'er) anvendt i den sundhedsøkonomiske model

10.2.1 HSUV-beregning

NA

10.2.1.1 Mapping

NA

10.2.2 Beregning af disutility-værdier

NA

10.2.3 HSUV-resultater

NA



Tabel 23. Oversigt over nytteværdier (HSUV'er) [og disutility-værdier]

Resultater [95 % CI]	Instrument	Anvendt takst (værdi angivet)	Kommentarer
-------------------------	------------	--	-------------

10.3 Præsentation af nytteværdier (HSUV'er) målt i andre studier end dem, der danner grundlag for relativ effekt

10.3.1 Studiedesign

NA

10.3.2 Dataindsamling

NA

10.3.3 Resultater for helbredsrelateret livskvalitet

NA

10.3.4 Resultater for HSUV og disutility

NA

Tabel 24. Oversigt over nytteværdier (HSUV'er) [og disutility-værdier]

Resultater [95 % CI]	Instrument	Anvendt takst (værdi angivet)	Kommentarer
-------------------------	------------	--	-------------

Tabel 25. Oversigt over litteraturbaserede nytteværdier (HSUV'er)

Resultater [95 % CI]	Instrument	Anvendt takst (værdi angivet)	Kommentarer
-------------------------	------------	--	-------------



11. Ressourceforbrug og tilknyttede omkostninger

Idet sagen kører i Medicinrådets 14-ugers proces uden sundhedsøkonomisk vurdering, er dette afsnit ikke udfyldt.

11.1 Lægemiddelomkostninger - intervention og komparator

Tabel 26. Lægemiddelomkostninger anvendt i modellen

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	Apotekernes indkøbspris [DKK]
------------	--------	-------------------	-------------------------------

NA

11.2 Lægemiddelomkostninger - co-administration

11.3 Administrationsomkostninger

Tabel 27. Administrationsomkostninger anvendt i modellen

Administrationstype	Frekvens	Enhedsomkostning [DKK]	DRG-kode	Reference
---------------------	----------	------------------------	----------	-----------

NA

11.4 Omkostninger til sygdomshåndtering

Tabel 28. Omkostninger til sygdomshåndtering anvendt i modellen

Aktivitet	Frekvens	Enhedsomkostning [DKK]	DRG-kode	Reference
-----------	----------	------------------------	----------	-----------

NA



11.5 Omkostninger forbundet med håndtering af uønskede hændelser

Tabel 29. Omkostning forbundet med håndtering af uønskede hændelser

DRG-kode	Enhedsomkostning/DRG-takst
NA	

11.6 Efterfølgende behandlingsomkostninger

Tabel 30. Lægemiddelomkostninger ved efterfølgende behandlinger

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	Apotekernes indkøbspris [DKK]	Relativ dosisintensitet	Gennemsnitlig behandlingsvarighed
NA					

11.7 Patientomkostninger

Tabel 31. Patientomkostninger anvendt i modellen

Aktivitet	Tidsforbrug [minutter, timer, dage]
NA	

11.8 Andre omkostninger (f.eks. omkostninger til hjemmesygeplejersker, omkostninger til ambulans rehabilitering og palliativ pleje)

12. Resultater

12.1 Oversigt over base case

Idet sagen kører i Medicinrådets 14-ugers proces uden sundhedsøkonomisk vurdering, er dette afsnit ikke udfyldt.



Tabel 32. Oversigt over base case

Funktion	Beskrivelse
NA	

12.1.1 Base case-resultater

Tabel 33. Base case-resultater, diskonterede estimater

[Intervention]	[Komparator]	Forskel
NA		

12.2 Følsomhedsanalyser

12.2.1 Deterministiske følsomhedsanalyser

Tabel 34 Resultater af one-way følsomhedsanalyser

Ændring	Årsag/ baggrund/ kilde	Inkremen- telle omkostnin- ger (DKK)	Inkrementel effekt (QALY)	ICER (DKK/QALY)
NA				

12.2.2 Probabilistiske følsomhedsanalyser

NA

13. Budgetkonsekvensanalyse

Idet sagen kører i Medicinrådets 14-ugers proces uden sundhedsøkonomisk vurdering, er dette afsnit ikke udfyldt.

Tabel 35. Antal nye patienter, der forventes behandlet i løbet af den næste femårsperiode, hvis lægemidlet indføres (justeret for markedsandel)

År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
NA				



Budgetkonsekvens

Tabel 36. Forventet budgetkonsekvens ved at anbefale lægemidlet til indikationen

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
	NA				



14. Liste over eksperter

NA



15. Referencer

1. DLCG/DLCR. Dansk Lungecancer Register - Årsrapport 2022. 2023 29 Juni 2023.
2. Rudin CM, Brambilla E, Faivre-Finn C, Sage J. Small-cell lung cancer. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7(1):3.
3. Herbst RS, Morgensztern D, Boshoff C. The biology and management of non-small cell lung cancer. *Nature*. 2018;553(7689):446-54.
4. Kjems E. Årsager til lungekræft: Kræftens Bekæmpelse; 2022 [Available from: <https://www.cancer.dk/lungekraeft-lungecancer/fakta/aarsager/>].
5. Skoulidis F, Heymach JV. Co-occurring genomic alterations in non-small-cell lung cancer biology and therapy. *Nat Rev Cancer*. 2019;19(9):495-509.
6. Sun S, Schiller JH, Gazdar AF. Lung cancer in never smokers--a different disease. *Nat Rev Cancer*. 2007;7(10):778-90.
7. DLCG. Lungecancer - Visitation, Diagnose, Stadie: DLCG; 2022 [Available from: extension://elhekieabhbkmcefcobjddigjcaadp/https://www.lungecancer.dk/wp-content/uploads/2020/12/DLCG_visitation_diagn_stadie_AdmGodk141220.pdf].
8. DLCG/DLCR. Dansk Lunge Cancer Register - Årsrapport 2021. 2022.
9. Medicinrådet. Medicinrådets anbefaling vedr. nivolumab i kombination med kemoterapi til neoadjuverende behandling af ikke-småcellet lungekræft 2023 [Available from: <https://medicinraadet-classic.azureedge.net/media/okll5ota/medicin%C3%A5dets-anbefaling-vedr-nivolumab-i-komb-med-kemoterapi-til-neoadjuverende-behandling-af-nscls-vers-1-0x.pdf>].
10. DLCG. Lungecancer - Kirurgisk behandling 2023 [Available from: https://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/kliniske-retningslinjer-opdelt-pa-dmcg/lungecancer/dlcv_kir_bh_v.3.0_admgodk_14.12.2023.pdf].
11. DLCG. Kurativ behandling af lokal avanceret ikke-småcellet lungekræft 2022 [Available from: https://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/kliniske-retningslinjer-opdelt-pa-dmcg/lungecancer/dlcv_kurativ_beh_lokal_avan_ikke_v2.2_admgodk_221122.pdf].
12. DLCG. Adjuverende behandling af ikke-småcellet lungekræft 2022 [Available from: extension://elhekieabhbkmcefcobjddigjcaadp/https://www.lungecancer.dk/wp-content/uploads/2022/12/DLCG_Adj_beh_ikke_sma%CC%8Acellet_lungekr%C3%A6ft_v_2.2_AdmGodk_211122.pdf].
13. Medicinrådet. Medicinrådets anbefaling vedr. Atezolizumab til adjuverende behandling af ikke-småcellet lungekræft 2023 [Available from: <https://medicinraadet.dk/media/emplgcu4/medicin%C3%A5dets-anbefaling-vedr-atezolizumab-til-adjuverende-behandling-af-nsclc-vers-1-0-x.pdf>].
14. Merck Sharp & Dohme Corp. asoMC, Inc. Protocol for: Wakelee H, Liberman M, Kato T, et al. Perioperative pembrolizumab for early-stage non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2022;387:491-503. DOI: 10.1056/NEJMoa2302983 2023 [Available from: https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa2302983/suppl_file/nejmoa2302983_protocol.pdf].
15. Lægemiddelstyrelsen. PRODUKTRESUMÉ for Cisplatin "Pfizer", koncentrat til infusionsvæske, opløsning 2023 [Available from: Cisplatin Pfizer, koncentrat til infusionsvæske, opløsning 1 mg-ml.doc (live.com)]
16. Lægemiddelstyrelsen. PRODUKTRESUMÉ for Gemcitabin "Accord", koncentrat til infusionsvæske, opløsning 2022 [Available from: Gemcitabin Accord, koncentrat til infusionsvæske, opløsning 100 mg-ml.docx (live.com)]
17. Lægemiddelstyrelsen. PRODUKTRESUMÉ for Pemetrexed "Stada", koncentrat til infusionsvæske, opløsning 2023 [Available from: Pemetrexed Stada, koncentrat til infusionsvæske, opløsning 25 mg-ml.docx (live.com)]



18. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, Senan S, Waller DA, Vansteenkiste J, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017;28(suppl_4):iv1-iv21.
19. Burdett S PJ, Tierney J, Tribodet H, Stewart L, Le Pechoux C, et al. . Adjuvant chemotherapy for resected early-stage non-small cell lung cancer. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2015;(3):Cd011430.
20. Lim E, Harris G, Patel A, Adachi I, Edmonds L, Song F. Preoperative versus postoperative chemotherapy in patients with resectable non-small cell lung cancer: systematic review and indirect comparison meta-analysis of randomized trials. *J Thorac Oncol*. 2009;4(11):1380-8.
21. Felip E, Rosell R, Maestre JA, Rodriguez-Paniagua JM, Moran T, Astudillo J, et al. Preoperative chemotherapy plus surgery versus surgery plus adjuvant chemotherapy versus surgery alone in early-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(19):3138-45.
22. DLCG. Lungecancer - Patologi 2023 [Available from: https://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/kliniske-retningslinjer-opdelt-pa-dmcg/lungecancer/dlcv_patologi_v2.2admogdk_080523.pdf].
23. Lægemedelstyrelsen. Produktresumé for Carboplatin 2024 [Available from: <https://produktresum.dk/AppBuilder/search?utf8=%E2%9C%93&id=&type=&q=carboplatin&button=search>].
24. Lægemedelstyrelsen. Produktresumé for Vinorelbin 2023 [Available from: <https://produktresum.dk/AppBuilder/search?utf8=%E2%9C%93&id=&type=&q=vinorelbin&button=search>].
25. Lægemedelstyrelsen. Produktresumé for Docetaxel 2024 [Available from: <https://produktresum.dk/AppBuilder/search?utf8=%E2%9C%93&id=&type=&q=docetaxel&button=search>].
26. Lægemedelstyrelsen. MEDICINPRISER.DK 2024 [Available from: <https://www.medicinpriser.dk/>].
27. Medicinrådet. Pembrolizumab (Keytruda) i kombination med kemoterapi 2023 [Available from: <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/p/pembrolizumab-keytruda-i-komb-med-kemoterapi-brystkraeft>].
28. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009;45(2):228-47.
29. Wakelee H, Liberman M, Kato T, Tsuboi M, Lee SH, Gao S, et al. Perioperative Pembrolizumab for Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2023;389(6):491-503.
30. (CHMP) CfMPfHU. CHMP extension of indication variation assessment report. European Medicines Agencies; 2023.
31. LLC MSD. Clinical Study Report, Pembrolizumab (MK-3475) Keynote-671 interim analysis 2 (DATA ON FILE - CONFIDENTIAL). 2023.
32. Forde PM, Spicer J, Lu S, Provencio M, Mitsudomi T, Awad MM, et al. Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2022;386(21):1973-85.
33. CHMP. Assessment report

OPDIVO

International non-proprietary name: nivolumab 2023 [Available from: CHMP. EMA EPAR (Assessment report) - EMEA/H/C/003985/II/0117. 2023;31(May).

34. Felip E. Nivolumab plus platinum

doublet chemotherapy versus



chemotherapy as neoadjuvant treatment for resectable

non small cell lung cancer: health related quality of life

outcomes from CheckMate 816. ESMO2022.

35. LLC. MSD. Systematic literature review and network meta-analysis of the efficacy and safety of neoadjuvant and perioperative treatments for patients with early-stage resectable non-small cell lung cancer. (CONFIDENTIAL) 2024.

36. Forde PM. Supplementary Appendix 2022 [Available from: https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa2202170/suppl_file/nejmoa2202170_appendix.pdf].

37. Zhou W, Christiani DC. East meets West: ethnic differences in epidemiology and clinical behaviors of lung cancer between East Asians and Caucasians. *Chin J Cancer*. 2011;30(5):287-92.

38. Attili I, Passaro A, Corvaja C, Trillo Aliaga P, Del Signore E, Spitaleri G, et al. Immune checkpoint inhibitors in EGFR-mutant non-small cell lung cancer: A systematic review. *Cancer Treat Rev*. 2023;119:102602.

39. Hirsch FR, McElhinny A, Stanforth D, Ranger-Moore J, Jansson M, Kulangara K, et al. PD-L1 Immunohistochemistry Assays for Lung Cancer: Results from Phase 1 of the Blueprint PD-L1 IHC Assay Comparison Project. *J Thorac Oncol*. 2017;12(2):208-22.

40. DLGG. FORSLAG OM NYT NATIONALT SCREENINGSPROGRAM. 2021.

41. Wakelee H LM, Kato T, et al. Supplement to: Wakelee H, Liberman M, Kato T, et al. Perioperative pembrolizumab for early-stage non-smallcell

lung cancer. *N Engl J Med*. DOI: 10.1056/NEJMoa2302983 2023 [Available from: https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa2302983/suppl_file/nejmoa2302983_appendix.pdf].

42. Pulla MP. Neoadjuvant nivolumab plus chemotherapy in the phase 3 CheckMate 816 study: 3-year results by tumor PD-L1 expression. ESMO 2023; Madrid, Spain2023.

43. Dias S, Welton NJ, Sutton AJ, Ades AE. NICE DSU Technical Support Document 2: A Generalised Linear Modelling Framework for Pairwise and Network Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. NICE Decision Support Unit Technical Support Documents. London2014.



Appendix A. Studiekarakteristika

Tabel 37. Vigtigste egenskaber for inkluderede studier

Studienavn: KEYNOTE-671		NCT-nummer: NCT03425643
Formål	Formålet med studiet var at undersøge, om et perioperativt regime, bestående af neoadjuverende pembrolizumab i kombination med kemoterapi, efterfulgt af operation og adjuverende pembrolizumab alene var mere effektivt end neoadjuverende kemoterapi efterfulgt af operation alene hos patienter med NSCLC i stadie II og III	
Publikationer – titel, forfatter, tidsskrift, år	<p>Wakelee H, Liberman M, Kato T, et al. Perioperative Pembrolizumab for Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer. <i>N Engl J Med</i> 2023 Aug 10;389(6):491-503.</p> <p>Fernando HC, Yang J, Ferraro G, Keller SM. Randomized, double-blind, phase 3 study evaluating neoadjuvant platinum-based chemotherapy with perioperative pembrolizumab or placebo in resectable stage IIB or IIIA NSCLC: KEYNOTE-671. Poster presented at: 2018 American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting; 2018 June 1–5; Chicago, IL.</p> <p>Tsuboi M, Luft A, Ursol G, Kato T, Levchenko E, Eigendorff E, et al. Perioperative pembrolizumab + platinum-based chemotherapy for resectable locally advanced non-small cell lung cancer: the phase 3 KEYNOTE-671 study. Poster presented at: European Society for Medical Oncology (ESMO) Virtual Congress 2020; 2020 Sep 19-21; [Online meeting].</p> <p>Liberman M, Wakelee H, Kato T, Tsuboi M, Lee SH, Gao S, et al. The randomized, doubleblind, phase 3 KEYNOTE-671 study of neoadjuvant pembrolizumab or placebo plus platinum-based chemotherapy followed by resection and adjuvant pembrolizumab or placebo for early-stage NSCLC [abstract]. Presented at: International Thoracic Surgical Oncology Summit (ITSOS); 2023 Sep 22–23; New York, NY.</p> <p>Spicer JD, Gao S, Liberman M, Kato T, Tsuboi M, Lee SH, et al. Overall survival in the KEYNOTE-671 study of perioperative pembrolizumab for early-stage non-small-cell lung cancer (NSCLC). Oral Presentation from European Society for Medical Oncology (ESMO) Congress 2023; 2023 Oct 20-24; Madrid, Spain.</p> <p>Wakelee H, Liberman M, Kato T, Tsuboi M, Lee SH, Gao S, et al. KEYNOTE-671: Randomized, Double-Blind, Phase 3 Study of Pembrolizumab or Placebo plus Platinum Based Chemotherapy Followed by Resection and Pembrolizumab or Placebo for Early-Stage NSCLC. Oral Presentation from American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting, 2023 June 2-6; Chicago, IL.</p> <p>Spicer JD, Liberman M, Wakelee H, et al. Impact of Surgical Factors on Event-Free Survival in the Randomized, Placebo-Controlled, Phase 3 KEYNOTE-671 Trial of Perioperative Pembrolizumab For Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer. Oral Presentation from The Society of Thoracic Surgeons (STS) Annual Meeting, 2024 January 27-29, San Antonio, Texas.</p>	



Studienavn: KEYNOTE-671

NCT-nummer:
NCT03425643

Spicer JD. The Changing World of Thoracic surgery and perioperative IO. Oral presentation from Canadian Lung Cancer Conference (CLCCO) 2024 February 8-9, Vancouver, Canada.

Studietype og -design KEYNOTE-671 er et internationalt, multicenter, randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret fase 3-studie. Inkluderede patienter blev randomiseret 1:1 vha. et interaktivt *response* system. Tildeling af behandling skete dobbelt-maskeret. Cross-over var ikke tilladt. Patienterne blev stratificeret efter sygdomsstadie (II vs III), PD-L1 TPS (<50% vs. ≥50%), histologi (planocellulær vs ikke-planocellulær) og geografisk region (Øst-Asien vs *other*).

Studiet er fortsat igangværende. Denne ansøgning baserer sig på resultater fra interimanalyserne 1 og 2 (IA1 og IA2).

Antal forsøgsdeltagere (N) N = 797

Primære inklusionskriterier *Have previously untreated and pathologically confirmed resectable Stage II, IIIA, or IIIB (N2) NSCLC.*

If male, must agree to use contraception or practice abstinence as well as refrain from donating sperm during the treatment period and for the time needed to eliminate each study intervention after the last dose of study intervention.

If female, may participate if not pregnant or breastfeeding, and at least one of the following conditions apply: 1) not a woman of childbearing potential (WOCBP); or 2) a WOCBP who agrees to follow contraceptive guidance during the treatment period and for the time needed to eliminate each study intervention after the last dose of study intervention and agrees not to donate eggs (ova, oocytes) to others or freeze/store for her own use for the purpose of reproduction during this period.

Have available formalin-fixed paraffin embedded (FFPE) tumor tissue sample blocks for submission. If blocks are not available, have unstained slides for submission for central programmed death-ligand 1 (PD-L1) testing.

Have an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status of 0 to 1 within 10 days of randomization.

Have adequate organ function.

Primære eksklusionskriterier *Has one of the following tumor locations/types:1) NSCLC involving the superior sulcus; 2) Large cell neuro-endocrine cancer (LCNEC); or 3) Sarcomatoid tumor.*

Has a history of (non-infectious) pneumonitis /interstitial lung disease that required steroids or has current pneumonitis/interstitial lung disease that requires steroids.



Studienavn: KEYNOTE-671

NCT-nummer:
NCT03425643

Has an active infection requiring systemic therapy.

Has had an allogenic tissue/sold organ transplant.

Has a known severe hypersensitivity (\geq Grade 3) to pembrolizumab, its active substance and/or any of its excipients.

Has a known severe hypersensitivity (\geq Grade 3) to any of the study chemotherapy agents and/or to any of their excipients.

Has an active autoimmune disease that has required systemic treatment in past 2 years.

Has a known history of human immunodeficiency virus (HIV) infection.

Has a known history of Hepatitis B or Hepatitis C.

Has a known history of active tuberculosis.

Has a history or current evidence of any condition, therapy, or laboratory abnormality that might confound the results of the trial, interfere with the participant's participation for the full duration of the trial, or is not in the best interest of the participant to participate.

Has known psychiatric or substance abuse disorders that would interfere with cooperating with the requirements of the trial.

Has received prior therapy with an anti-PD-1, anti-PD-L1, or anti-PD-L2 agent or with an agent directed to another co-inhibitory T-cell receptor.

Has received prior systemic anti-cancer therapy including investigational agents for the current malignancy prior to randomization/allocation.

Has received prior radiotherapy within 2 weeks of start of trial treatment.

Has received a live vaccine within 30 days prior to the first dose of trial drug.

Is currently participating in or has participated in a trial of an investigational agent or has used an investigational device within 4 weeks prior to the first dose of trial treatment.

Has a diagnosis of immunodeficiency or is receiving either systemic steroid therapy or any other form of immunosuppressive therapy within 7 days prior the first dose of trial drug.

Has a known additional malignancy that is progressing or requires active treatment within the past 5 years.

Intervention

Neoadjuverende fase (4 serier)

Pembrolizumab

200 mg iv på dag 1 af hver 3-ugers serie

+

Kemoterapi



Studienavn: KEYNOTE-671

NCT-nummer:
NCT03425643

Cisplatin 75 mg/m² iv på dag 1 + gemcitabin 1000 mg/m² iv på dag 1 og dag 8 af hver 3-ugers serie

eller

Cisplatin 75 mg/m² iv på dag 1 + pemetrexed 500 mg/m² iv på dag 1 af hver 3-ugers serie

Adjuverende fase (optil 13 serier):

Pembrolizumab

200 mg iv på dag 1 af hver 3-ugers serie

N = 397

Komparator(er)

Neoadjuverende fase (4 serier):

Placebo

Saltvand iv på dag 1 af hver 3-ugers serie

+

Kemoterapi

Cisplatin 75 mg/m² iv på dag 1 + gemcitabin 1000 mg/m² iv på dag 1 og dag 8 af hver 3-ugers serie

eller

Cisplatin 75 mg/m² iv på dag 1 + pemetrexed 500 mg/m² iv på dag 1 af hver 3-ugers serie

Adjuverende fase (optil 13 serier):

Placebo

Saltvand iv på dag 1 af hver 3-ugers serie

N = 400

Opfølgningstid

Den mediane opfølgningstid var ved IA1 21,4 mdr. (range 0,4- 50,6).

Ved IA2 var den mediane opfølgningstid 29,8 mdr. (range 0,4-62,0).

Bruges studiet i den sundhedsøkonomiske model?

Sagen kører i Medicinrådet 14-ugers proces, hvorfor der ikke er indsendt en sundhedsøkonomisk analyse.

Primære, sekundære og eksploratoriske endepunkter

Endepunkter inkluderet i denne ansøgning:

Hændelsesfri overlevelse (EFS) per RECIST 1.1 og samlet overlevelse (OS) udgjorde de primære effektmål i studiet og er inkluderet i ansøgningen.

Andel deltagere med patologisk komplet respons (pCR), antal deltagere med uønskede hændelser (AEs), antal deltagere, som ophørte behandling pga. uønskede hændelser samt ændring i helbredsrelateret livskvalitet målt ved brug af skalaen EORTC-QLQ-C30 var sekundære effektmål og er alle inkluderet i ansøgningen.

Andre endepunkter:

Andel deltagere med *Major Pathological Response* (mPR), antal deltagere med perioperative komplikationer, ændring i helbredsrelateret livskvalitet målt ved den generiske skala EQ-5D-5L og ved den



Studienavn: KEYNOTE-671

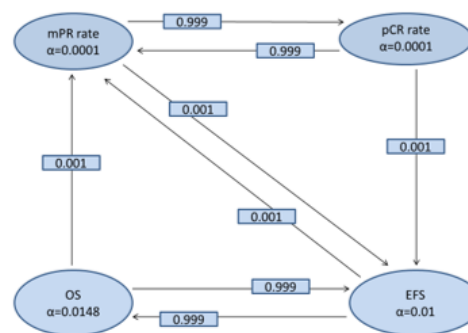
NCT-nummer:
NCT03425643

sygdomsspecifikke tillægsskala EORTC-QLQ-LC13 blev også indsamlet, men indgår ikke i ansøgningen.

Analysemetode

Efficacy analyses were based on the intent-to-treat (ITT) population, which included all randomized participants. The hypotheses were evaluated by comparing the pembrolizumab arm to the placebo arm with respect to EFS and OS using a stratified log-rank test, and with respect to mPR and pCR rates using the stratified Miettinen and Nurminen method. For EFS and OS, hazard ratios (HRs) and corresponding 95% confidence intervals (CIs) were estimated using a stratified Cox regression model. Event rates overtime were estimated within each treatment arm using the Kaplan-Meier (KM) method. The treatment difference and its 95% CI for mPR rate and pCR rate were estimated using the stratified Miettinen and Nurminen method with strata weighting by sample size.

Figure 2: type I error reallocation strategy (according to Protocol Amendment No. 10)



Patient-reported outcome (PRO) analyses were based on the PRO full analysis set (FAS) population, which included all randomized participants who had at least 1 PRO assessment available and had received at least 1 study treatment. Safety analyses were based on the all-participants-as-treated (APaT) population, which included all randomized participants who received at least 1 dose of study intervention. For the analysis of perioperative complications (safety observation following surgery), the all participants receiving surgery (APrS) population was used, which included all randomized participants who received at least 1 dose of neoadjuvant study intervention and underwent on-study surgery.

Undergruppeanalyser

Andre relevante
oplysninger



Studienavn: Checkmate 816

NCT-nummer:
NCT02998528

Formål Formålet med studiet, jf. den endelige studieprotokol, var at undersøge, om neoadjuverende nivolumab i kombination med kemoterapi sammenlignet med neoadjuverende kemoterapi alene hos patienter med NSCLC i stadie IB til IIIA (AJCC TNM version 7)

Publikationer – titel, forfatter, tidsskrift, år Forde + supplement
EPAR

Studietype og -design Randomiseret, multicenter, open-lapel, fase III-forsøg. Den endelige studieprotokol var designet til at undersøge effekt og sikkerhed af neoadjuverende behandling med nivolumab kombineret med kemoterapi sammenlignet med neoadjuverende kemoterapi alene. Studiet inkluderede patienter med NSCLC i stadie IB-IIIa uanset PD-L1 status, der var vurderet resektable.

Antal forsøgsdeltagere (N) 358 (patienter indgået i slut-protokollen med de 2 tilbageblivende arme. Refereret som arm B og C i interventions/komparator-afsnittet nedenfor)

Primære Inklusionskriterier

Inclusion criteria

1. Signed written informed consent.
2. Males and females ≥ 18 or age of majority.
3. Eastern Cooperative Group (ECOG) Performance Status: 0-1
4. Participants with histologically confirmed Stage IB (≥ 4 cm), II, IIIA (N2) NSCLC (per the 7th International Association for the Study of Lung Cancer) with disease that is considered resectable.
5. Measurable disease according to RECIST version 1.1
6. Participants must have a tumour tissue sample available for PD-L1 IHC testing performed by a third-party analyzing lab during the screening period.
7. Absence of major associated pathologies that increase the surgery risk to an unacceptable level and pulmonary function capacity (eg, FVC, FEV1, TLC, FRC, and DLco) capable of tolerating the proposed lung resection according to the surgeon.
8. All suspicious mediastinal lymph nodes including those that are pathologically enlarged or FDG avid on PET/CT require further sampling for pathological confirmation if accessible by mediastinoscopy, thoracoscopy, or EBUS.
9. Screening laboratory values must meet the following criteria (using CTCAE v4):
 - a. WBC $< 2000/\mu\text{L}$
 - b. Neutrophils $< 1500/\mu\text{L}$
 - c. Platelets $< 100 \times 10^3/\mu\text{L}$
 - d. Haemoglobin < 9 g/dL
 - e. Serum creatinine $> 1.5 \times \text{ULN}$ or calculated creatinine clearance (CrCl) < 50 mL/min (Cockcroft-Gault)
 - f. AST $> 3 \times \text{ULN}$
 - g. ALT $> 3 \times \text{ULN}$
 - h. Total bilirubin $> 1.5 \times \text{ULN}$ (except participants with Gilbert Syndrome who must have a total bilirubin level of $< 3.0 \times \text{ULN}$)



Studienavn: Checkmate 816

NCT-nummer:
NCT02998528

Primære Eksklusionskriterier

Exclusion criteria

1. Presence of locally advanced unresectable (regardless of stage) or metastatic disease (stage IV).
2. Participants with known EGFR mutations or ALK translocation.
3. Participants with brain metastases are excluded from this study, and all participants with stage II or higher disease and those with suspicion of brain metastases should have MRI or CT of the brain with pre- and post-contrast within 28 days prior to randomization.
4. Participants with Grade ≥ 2 peripheral neuropathy.
5. Participants with an active, known or suspected autoimmune disease. Participants with type I diabetes mellitus, hypothyroidism only requiring hormone replacement, skin disorders (such as vitiligo, psoriasis, or alopecia) not requiring systemic treatment, or conditions not expected to recur in the absence of an external trigger are permitted to enrol.
6. Participants with a condition requiring systemic treatment with either corticosteroids (>10 mg daily prednisone equivalent) or other immunosuppressive medications within 14 days of randomization. Inhaled or topical steroids, and adrenal replacement steroid doses >10 mg daily prednisone equivalent, are permitted in the absence of active autoimmune disease.
7. HIV positive
8. Participants with large-cell neuroendocrine carcinoma tumour histology (from Revised Protocol 03)
9. Prior administration of chemotherapy or any other cancer therapy for early stage NSCLC. Prior therapy with an anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PDL-2, or anti-CTLA-4 antibody or any other antibody targeting T cell co-regulatory pathways.
10. Participants with active hepatitis B (positive hepatitis B surface antigen [HBsAg] or hepatitis C virus (HCV) [positive HCV RNA]).
11. Prior malignancy active within the previous 3 years except for locally curable cancers that have been apparently cured, such as basal or squamous cell skin cancer, superficial bladder cancer, or carcinoma in situ of the prostate, cervix, or breast.
12. Participants with serious or uncontrolled medical disorders.

Intervention

Nivo+Chemo Arm (Arm C)

- Nivolumab 360 mg IV Q3W for up to 3 cycles
- Chemotherapy: investigator choice of platinum-based doublet chemotherapy IV
 - Cisplatin (75 mg/m² on Day 1 of a 3 week cycle for up to 3 cycles) and one of the following:
 - Gemcitabine (1000 mg/m² or 1250 mg/m² [per local prescribing information] on Days 1 and 8 of a 3 week cycle for up to 3 cycles) (squamous histology)
 - Pemetrexed (500 mg/m² on Day 1 of a 3-week cycle for up to 3 cycles) (non-squamous histology)
 - Carboplatin (AUC 5-6 on Day 1 of a 3-week cycle for up to 3 cycles) and the following:
 - Paclitaxel (175 or 200 mg/m² on Day 1 of a 3 week cycle for up to 3 cycles) (any histology)



Studienavn: Checkmate 816

NCT-nummer:
NCT02998528

Komparator(er)

Chemo Arm (Arm B)

Investigator choice of platinum-based doublet chemotherapy IV:

- Cisplatin (75 mg/m² on Day 1 of a 3 week cycle for up to 3 cycles) and one of the following:
 - Gemcitabine (1000 mg/m² or 1250 mg/m² [per local prescribing information] on Days 1 and 8 of a 3-week cycle for up to 3 cycles) (squamous histology)
 - Pemetrexed (500 mg/m² on Day 1 of a 3-week cycle for up to 3 cycles) (non-squamous histology)
 - Vinorelbine (25 mg/m² or 30 mg/m² [per local prescribing information] on Days 1 and 8 of a 3-week cycle for up to 3 cycles)
 - Docetaxel (60 mg/m² or 75 mg/m² [per local prescribing information] on Day 1 of a 3 week cycle for up to 3 cycles)
- Carboplatin (AUC 5-6 on Day 1 of a 3-week cycle for up to 3 cycles) and the following:
 - Paclitaxel (175 or 200 mg/m² on Day 1 of a 3 week cycle for up to 3 cycles)

For subjects unable to tolerate cisplatin, the reasons were documented. If the investigator desired to use a carboplatin containing regimen, the investigator was to obtain approval from the Medical Monitor prior to utilization, except for opting for carboplatin plus paclitaxel.

Two of the chemotherapy options, which were allowed for Arm B (cisplatin+docetaxel and cisplatin+vinorelbine) were not allowed for Arm C. This was because, at the time Arm C was added to the protocol, safety data were not available for nivolumab in combination with those chemotherapy backbones. The remaining chemotherapy options were the same for Arms B and C.

Where multiple doses are noted for docetaxel, gemcitabine, and vinorelbine, the investigator was to use the locally approved/recommended dose, due to regional differences, mostly in Asia.

Opfølgningstid

I denne ansøgning er medtaget EFS og OS data fra studiets interim-analyse 2, som med et *database lock*-tidspunkt d. 14. okt. 2022, havde en minimum follow-up på 32,9 mdr. og en median follow-up tid på 41,4 mdr.

pCR resultaterne er fra *database lock*-tidspunktet 16. sep. 2020.

Bruges studiet i den sundhedsøkonomiske model?

NA

Primære, sekundære og eksplorative endepunkter

Primære:

- **EFS (by BICR):** for the primary analyses, EFS was defined as the length of time from randomization to any of the following events: a) any progression of disease precluding surgery, b) progression or recurrence of disease (based on BICR assessment per RECIST 1.1) after surgery, or c) death due to any cause. Subjects who did not undergo surgery for reasons other than progression were considered to have an event at RECIST 1.1 (based on BICR) progression or death. The primary definition accounts for subsequent therapy by censoring at the last evaluable tumour assessment on or prior to the date of subsequent therapy (outside of the protocol specified adjuvant therapy). The secondary definition (EFS2) does not incorporate censoring due to subsequent therapy.
- **pCR (by BIPR):** in the primary analysis, the pCR rate was defined as the number of randomized subjects with an absence of residual tumor in lung resected tissue and lymph nodes as evaluated by BIPR, divided by the number of randomized subjects for each treatment arm. Randomized subjects who were no longer eligible for surgery, who received alternative anticancer therapy before surgery, who discontinued the study (eg, withdraw consent) before surgery, or who otherwise did not have an evaluable BIPR result available were all counted as non-responders.

Sekundære:



Studienavn: Checkmate 816

NCT-nummer:
NCT02998528

- **OS:** was defined as the time between the date of randomization and the date of death due to any cause. OS was censored on the last date a subject was known to be alive.
- **Time to Death or Distant Metastasis (TDDM):** was defined as the time between the date of randomization and the first date of distant metastasis or the date of death in the absence of distant metastasis. A distant metastasis was defined as any new lesion outside of the thorax using BICR and RECIST 1.1 criteria. Subjects who had not developed distant metastasis or died at the time of the analysis were censored on the date of their last evaluable tumour assessment.
- **Major Pathologic Response (MPR) (by BIPR):** was defined as the number of randomized subjects with $\leq 10\%$ residual tumour in lung and lymph nodes (per BIPR), divided by the number of randomized subjects for each treatment arm. Viable tumours in situ carcinoma were not included in the MPR calculation.

Eksplorative:

- **EFS on next line therapy (EFS2):** was defined as the time from randomization to objectively documented progression, per investigator assessment, after the next line of therapy or to death from any cause, whichever occurred first. Subjects without documented progression on the next line who started a second next line of subsequent therapy were considered to have an event at the start of second next line of therapy. Subjects who were alive and without progression after the next line of therapy were censored at last known alive date.

Analysemetode

Table 20: Power calculations for EFS and OS

	EFS Arm C vs Arm B	OS Arm C vs Arm B
Accrual	Actual accrual 25 months	Actual accrual 25 months
Power	82%	82%
Two-sided alpha	0.05	0.05
Hypothesized Median Control vs exp (months)	28 vs 52* Piecewise exponential model	54 vs 83 Exponential model
Hypothesized Hazard ratio	0.65	0.65
Sample size for concurrent comparison	358	358
First interim analysis for EFS (EFS IA1) and OS (OS IA1)	148 events Alpha boundary: 0.024	Triggered by EFS IA1 approx. 101 events Alpha boundary: 0.005
Second interim analysis for EFS (EFS IA2) and OS (OS IA2)	167 events or at maximum 1 year after EFS IA1 Alpha boundary: 0.030	<ul style="list-style-type: none"> • If EFS IA1 not significant: triggered by EFS IA2. • Else at 128 OS events or at maximum 1 year after OS IA1 Alpha boundary (for 128 events): 0.013
Final EFS (EFS FA) and third OS (OS IA3) interim analysis	185 events or at maximum 4 years after last subject's randomization Alpha boundary: 0.038	<ul style="list-style-type: none"> • If EFS IA2 not significant: triggered by EFS FA. • Else at 161 OS events or at maximum 4 years after last subject's randomization Alpha boundary (for 161 events): 0.028
Final OS analysis (OS FA)	-	185 events Or at maximum 5 years after last patient's randomization Alpha boundary: 0.039

* Estimated from the piecewise model described in Section 5.2

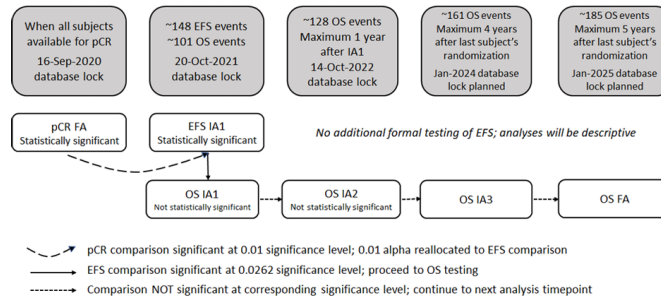


Studienavn: Checkmate 816

NCT-nummer:
NCT02998528

Following the analyses schedule displayed on figure 2, the OS IA2 was performed with a DBL of 14-Oct-2022, leaving the pending planned analyses as follows (figure 16):

Figure 16: Schematic Representation of Planned Analyses Schedule (Primary CSR Addendum 01)



EFS and OS tested using each their own O'Brien-Fleming alpha spending function

Efficacy analyses

Overstående oversigt beskriver den anvendte analysemetode i CM 816 inklusive en skematisk beskrivelse af analyse-skemaet med OS IA2 opdatering (33)

Undergruppeanalyser EFS ved pCR/MPR og biomarkøranalyse (*herunder tumor mutational burden*)

Andre relevante oplysninger



Appendix B. Resultater vedr. effekt pr. studie

Resultater pr. studie

Tabel 38. Resultater pr. studie

Resultater af KEYNOTE-671 (NCT03425643)											
ITT		Estimeret absolut forskel i effekt					Estimeret relativ forskel i effekt			Beskrivelse af metoder anvendt til estimering	Referencer
Effektmål	Studiearm	N	Resultat (CI)	Forskel	95 % CI	P-værdi	Forskel	95 % CI	P-værdi		
Median hændelsesfri overlevelse (EFS) (IA2)	Pembro+SOC	397	47,2 måneder (95% CI: 32,9; NR)	28,9 måneder	NA	NA	HR: 0,59	0,48; 0,72	NA	Median EFS er udregnet via <i>product-limit</i> (Kaplan-Meier) metoden for censoreret data. HR er baseret på Cox regressions model med behandling som covariant stratificeret ved stadie, histolog og region. P-værdi (ensidet) er baseret på <i>log-rank</i> test stratificeret ved stadie, histologi og region	EPAR
	SOC	400	18,3 måneder (95% CI: 14,8; 22,1)								
EFS-rate (%) (12 mdr)	Pembro+SOC	397	73,8 (69,1; 77,9)	13,0 %-point	NA	NA	NA	NA	NA		EPAR
	SOC	400	60,8 (55,8; 65,5)								
EFS-rate (%) (24 mdr)	Pembro+SOC	397	61,5 (56,4; 66,2)	20,1 %-point	NA	NA	NA	NA	NA		EPAR
	SOC	400	41,4 (36,3; 46,4)								



Resultater af KEYNOTE-671 (NCT03425643)

ITT	Estimeret absolut forskel i effekt						Estimeret relativ forskel i effekt			Beskrivelse af metoder anvendt til estimering	Referencer
	Effektmål	Studiearm	N	Resultat (CI)	Forskel	95 % CI	P-værdi	Forskel	95 % CI		
EFS-rate (%) (36 mdr)	Pembro+SOC	397	54,3 (48,8; 59,4)	18,9 %-point	NA	NA	NA	NA	NA	NA	EPAR
	SOC	400	35,4 (30,3; 40,6)								
EFS-rate (%) (48 mdr)	Pembro+SOC	397	48,4 (41,8; 54,7)	22,2 %-point	NA	NA	NA	NA	NA	NA	EPAR
	SOC	400	26,2 (20,0; 32,9)								
Median samlet overlevelse (OS) (IA2)	Pembro+SOC	397	NR (NR; NR) måneder	NA	NA	NA	HR. 0,72	0,56; 0,93	0,00517	Median OS er udregnet via <i>product-limit</i> (Kaplan-Meier) metoden for censoreret data. HR er baseret på Cox regressions model med behandling som covariant stratificeret ved stadie, histolog og region. P-værdi (ensidet) er baseret på <i>log-rank</i> test stratificeret ved stadie, histologi og region	EPAR
	SOC	400	52,4 (45,7; NR) måneder								
OS-rate (%) (12 mdr)	Pembro+SOC	397	87,6 (84,0; 90,5)	-0,1 %-point	NA	NA	NA	NA	NA	NA	EPAR
	SOC	400	87,7 (84,0; 90,5)								
	Pembro+SOC	397	79,0 (74,6; 82,7)		NA	NA	NA	NA	NA	NA	EPAR



Resultater af KEYNOTE-671 (NCT03425643)

ITT	Estimeret absolut forskel i effekt						Estimeret relativ forskel i effekt			Beskrivelse af metoder anvendt til estimering	Referencer
	Effektmål	Studiearm	N	Resultat (CI)	Forskel	95 % CI	P-værdi	Forskel	95 % CI		
OS-rate (%) (24 mdr)	SOC	400	74,7 (70,1; 78,7)	4,3 %-point							
OS-rate (%) (36 mdr)	Pembro+SOC	397	71,3 (66,2; 75,8)	7,3 %-point	NA	NA	NA	NA	NA		EPAR
	SOC	400	64,0 (58,5; 68,9)								
OS-rate (%) (48 mdr)	Pembro+SOC	397	67,1 (61,1; 72,3)	15,6 %-point	NA	NA	NA	NA	NA		EPA
	SOC	400	51,5 (43,9; 58,6)								
pCR-rate (%) (IA1)	Pembro+SOC	397	18,1 %	14,2 %-point	10,1; 18,7	<0,00001	NA	NA	NA	Stratificeret Miettinen og Nurminen metode med <i>sample size</i> vægte	EPAR
	SOC	400	4,0 %								
EFS-rate i pCR-populationen (%) (IA1)	Pembro+SOC	72	NR	NA	NA	NA	HR 0,33	0,09; 1,22	NA	Analyserne er alene deskriptive	Wakelee
	SOC	16	NR								
	Pembro+SOC	325	NR	NA	NA	NA	HR 0,69	0,55; 0,85	NA	Analyserne er alene deskriptive	Wakelee



Resultater af KEYNOTE-671 (NCT03425643)

ITT		Estimeret absolut forskel i effekt					Estimeret relativ forskel i effekt			Beskrivelse af metoder anvendt til estimering	Referencer
Effekt mål	Studiearm	N	Resultat (CI)	Forskel	95 % CI	P-værdi	Forskel	95 % CI	P-værdi		
EFS-rate i non-pCR-populationen (%) (IA1)	SOC	384	NR								
EORTC QLQ-C30 (mean (SD)) (baseline) (IA1)	Pembro+SOC	388	73,48 (19,14)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	PRO-analyserne er baseret på en <i>constrained longitudinal data analysis</i> (cLDA) model med PRO-scoren som responsvariabel, behandling, tid, <i>treatment by time</i> og stratifikations-parametrene som covariater.	EPAR
	SOC	491	72,78 (19,81)								
EORTC QLQ-C30 (mean (SD)) (neoadj uge 11) (IA1)	Pembro+SOC	344	64,10 (22,44)	NA	NA	NA	Forskel vs baseline: 1,37	-1,69; -4,44	p=0,3794		EPAR
	SOC	354	62,23 (20,79)								



Resultater af KEYNOTE-671 (NCT03425643)

ITT		Estimeret absolut forskel i effekt					Estimeret relativ forskel i effekt			Beskrivelse af metoder anvendt til estimering	Referencer
Effektmål	Studiearm	N	Resultat (CI)	Forskel	95 % CI	P-værdi	Forskel	95 % CI	P-værdi		
EORTC QLQ-C30 (mean (SD)) (adj uge 10) (IA1)	Pembro+SOC	271	72,78 (19,81)	NA	NA	NA	Forskel vs baseline: 2,31	-0,52; 5,13	p=0,1092	EPAR	
	SOC	247	70,28 (17,53)								



Resultater af KEYNOTE-671 (NCT03425643)

TPS 1-49%		Estimeret absolut forskel i effekt					Estimeret relativ forskel i effekt			Beskrivelse af metoder anvendt til estimering	Referencer
Effekt mål	Studiearm	N	Resultat (CI)	Forskel	95 % CI	P-værdi	Forskel	95 % CI	P-værdi		
Median hændelsesfri overlevelse (EFS) (IA2)	Pembro+SOC	127	51,1 måneder (95% CI: 26,5; NR)	36,1 måneder	NA	NA	HR: 0,52	0,36; 0,73	NA	Som ovenfor	EPAR
	SOC	115	15,0 måneder (95% CI: 11,1; 22,9)								
Median samlet overlevelse (OS) (IA2)	Pembro+SOC	127	NR (NR; NR)	NA	NA	NA	HR. 0,69	0,44; 1,07	NA	Som ovenfor	EPAR
	SOC	115	47,6 måneder (95% CI: 41,4; NR)								



Resultater af KEYNOTE-671 (NCT03425643)

TPS ≥ 50%		Estimeret absolut forskel i effekt					Estimeret relativ forskel i effekt			Beskrivelse af metoder anvendt til estimering	Referencer
Effekt mål	Studiearm	N	Resultat (CI)	Forskel	95 % CI	P-værdi	Forskel	95 % CI	P-værdi		
Median hændelsesfri overlevelse (EFS) (IA2)	Pembro+SOC	132	NR (95% CI: 47,2; NR)	NR	NA	NA	HR: 0,48	0,33; 0,71	NA	Som ovenfor	EPAR
	SOC	134	26,3 måneder (95% CI: 14,6; NR)								
Median samlet overlevelse (OS) (IA2)	Pembro+SOC	397	NR (NR; NR)	NA	NA	NA	HR. 0,55	0,33; 0,92	NA	Som ovenfor	EPAR
	SOC	400	NR (NR; NR)								



Resultater af CheckMate 816 (NCT02998528)

ITT		Estimeret absolut forskel i effekt					Estimeret relativ forskel i effekt			Beskrivelse af metoder anvendt til estimering	Referencer
Effekt mål	Studiearm	N	Resultat (CI)	Forskel	95 % CI	P-værdi	Forskel	95 % CI	P-værdi		
Median hændel- sesfri over- levelse (EFS) (IA2)	Nivo+SOC	179	NR	NA	NA	NA	HR: 0,38	0,49; 0,93	NA	EFS blev sammenlignet mellem behandlingsarmene vha en log-rank test stratificeret på stratifikationsfaktorerne vha interaktiv responsteknologi (PD-L1 [<1% vs. ≥1%], stadie [IBII vs. IIIA], og køn [mand vs. kvinde]). Overlevelseskurver og rater blev estimeret vha Kaplan–Meier metoden. Hazard ratioer og konfidensintervaller (CIs) blev estimeret ved en stratificeret Cox <i>proportional-hazards</i> model, med behandlingsarm som eneste covariat.	EPAR
	SOC	179	21,06 måneder								
Median samlet over- levelse (OS) (IA2)	Nivo+SOC	179	NR	NA	NA	NA	HR 0,62	99,34% CI 0,36; 1,05	0,0124	OS blev sammenlignet mellem behandlingsarmene vha en log-rank test stratificeret på stratifikationsfaktorerne vha interaktiv responsteknologi (PD-L1 [<1% vs. ≥1%], stadie [IBII vs. IIIA], og køn [mand vs. kvinde]). Overlevelseskurver og rater blev estimeret vha Kaplan–Meier	EPAR
	SOC	179	NR								



Resultater af CheckMate 816 (NCT02998528)

ITT		Estimeret absolut forskel i effekt					Estimeret relativ forskel i effekt			Beskrivelse af metoder anvendt til estimering	Referencer
Effekt mål	Studiearm	N	Resultat (CI)	Forskel	95 % CI	P-værdi	Forskel	95 % CI	P-værdi		
pCR-rate (%) (IA1)	Nivo+SOC	179	24,0 %	21,6 %-point	15,1; 28,2	NA	NA	NA	NA	metoden. Hazard ratioer og konfidensintervaller (CIs) blev estimeret ved en stratificeret Cox <i>proportional-hazards</i> model, med behandlingsarm som eneste covariat	EPAR
	SOC	179	2,2 %								
EFS-rate i popula-	Nivo+SOC		NR	NA	NA	NA	NA	NA	NA	Analyserne er alene deskriptive	EPAR
	SOC		NR								



Resultater af CheckMate 816 (NCT02998528)

ITT		Estimeret absolut forskel i effekt				Estimeret relativ forskel i effekt			Beskrivelse af metoder anvendt til estimering	Referencer	
Effekt mål	Studiearm	N	Resultat (CI)	Forskel	95 % CI	P-værdi	Forskel	95 % CI	P-værdi		
EFS-rate i non-pCR-populationen (%) (IA1)	Nivo+SOC		26,55 måneder	NA	NA	NA	HR 0,84	0,61; 1,17	NA	Analyserne er alene deskriptive	EPAR
	SOC		18,40 måneder								
EQ-5D VAS	Nivo+SOC	142	NA	NA	NA	NA	Least squares means 0,8	-1,5; 3,0	NA	The MMRM (mixed model repeated effects model) included the change from baseline PRO score as the dependent variable. The baseline PRO score and IRT stratification factors (PD-L1 level [$\geq 1\%$ versus $< 1\%$], disease stage [IB/II versus IIIA], and sex [male versus female]) were included as covariates. The mixed model contains neoadjuvant treatment group, study visit (as a categorical variable), the relevant subgroup as fixed effects, the interaction	Felip et al
	SOC	127	NA								



Resultater af CheckMate 816 (NCT02998528)

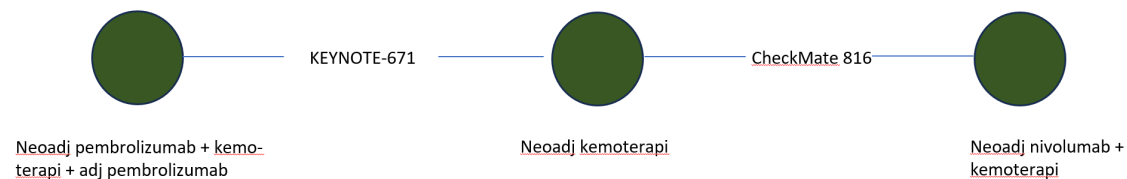
ITT		Estimeret absolut forskel i effekt					Estimeret relativ forskel i effekt			Beskrivelse af metoder anvendt til estimering	Referencer
Effektmål	Studiearm	N	Resultat (CI)	Forskel	95 % CI	P-værdi	Forskel	95 % CI	P-værdi		
										between neoadjuvant treatment group and subgroup, and the interaction between neoadjuvant treatment group and study visit. Study visit is fitted as a repeated effect (repeated by patient).	



Appendix C. Komparativ analyse af effekt

For den komparative analyse af pembrolizumab + SOC vs SOC, henviser vi til beskrivelsen af KEYNOTE-671 i afsnit 6.1.1, til Appendix B og til Tabel 11.

Herunder følger en nærmere beskrivelse af netværksmetaanalysen og i Tabel 39 er resultaterne præsenteret. Som beskrevet i Afsnit 7 er netværksmetaanalysen foretaget ud fra følgende netværk, med neoadjuverende kemoterapi som fælles komparator.



Network meta-analysis





Tabel 39. Komparativ analyse af studier, der sammenligner neoadj pembro+kemoterapi og adj pembro med neoadj nivo+kemoterapi for patienter med PD-L1 TPS \geq 1%

Effekt mål	Studier inkluderet i analysen	Absolut forskel i effekt			Relativ forskel i effekt			Metode anvendt til kvantitativ syntese	Er resultat anvendt i den sundheds-økonomiske analyse?
		Forskel	CI	P-værdi	Forskel	CI	P-værdi		
Samlet overlevelse (OS)	KEYNOTE-671 CheckMate 816	NA	NA	NA	■	■	■	Se beskrivelse ovenfor	Nej
Hændelsesfri overlevelse (EFS)	KEYNOTE-671 CheckMate 816	NA	NA	NA	■	■	■	Se beskrivelse ovenfor	Nej



Appendix D. Ekstrapolering

Idet sagen kører i Medicinrådets 14-ugers proces uden sundhedsøkonomisk vurdering, er dette appendix ikke udfyldt.

D.1 Ekstrapolering af [effektmål 1]

D.1.1 Datainput

D.1.2 Model

D.1.3 Proportionale hazarder

D.1.4 Vurdering af statistisk fit (AIC og BIC)

D.1.5 Vurdering af visuel fit

D.1.6 Vurdering af hazard-funktioner

D.1.7 Validering og diskussion af ekstrapolerede kurver

D.1.8 Justering af baggrunds dødelighed

D.1.9 Justering for behandlingsskift/overkrydsning

D.1.10 Aftagende effekt

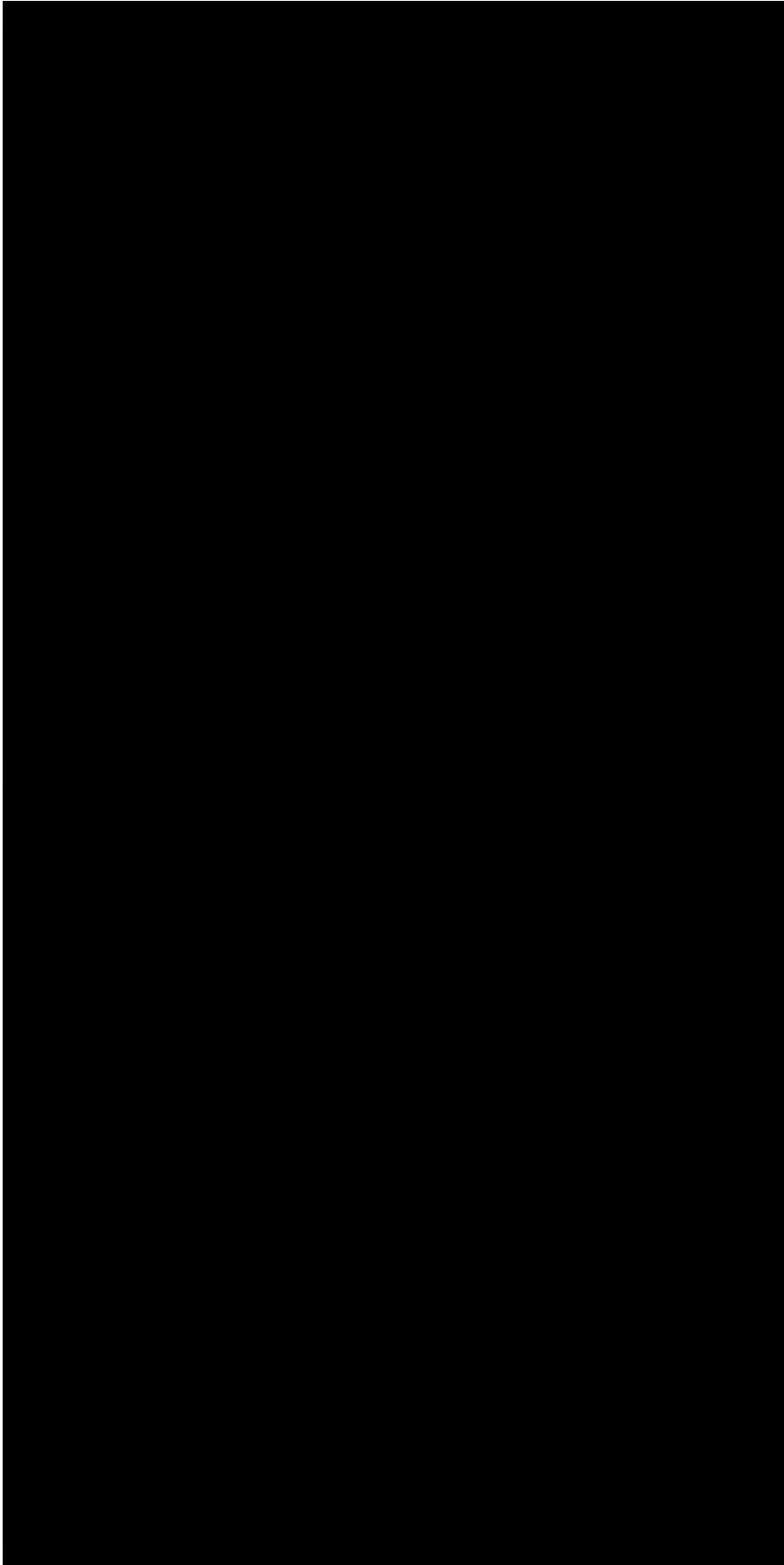
D.1.11 Kureringspunkt

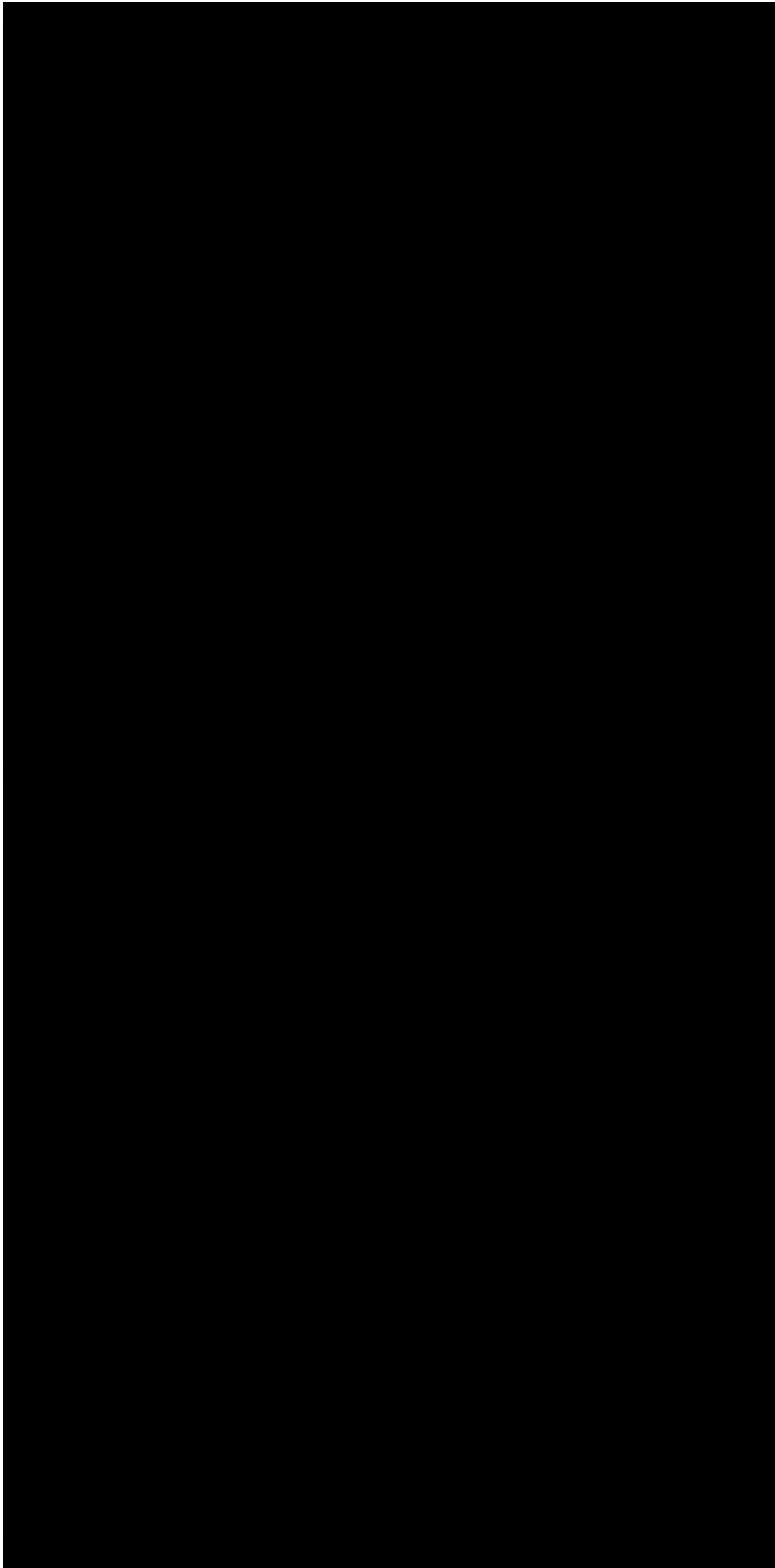
D.2 Ekstrapolering af [effektmål 2]

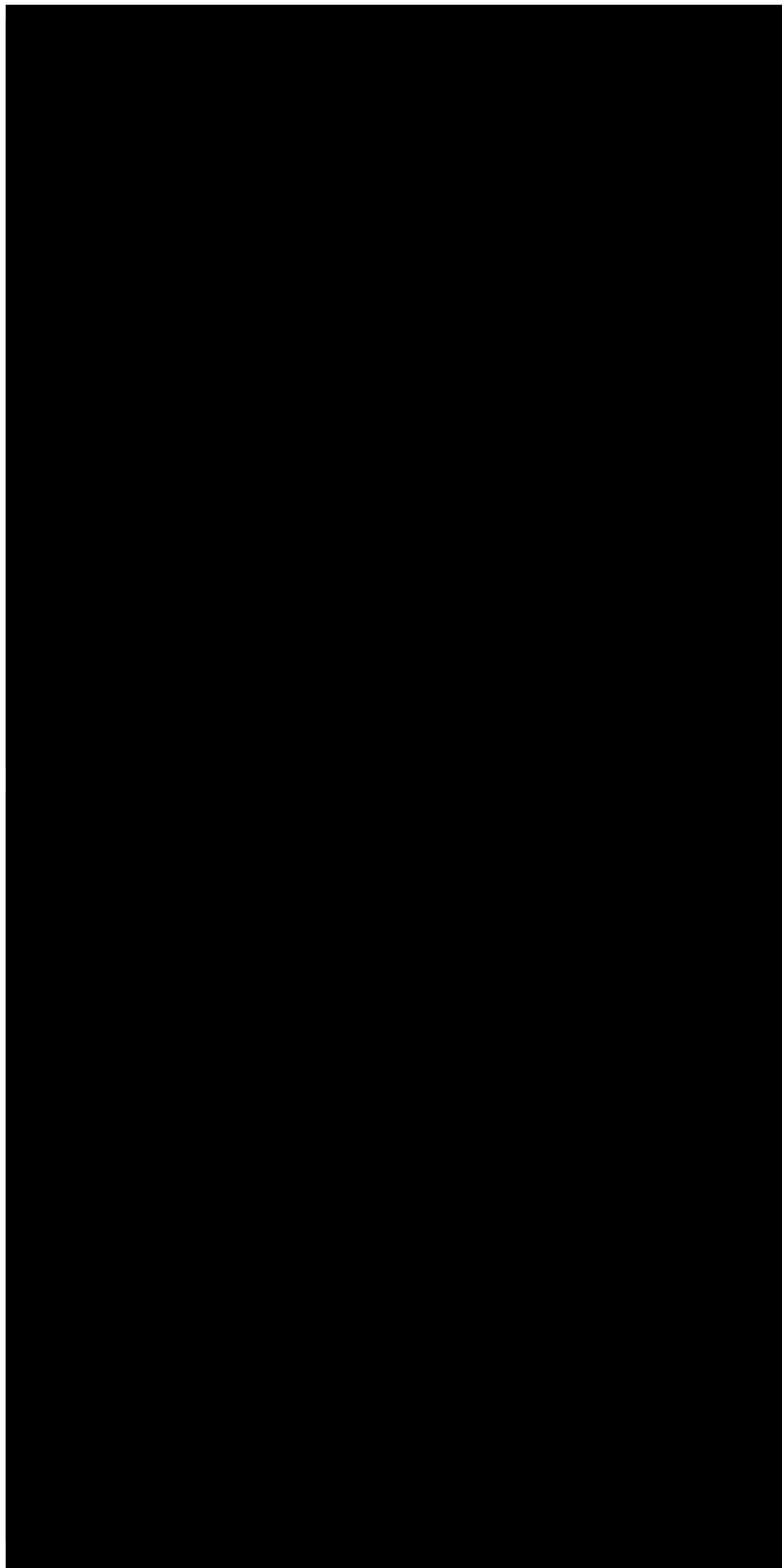


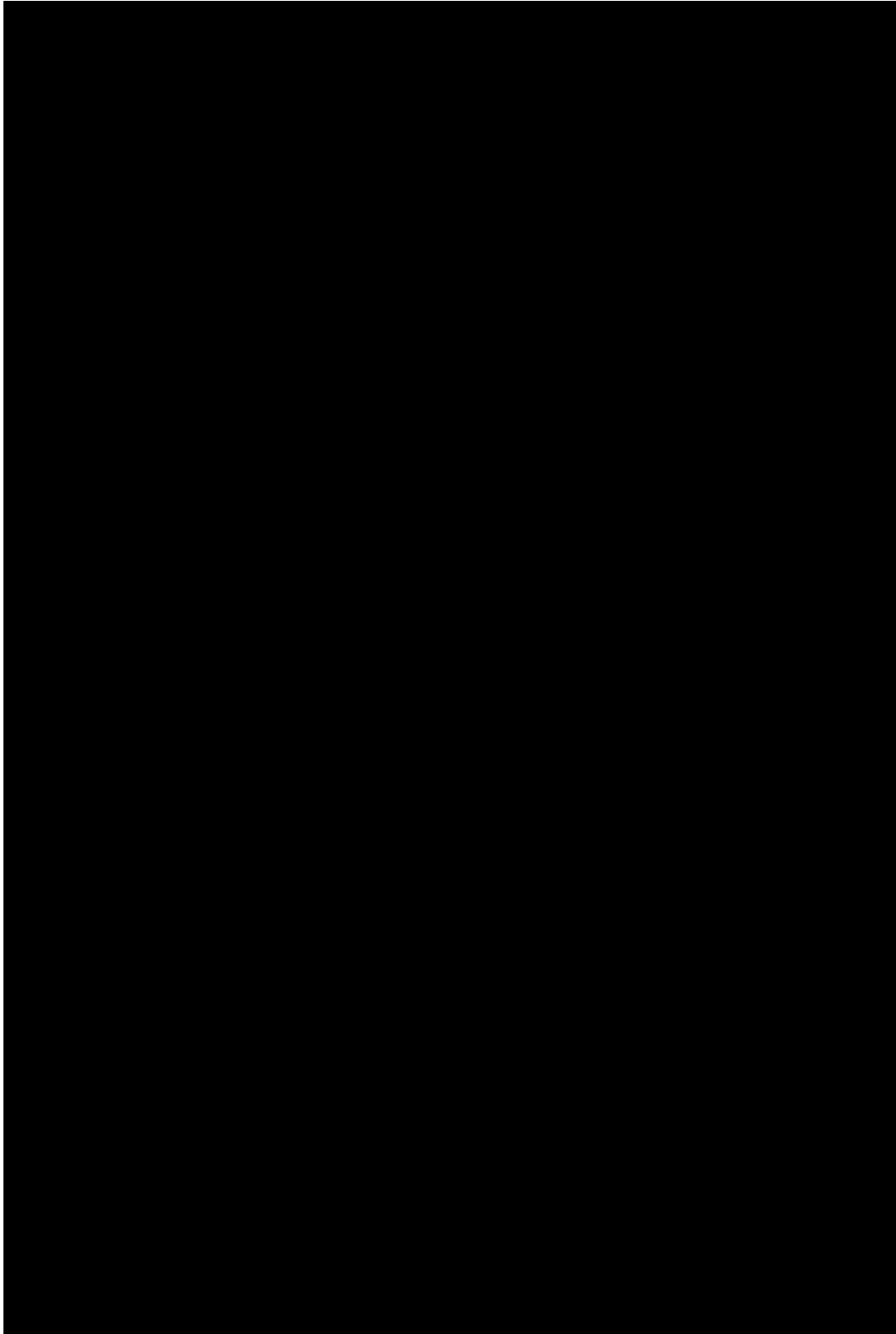
Appendix E. Alvorlige uønskede hændelser

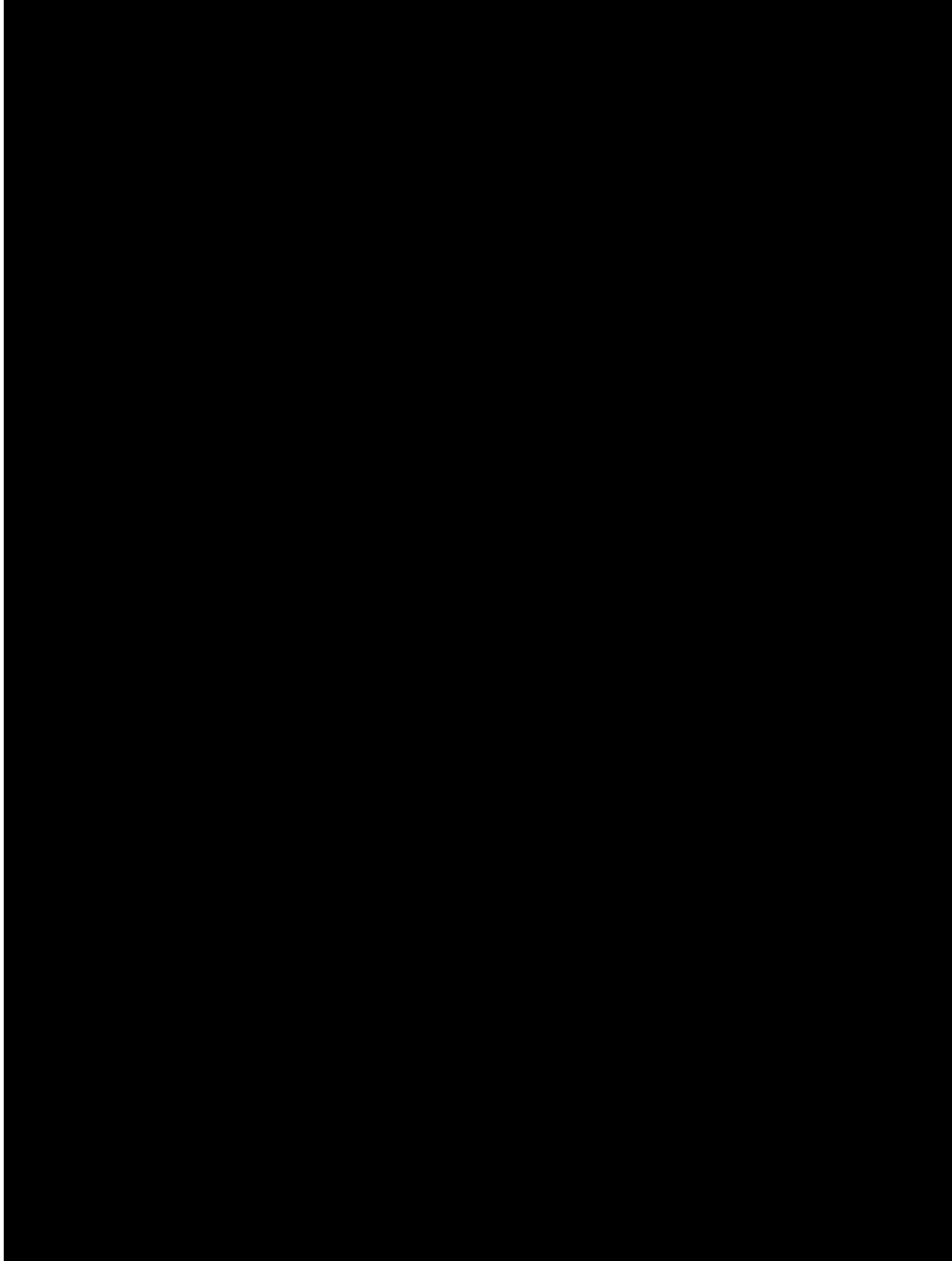
Nedenfor ses tabel over alvorlige uønskede hændelser og en liste over immunmedierede uønskede hændelser samt infusions-relaterede reaktioner, som kaldes *adverse events of special interest* (AEOSI). [REDACTED] og baseret på IA2 data.













Appendix F. Helbredsrelateret livskvalitet

Idet der ikke er fremhævet specifikke domæner fra evalueringsinstrumentet, er dette appendix ikke udfyldt.



Appendix G. Probabilistiske følsomhedsanalyser

Idet sagen kører i Medicinrådets 14-ugers proces uden sundhedsøkonomisk vurdering, er dette appendix ikke udfyldt.

Tabel 40. Oversigt over parametre i PSA

Inputparameter	Punktestimat	Nedre grænse	Øvre grænse	Sandsynlighedsfordeling
----------------	--------------	--------------	-------------	-------------------------

NA



Appendix H. Litteratursøgninger for den kliniske vurdering

H.1 Effekt og sikkerhed af intervention og komparator(er)

I det der ikke er foretaget en systematisk litteratursøgning, er dette appendix ikke udfyldt.

Tabel 41. Bibliografiske databaser inkluderet i litteratursøgningen

Database	Platform/kilde	Relevant periode for søgningen	Dato for gennemført søgning
----------	----------------	--------------------------------	-----------------------------

NA

Tabel 42. Andre kilder inkluderet i litteratursøgningen

Kilde	Placering/kilde	Søgestrategi	Dato for søgning
-------	-----------------	--------------	------------------

NA

Tabel 43. Konferencemateriale inkluderet i litteratursøgningen

Konference	Kilde til abstracts	Søgestrategi	Søgte ord/udtryk	Dato for søgning
------------	---------------------	--------------	------------------	------------------

NA

H.1.1 Søgestrategier

Tabel 44. Søgestrategi for [navn på database]

Nr.	Forespørgsel	Resultater
-----	--------------	------------

NA

H.1.2 Systematisk valg af studier

Tabel 45. Inklusions- og eksklusionskriterier anvendt til vurdering af studier

Klinisk effekt	Inklusionskriterier	Eksklusionskriterier
----------------	---------------------	----------------------

NA



Tabel 46. Oversigt over studiedesign for studier inkluderet i analyserne

Studie/tid	Formål	Studiedesign	Patient-population	Intervention og komparator (prøvestørrelse (n))	Primært effektmål og opfølgningsperiode	Sekundært effektmål og opfølgningsperiode
------------	--------	--------------	--------------------	---	---	---

NA

H.1.3 Kvalitetsvurdering

H.1.4 Ikke-offentliggjorte data



Appendix I. Litteratursøgninger for helbredsrelateret livskvalitet

I.1 Helbredsrelateret livskvalitet

I det der ikke er søgt efter litteratur ift. helbredsrelateret livskvalitet, er dette appendix ikke udfyldt.

Tabel 47. Bibliografiske databaser inkluderet i litteratursøgningen

Database	Platform	Relevant periode for søgningen	Dato for gennemført søgning
NA			

Tabel 48. Andre kilder inkluderet i litteratursøgningen

Kildenavn	Placering/kilde	Søgestrategi	Dato for søgning
NA			

Tabel 49. Konferencemateriale inkluderet i litteratursøgningen

Konference	Kilde til abstracts	Søgestrategi	Søgte ord/udtryk	Dato for søgning
NA				

I.1.1 Søgestrategier

Tabel 50. Søgestrategi for [navn på database]

Nr.	Forespørgsel	Resultater
NA		

I.1.2 Kvalitetsvurdering og generaliserbarhed af estimater

I.1.3 Ikke-offentliggjorte data



Appendix J. Litteratursøgninger for input til den sundhedsøkonomiske model

J.1 Ekstern litteratur til input i den sundhedsøkonomiske model

Idet sagen kører i Medicinrådets 14-ugers proces uden sundhedsøkonomisk vurdering, er dette appendix ikke udfyldt.

J.1.1 Eks. systematisk søgning efter [...]

Tabel 51. Kilder inkluderet i søgningen

Database	Platform/kilde	Relevant periode for søgningen	Dato for gennemført søgning
----------	----------------	--------------------------------	-----------------------------

NA

J.1.2 Eks. målrettet litteratursøgning efter [estimer]

Tabel 52. Kilder inkluderet i den målrettede litteratursøgning

Kildenavn/ database	Placering/kilde	Søgestrategi	Dato for søgning
------------------------	-----------------	--------------	------------------

NA



Appendix K. Øvrige indikationer godkendt af EMA og vurderet af Medicinrådet

Melanom

KEYTRUDA som monoterapi er indiceret til behandling af voksne og unge i alderen 12 år og derover med avanceret (ikke-resektabelt eller metastatisk) melanom.

KEYTRUDA som monoterapi er indiceret til adjuverende behandling af voksne og unge i alderen 12 år og derover med stadie IIB-, IIC- eller III-melanom, som har fået foretaget komplet resektion. **Vurderet af MR**

Ikke-småcellet lungecancer (NSCLC)

KEYTRUDA som monoterapi er indiceret til adjuverende behandling af voksne med ikke-småcellet lungecancer med høj risiko for recidiv efter komplet resektion og platinbaseret kemoterapi.

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

KEYTRUDA, i kombination med pemetrexed og platinbaseret kemoterapi, er indiceret til førstelinjebehandling af metastatisk ikke-planocellulær ikke-småcellet lungecancer hos voksne uden EGFR- eller ALK-positive mutationer i tumorer. **Vurderet af MR**

KEYTRUDA, i kombination med carboplatin og enten paclitaxel eller nab-paclitaxel, er indiceret til førstelinjebehandling af metastatisk planocellulær ikke-småcellet lungecancer hos voksne. **Vurderet af MR**

KEYTRUDA som monoterapi er indiceret til behandling af lokalt avanceret eller metastatisk ikke-småcellet lungecancer hos voksne efter tidligere behandling med minimum én kemoterapi, og hvis tumorer udtrykker PD-L1 med TPS $\geq 1\%$. Patienter med EGFR- eller ALK-positive mutationer i tumor bør også have været i targeteret behandling inden behandling med KEYTRUDA.

Klassisk Hodgkins lymfom (cHL)

KEYTRUDA som monoterapi er indiceret til behandling af recidiverende eller refraktært klassisk Hodgkins lymfom hos voksne og pædiatriske patienter i alderen 3 år og derover, som har oplevet svigt af autolog stamcelletransplantation (ASCT), eller har oplevet svigt efter at have fået mindst 2 forudgående behandlinger, når ASCT ikke er en behandlingsmulighed.

Urotelialt karcinom

KEYTRUDA som monoterapi er indiceret til behandling af lokalt avanceret eller metastatisk urotelialt karcinom hos voksne, som tidligere har fået platinbaseret kemoterapi. **Vurderet af MR**

KEYTRUDA som monoterapi er indiceret til behandling af lokalt avanceret eller metastatisk urotelialt karcinom hos voksne, som er uegnede til cisplatinbaseret kemoterapi, og hvis tumorer udtrykker PD-L1 med en kombineret positiv score (CPS) ≥ 10 . **Vurderet af MR**



Planocellulært hoved-hals karcinom (HNSCC)

KEYTRUDA som monoterapi eller i kombination med platinbaseret kemoterapi og 5-fluorouracil (5-FU) er indiceret til førstelinjebehandling af metastatisk eller ikke-resektabelt recidiverende planocellulært hoved-hals karcinom hos voksne, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med CPS \geq 1. **Vurderet af MR**

KEYTRUDA som monoterapi er indiceret til behandling af recidiverende eller metastatisk planocellulært hoved-hals karcinom hos voksne, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med TPS \geq 50% og med sygdomsprogression under eller efter platinbaseret kemoterapi. **Vurderet af MR**

Renalcellekarcinom (RCC)

KEYTRUDA, i kombination med axitinib, er indiceret til førstelinjebehandling af avanceret renalcellekarcinom hos voksne. **Vurderet af MR**

KEYTRUDA, i kombination med lenvatinib, er indiceret til førstelinjebehandling af avanceret renalcellekarcinom hos voksne. **Vurderet af MR**

KEYTRUDA som monoterapi er indiceret til adjuverende behandling af voksne med renalcellekarcinom med øget risiko for recidiv efter nefrektomi, eller efter nefrektomi og resektion af metastatiske læsioner. **Vurderet af MR**

Cancertyper med høj mikrosatellitinstabilitet (MSI-H) eller mismatch repair-defekt (dMMR)

Kolorektal cancer (CRC)

KEYTRUDA som monoterapi er indiceret til voksne med kolorektal cancer med MSI-H eller dMMR i følgende settings:

- førstelinjebehandling af metastatisk kolorektal cancer **Vurderet af MR**
- behandling af ikke-resektabel eller metastatisk kolorektal cancer efter tidligere fluoropyrimidinbaseret kombinationsbehandling.

Ikke-kolorektal cancer

KEYTRUDA som monoterapi er indiceret til behandling af følgende tumorer med MSI-H eller dMMR hos voksne med:

- avanceret eller recidiverende endometriecancer med sygdomsprogression under eller efter tidligere behandling med platinbaseret terapi i enhver setting, og som ikke er egnet til kurativ operation eller strålebehandling
- ikke-resektabel eller metastatisk ventrikelkræft, tyndtarmskræft eller galdevejskræft med sygdomsprogression under eller efter mindst en forudgående behandling.

Esophagus karcinom

KEYTRUDA, i kombination med platin- og fluoropyrimidinbaseret kemoterapi, er indiceret til førstelinjebehandling af lokalt avanceret ikke-resektabelt eller metastatisk karcinom i esophagus eller HER-2 negativ adenokarcinom i den gastroesophageale overgang, hos voksne, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med CPS \geq 10. **Vurderet af MR**

Triple-negativ brystkræft (TNBC)

KEYTRUDA, i kombination med kemoterapi som neoadjuverende behandling, og efterfulgt af monoterapi som post-operativ adjuverende behandling, er indiceret til behandling af



voksne med lokalt avanceret eller tidlig triple-negativ brystkræft med høj risiko for recidiv.

Vurderet af MR

KEYTRUDA, i kombination med kemoterapi, er indiceret til behandling af lokalt recidiverende ikke-resektabel eller metastatisk triple-negativ brystkræft hos voksne, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med CPS \geq 10 og som ikke har fået forudgående kemoterapi for metastatisk sygdom. **Vurderet af MR**

Endometriecancer (EC)

KEYTRUDA, i kombination med lenvatinib, er indiceret til behandling af avanceret eller recidiverende endometriecancer hos voksne med sygdomsprogression under eller efter tidligere behandling med platinbaseret terapi i enhver setting, og som ikke er egnet til kurativ operation eller strålebehandling. **Vurderet af MR**

Cervixcancer

KEYTRUDA, i kombination med kemoterapi med eller uden bevacizumab, er indiceret til behandling af persisterende, recidiverende eller metastatisk cervixcancer hos voksne, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med CPS \geq 1. **Vurderet af MR**

Adenokarcinom i ventrikel eller den gastroesophageale overgang (GEJ)

KEYTRUDA, i kombination med trastuzumab, fluoropyrimidin- og platinbaseret kemoterapi, er indiceret til førstelinjebehandling af lokalt avanceret ikke-resektabelt eller metastatisk HER2-positiv adenokarcinom i ventrikel eller den gastroesophageale overgang hos voksne, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med CPS \geq 1. **Under vurdering af MR**

KEYTRUDA, i kombination med fluoropyrimidin- og platinbaseret kemoterapi, er indiceret til førstelinjebehandling af lokalt avanceret ikke-resektabelt eller metastatisk HER2-negativ adenokarcinom i ventrikel eller den gastroesophageale overgang hos voksne, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med CPS \geq 1. **Under vurdering af MR**



Appendix L. Uønskede hændelser hos patienter behandlet med pembrolizumab + kemoterapi på tværs af studier

Tabel XV – Uønskede hændelser i KEYNOTE-671 og på tværs af studier

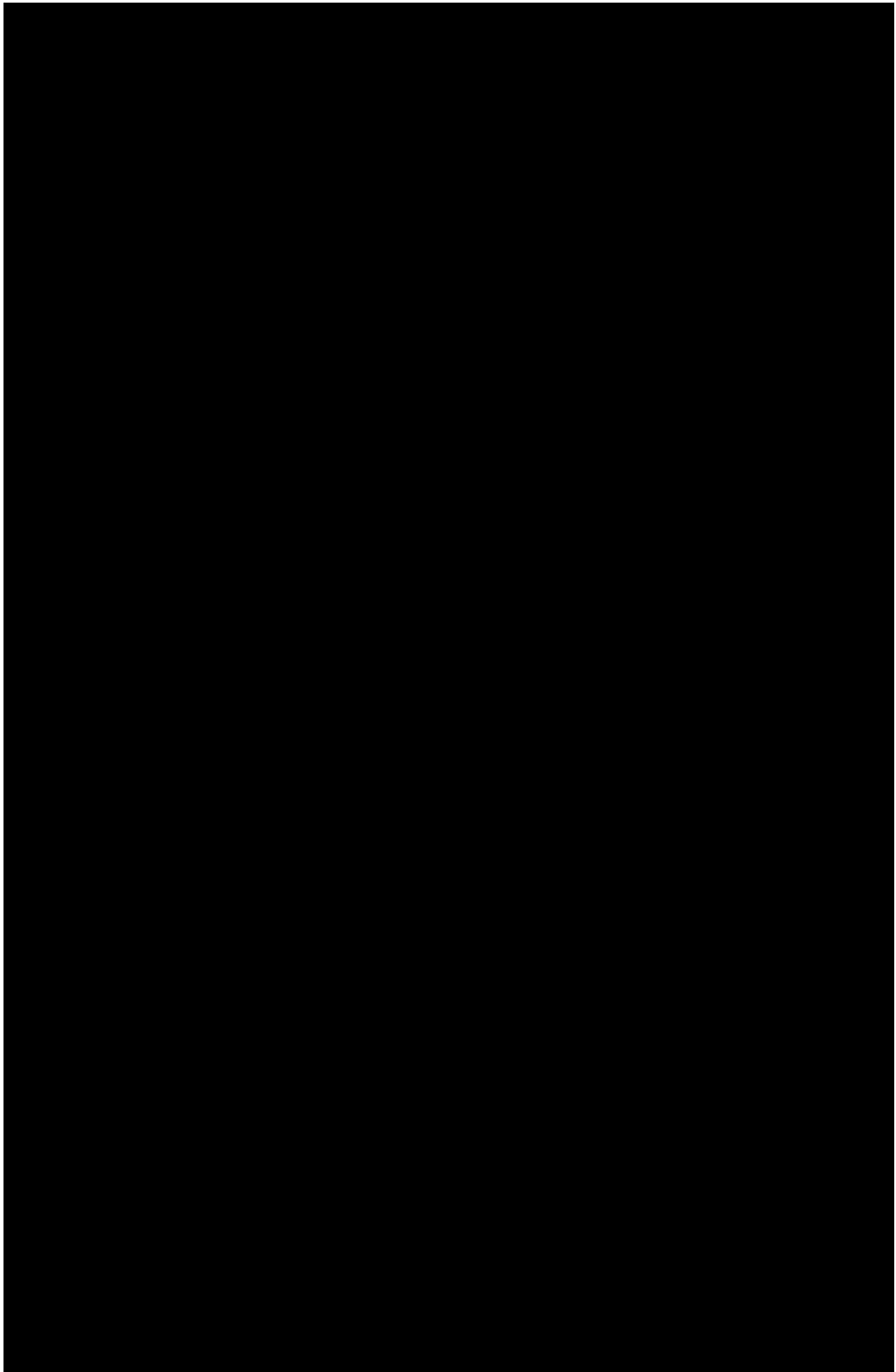
	KN671 Pembrolizumab + Chemotherapy/ Pembrolizumab		KN671 Placebo + Chemotherapy/Placebo		Pooled Safety Dataset for Pembrolizumab + Chemotherapy ¹		Pembrolizumab Monotherapy Reference Safety Dataset ²	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	396		399		3,123		7,631	
with one or more adverse events	394	(99.5)	393	(98.5)	3,097	(99.2)	7,375	(96.6)
with no adverse event	2	(0.5)	6	(1.5)	26	(0.8)	256	(3.4)
with drug-related ³ adverse events	383	(96.7)	379	(95.0)	3,020	(96.7)	5,462	(71.6)
with toxicity grade 3-5 adverse events	256	(64.6)	212	(53.1)	2,479	(79.4)	3,514	(46.0)
with toxicity grade 3-5 drug-related adverse events	178	(44.9)	149	(37.3)	2,099	(67.2)	1,208	(15.8)
with serious adverse events	160	(40.4)	130	(32.6)	1,456	(46.6)	2,742	(35.9)
with serious drug-related adverse events	70	(17.7)	57	(14.3)	910	(29.1)	840	(11.0)
who died	25	(6.3)	14	(3.5)	160	(5.1)	346	(4.5)
who died due to a drug-related adverse event	4	(1.0)	3	(0.8)	49	(1.6)	42	(0.6)
discontinued any drug due to an adverse event	101	(25.5)	69	(17.3)	900	(28.8)	1,066	(14.0)
discontinued pembrolizumab or placebo	83	(21.0)	36	(9.0)	548	(17.5)	1,066	(14.0)
discontinued any chemotherapy	44	(11.1)	50	(12.5)	644	(20.6)	NA	
discontinued any drug due to a drug-related adverse event	74	(18.7)	53	(13.3)	747	(23.9)	639	(8.4)
discontinued pembrolizumab or placebo	55	(13.9)	22	(5.5)	405	(13.0)	639	(8.4)
discontinued any chemotherapy	32	(8.1)	44	(11.0)	537	(17.2)	NA	
discontinued any drug due to a serious adverse event	59	(14.9)	31	(7.8)	472	(15.1)	714	(9.4)
discontinued pembrolizumab or placebo	55	(13.9)	23	(5.8)	382	(12.2)	714	(9.4)
discontinued any chemotherapy	19	(4.8)	19	(4.8)	314	(10.1)	NA	
discontinued any drug due to a serious drug-related adverse event	35	(8.8)	19	(4.8)	343	(11.0)	347	(4.5)
discontinued pembrolizumab or placebo	33	(8.3)	12	(3.0)	261	(8.4)	347	(4.5)
discontinued any chemotherapy	9	(2.3)	16	(4.0)	221	(7.1)	NA	

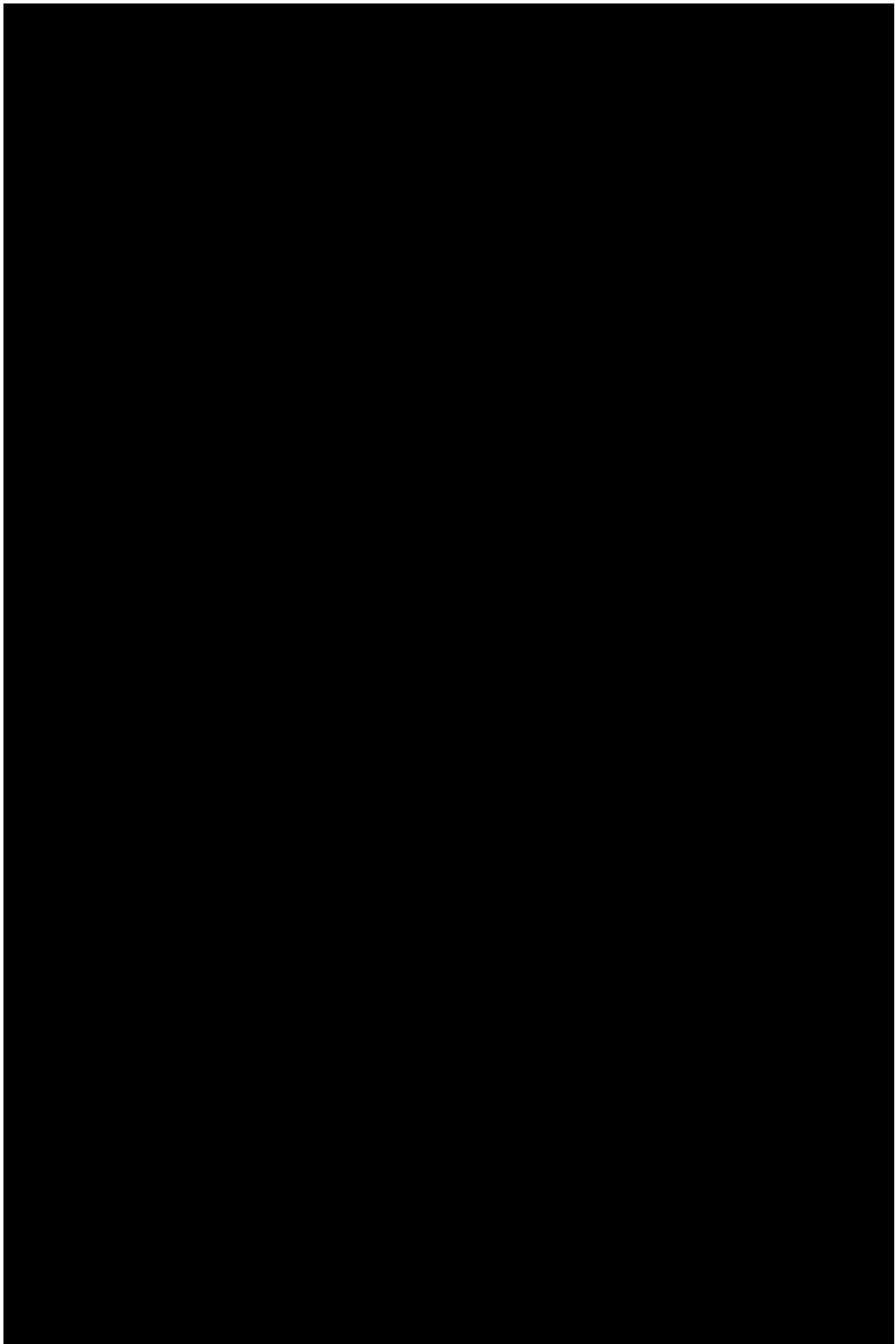
Baseret på IA1. Kilde: EPAR (30)

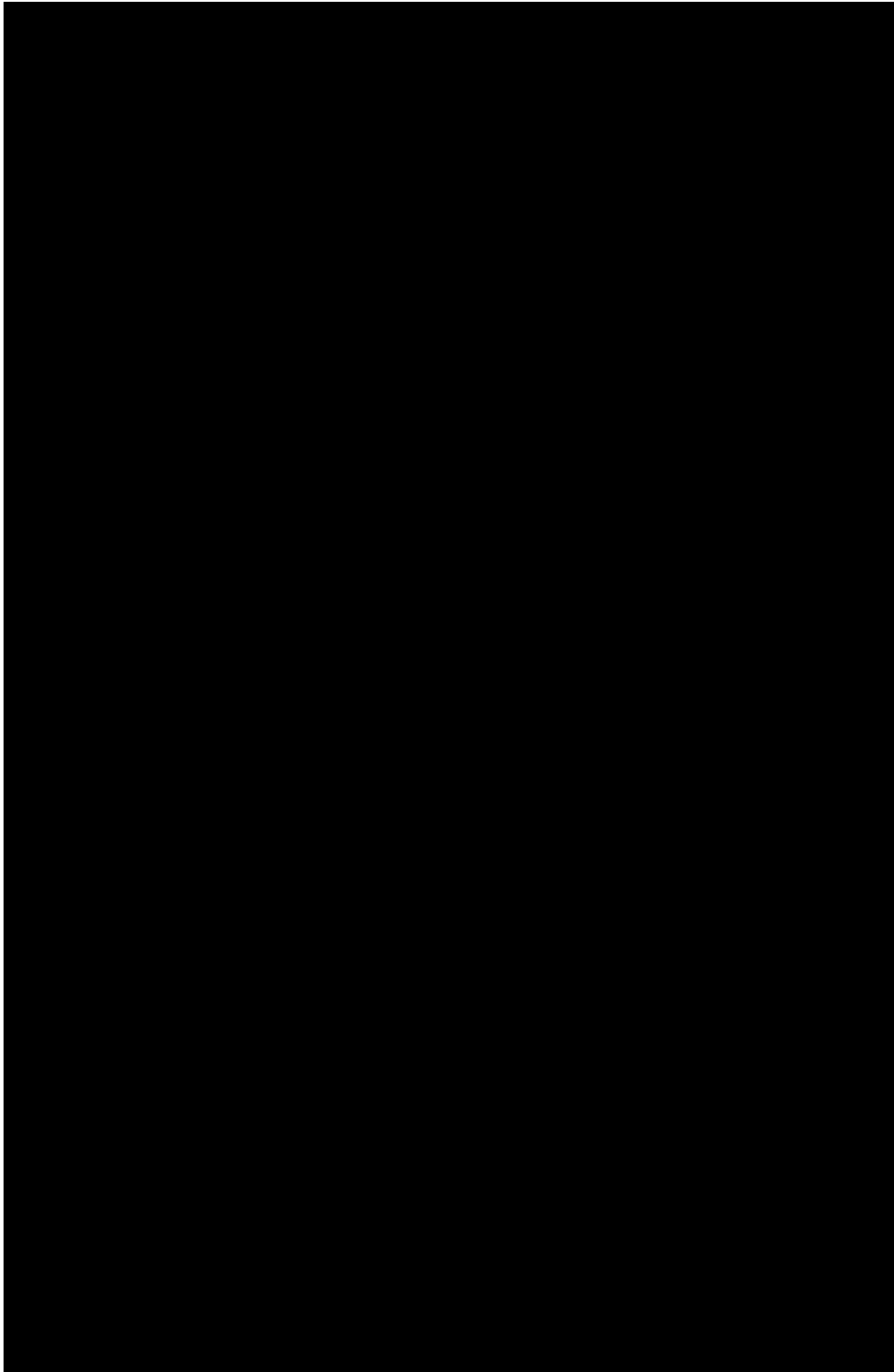


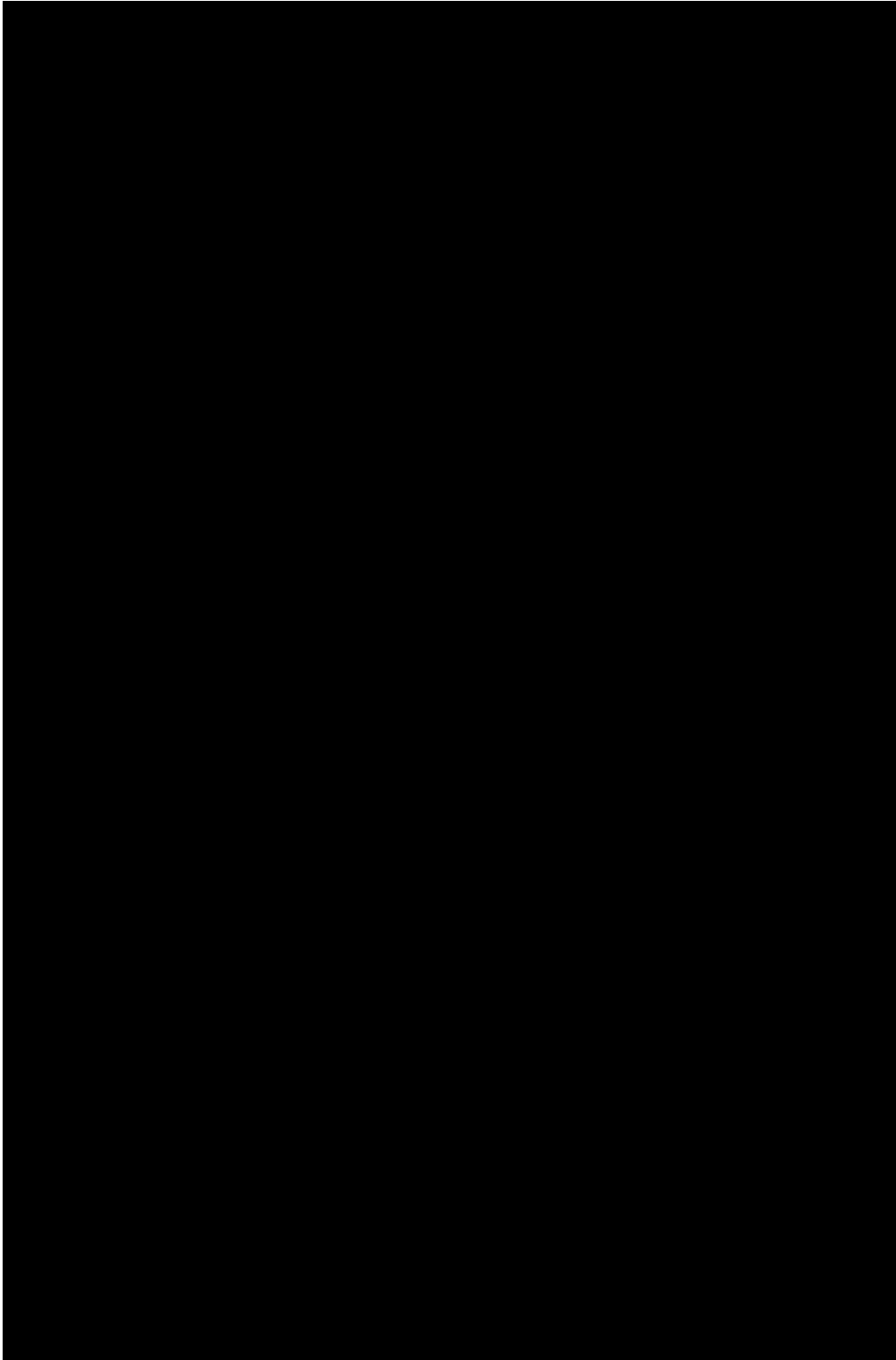
Appendix M. Årsager til manglende HRQoL-værdier

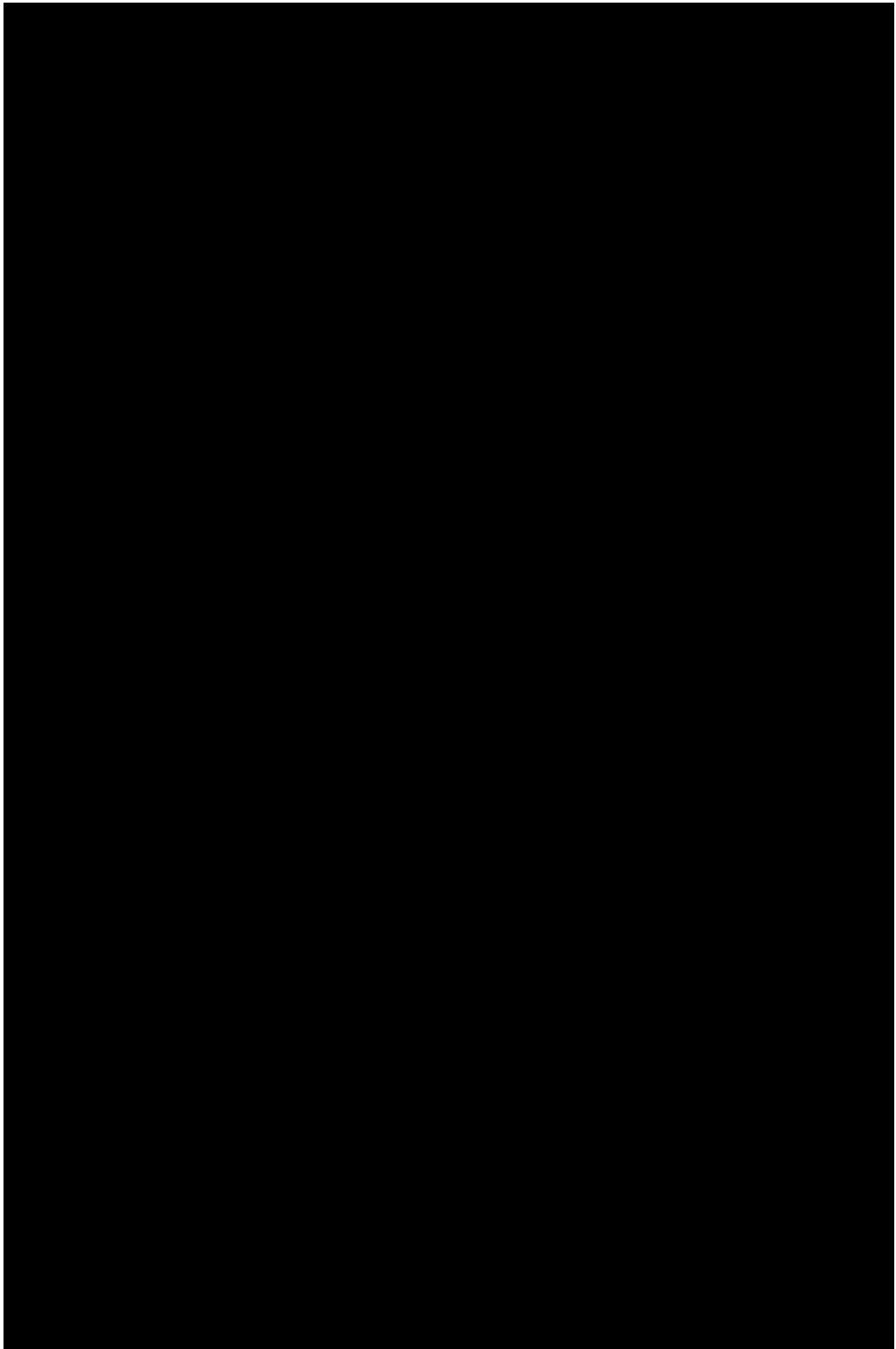
Tabel XVI - [Redacted]

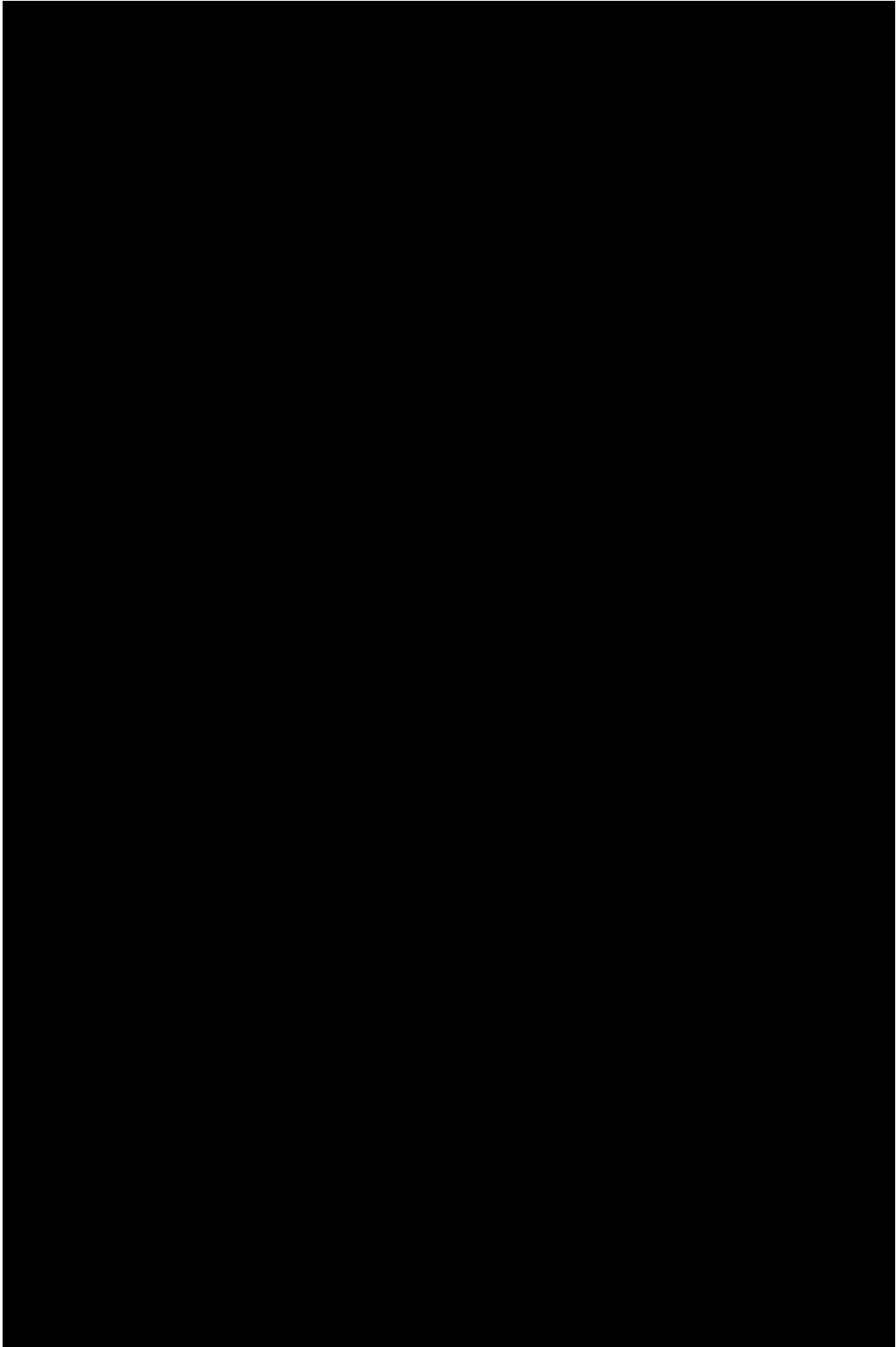
















Appendix N. Efterfølgende behandlinger

Patienter der fik efterfølgende onkologisk behandling (incidens > 0% i en eller flere behandlingsgrupper) (26).

	Pembro + Chemo/Pembro		Placebo + Chemo/Placebo	
	n	(%)	n	(%)
Participants in population	397		400	
with one or more subsequent oncologic therapies	68	(17.1)	149	(37.3)
with no subsequent oncologic therapies	329	(82.9)	251	(62.8)
ANTINEOPLASTIC AND IMMUNOMODULATING AGENTS				
ANTINEOPLASTIC AGENTS	68	(17.1)	149	(37.3)
Afatinib	1	(0.3)	1	(0.3)
Afatinib Dimaleate	0	(0.0)	1	(0.3)
Ak 104	1	(0.3)	0	(0.0)
Alectinib	4	(1.0)	2	(0.5)
Alectinib Hydrochloride	1	(0.3)	0	(0.0)
Almonertinib	0	(0.0)	1	(0.3)
Amivantamab	0	(0.0)	1	(0.3)
Antineoplastic Agents	2	(0.5)	1	(0.3)
Atezolizumab	1	(0.3)	17	(4.3)
Bevacizumab	4	(1.0)	7	(1.8)
Brigatinib	2	(0.5)	0	(0.0)
Camrelizumab	1	(0.3)	1	(0.3)
Capmatinib	0	(0.0)	1	(0.3)
Carboplatin	28	(7.1)	67	(16.8)
Catequentinib Hydrochloride	0	(0.0)	2	(0.5)
Ceritinib	1	(0.3)	0	(0.0)
Cisplatin	9	(2.3)	18	(4.5)
Cyclophosphamide	0	(0.0)	2	(0.5)
Docetaxel	14	(3.5)	20	(5.0)
Doxorubicin	0	(0.0)	1	(0.3)
Durvalumab	3	(0.8)	13	(3.3)
Erlotinib Hydrochloride	1	(0.3)	1	(0.3)
Etoposide	5	(1.3)	9	(2.3)
Gefitinib	0	(0.0)	1	(0.3)
Gemcitabine	15	(3.8)	10	(2.5)
Gemcitabine Hydrochloride	1	(0.3)	1	(0.3)
Gimeracil;oteracil Potassium;tegafur	3	(0.8)	2	(0.5)
Icotinib Hydrochloride	0	(0.0)	4	(1.0)
Investigational Antineoplastic Drugs	2	(0.5)	3	(0.8)
Ipilimumab	1	(0.3)	5	(1.3)
Irinotecan	2	(0.5)	2	(0.5)
Lomustine	0	(0.0)	1	(0.3)
Methotrexate	0	(0.0)	1	(0.3)
Necitumumab	1	(0.3)	0	(0.0)
Nedaplatin	1	(0.3)	1	(0.3)
Nintedanib	1	(0.3)	2	(0.5)
Nivolumab	5	(1.3)	14	(3.5)
Osimertinib	4	(1.0)	6	(1.5)
Osimertinib Mesilate	2	(0.5)	5	(1.3)
Paclitaxel	16	(4.0)	49	(12.3)
Paclitaxel Nanoparticle Albumin-Bound	0	(0.0)	5	(1.3)
Pembrolizumab	9	(2.3)	39	(9.8)
Pemetrexed Disodium	7	(1.8)	18	(4.5)
Pemetrexed Disodium Heptahydrate	0	(0.0)	2	(0.5)
Ramucirumab	4	(1.0)	5	(1.3)
Regorafenib	0	(0.0)	1	(0.3)
Relatlimab	0	(0.0)	1	(0.3)
Sotorasib	3	(0.8)	0	(0.0)
Sumitinib Malate	0	(0.0)	1	(0.3)
Tegafur;uracil	1	(0.3)	0	(0.0)
Tislelizumab	0	(0.0)	2	(0.5)
Vibostolimab	0	(0.0)	1	(0.3)
Vincristine	0	(0.0)	1	(0.3)
Vinorelbine Tartrate	7	(1.8)	12	(3.0)
IMMUNOSTIMULANTS	2	(0.5)	0	(0.0)
Cancer Vaccines	1	(0.3)	0	(0.0)
Interleukins	1	(0.3)	0	(0.0)
IMMUNOSUPPRESSANTS	0	(0.0)	1	(0.3)
Methotrexate	0	(0.0)	1	(0.3)

Every participant is counted a single time for each applicable subsequent oncologic therapies . A participant with multiple subsequent oncologic therapies within a subsequent oncologic therapies category is counted a single time for that category.
A medication class or specific medication appears on this report only if its incidence meets the incidence criterion in the report title, after rounding.
Database Cutoff Date: 29JUL2022

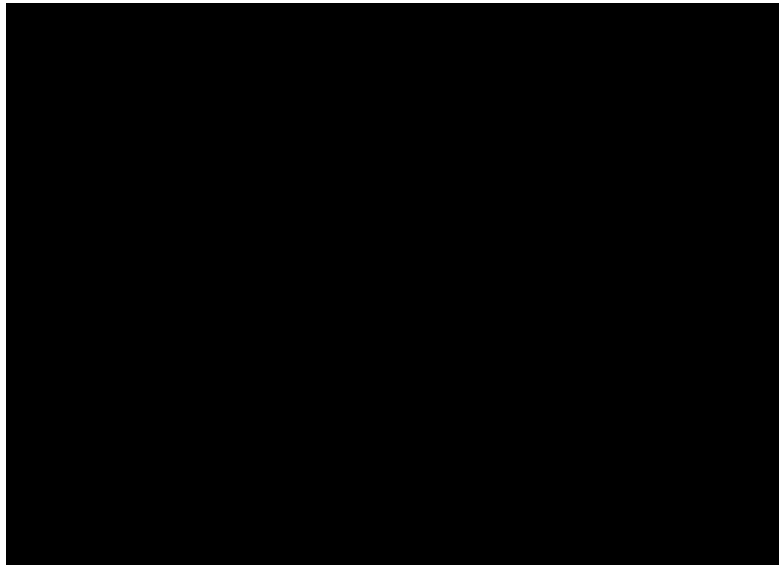


Appendix O. Proportionalitet

Proportionale hazards – ITT-populationen i KEYNOTE-671

Antagelsen om proportionale hazards vedr. OS er testet ved brug af Schoenfelds residual test. [REDACTED]

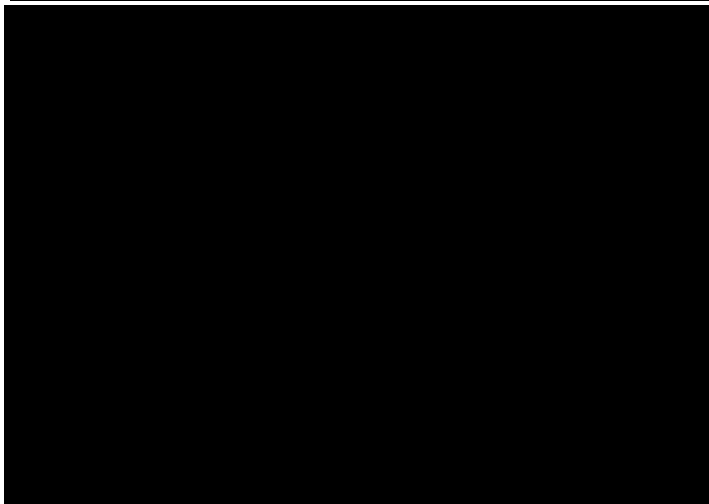
[REDACTED] (31).



Figur XIII - [REDACTED]

De logaritmerede, kumulerede hazards for samlet OS kan ses på figuren nedenfor. [REDACTED]

[REDACTED] (31).



Figur XIV - [REDACTED]



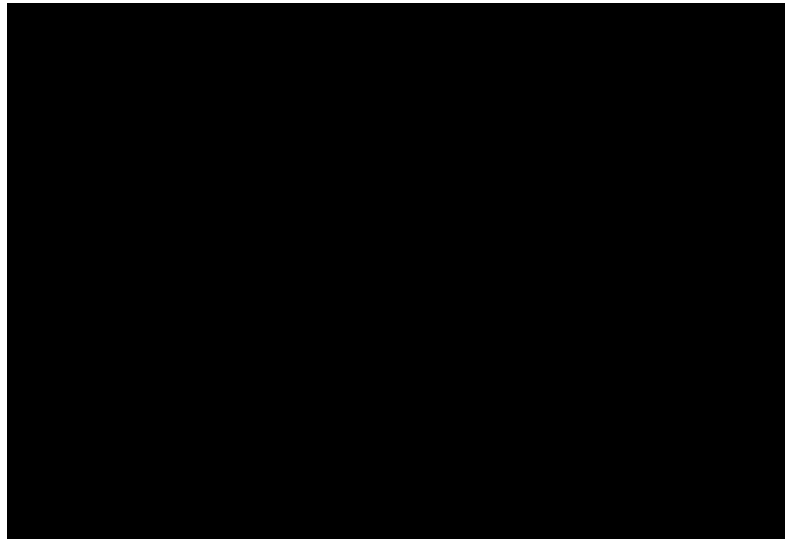
[Redacted text]

[Redacted text]

Resultaterne af RMST-analysen er således konsistente med Kaplan-Meier overlevelseskurverne for samlet overlevelse, hvilket også konkluderes i EPARen(30).

Antagelsen om proportionale hazards vedr. EFS er ligeledes testet ved Schoenfelds residual test. [Redacted text]

[Redacted text] (31).

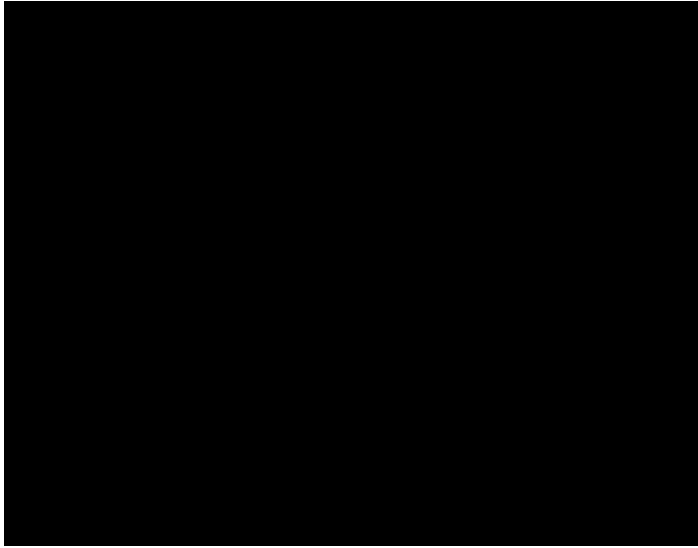


Figur XV - [Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

(31).



Figur XVI - [Redacted]

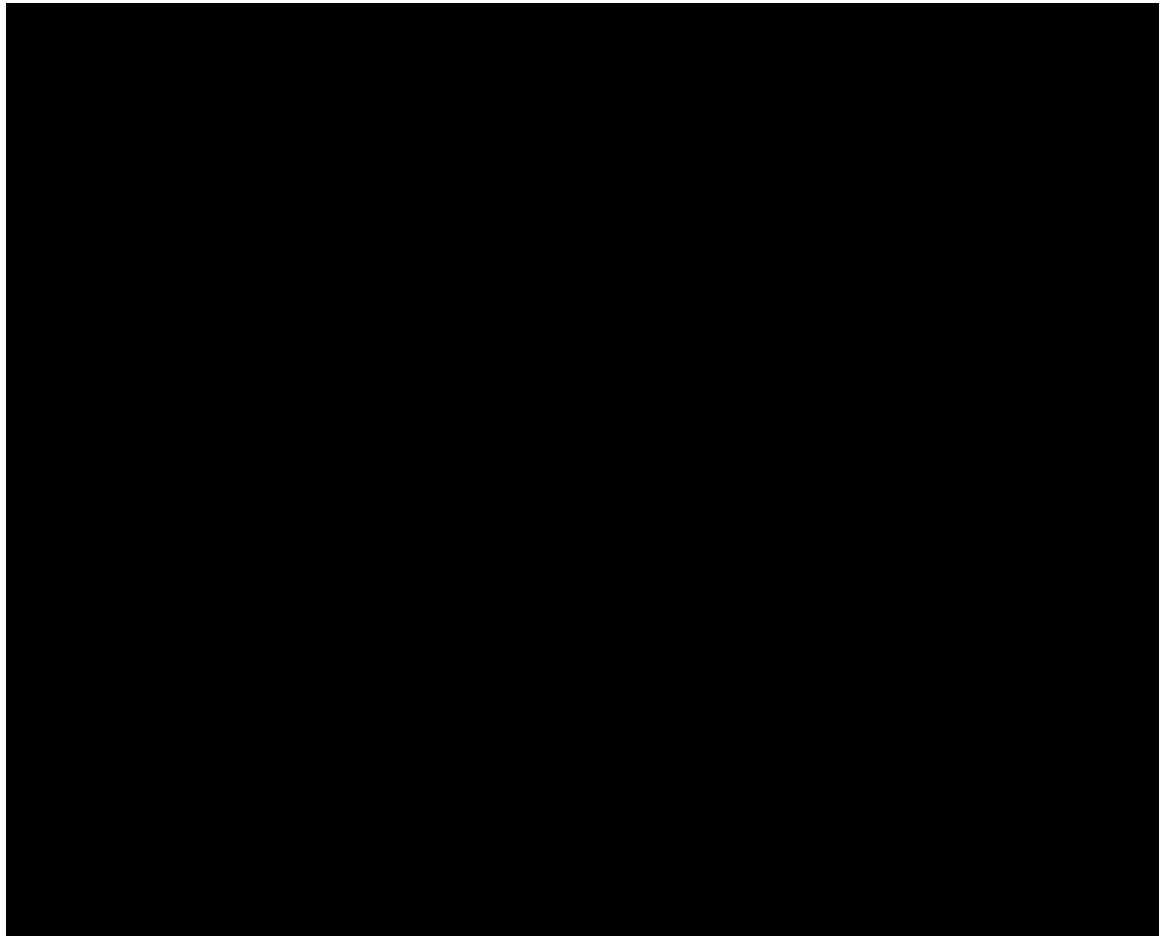


Proportionale hazards – PD-L1 TPS \geq 1%-subpopulationen - OS

Antagelsen om proportionelle hazards er testet vha. forskellige metoder, der er afbildet nedenfor. For både KEYNOTE-671 og Checkmate 816 gælder, at antagelsen om proportionale hazards ikke kan afvises pba de udførte tests for så vidt angår OS i PD-L1 TPS \geq 1%-subpopulationen.



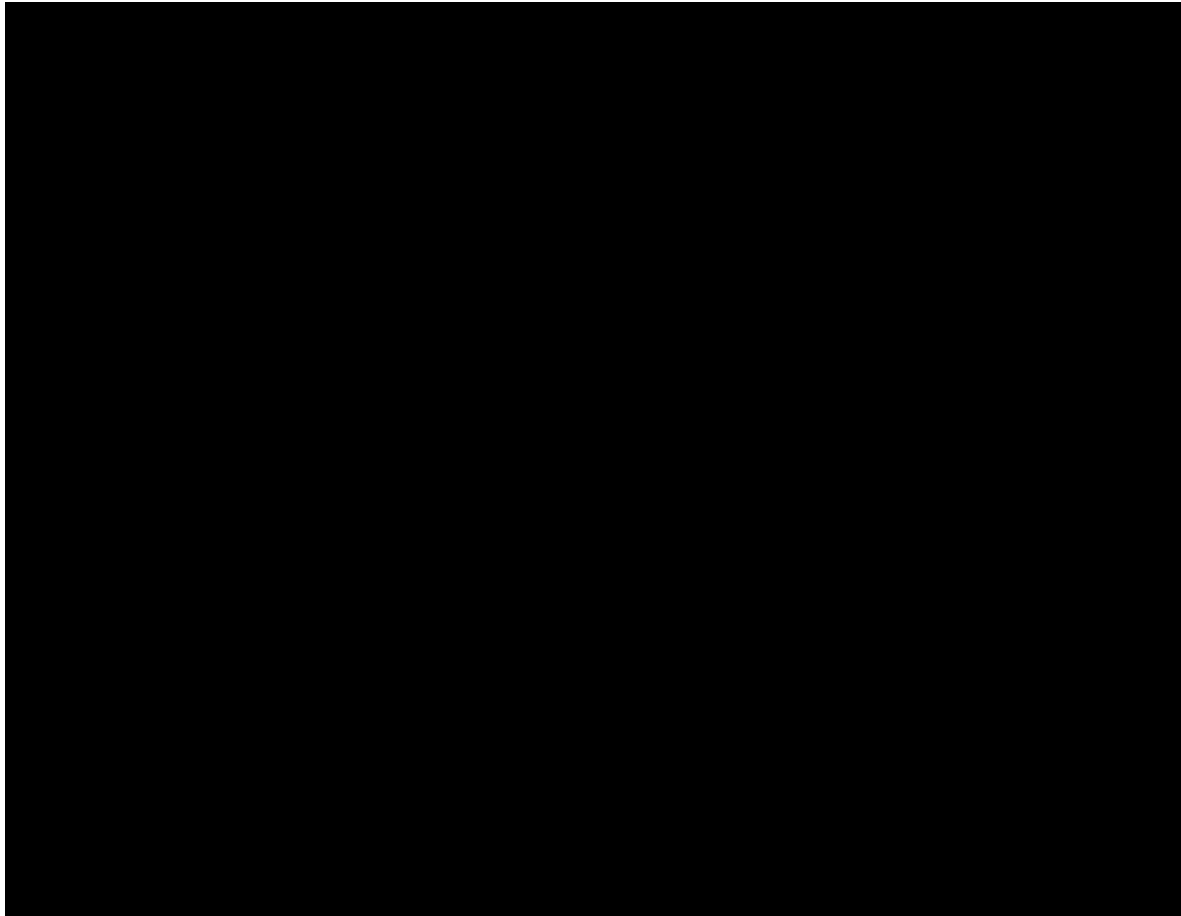
Figur XVII - [Redacted]



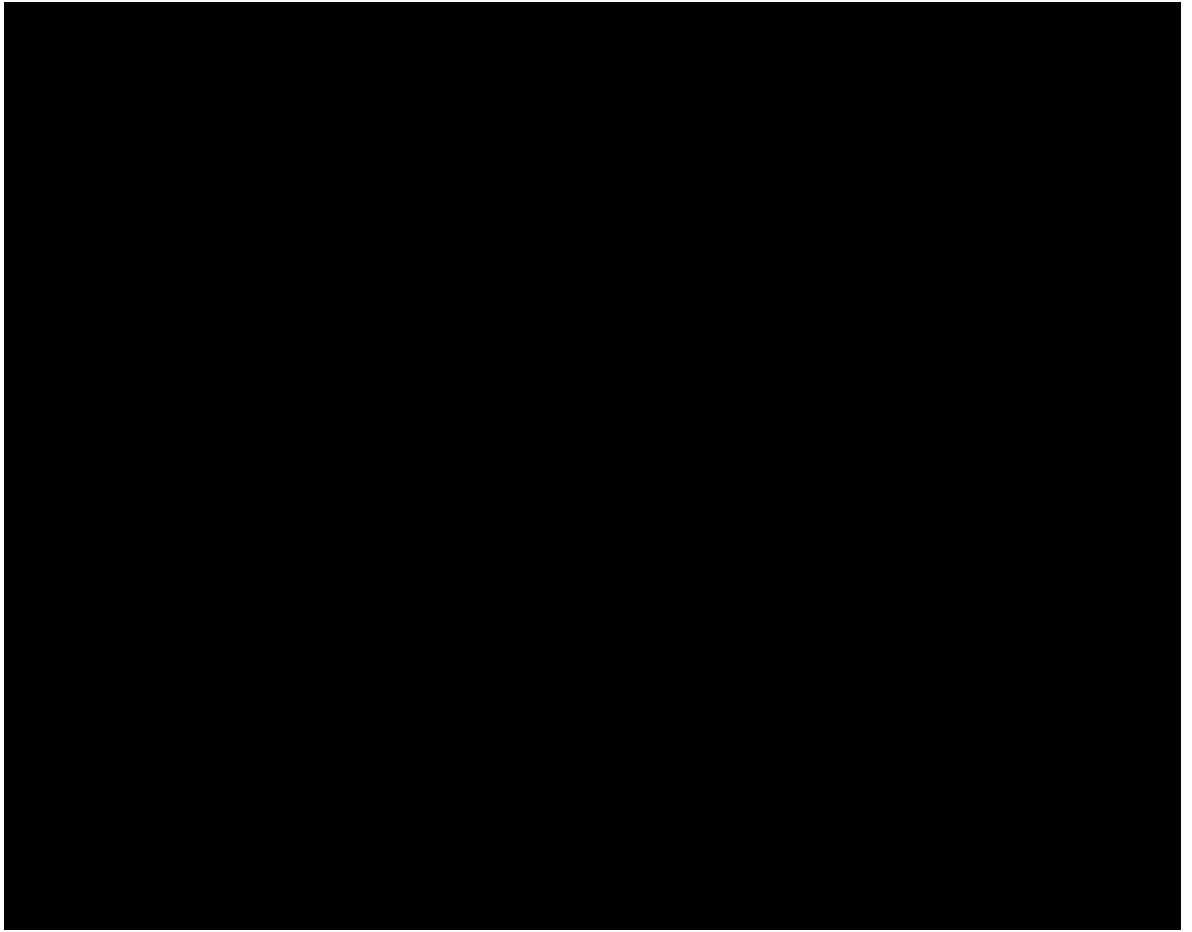
Figur XVIII- [redacted]

Proportionale hazards – PD-L1 TPS \geq 1%-subpopulationen - EFS

Antagelsen om proportionelle hazards er testet vha. forskellige metoder, som er afbildet nedenfor. For både KEYNOTE-671 og Checkmate 816 gælder, at antagelsen om proportionale hazards ikke kan afvises pba de udførte tests for så vidt angår EFS i PD-L1 TPS \geq 1%-subpopulationen.



Figur XIX -



Figur XX - [Redacted]

Medicinrådet

Sekretariat

Dampfærgevej 21-23, 3. sal
2100 København Ø

+ 45 70 10 36 00

medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk