

Forenklet metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten

ID2021_008: Cemiplimab (Libtayo) som monoterapi til førstelinjebehandling av voksne pasienter med ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) som uttrykker PD-L1 (i ≥ 50 % av tumorcellene), uten EGFR-, ALK- eller ROS1-avvik, som har:

- lokal fremskredet NSCLC som ikke er kandidater for definitiv kjemostråling, eller
- metastatisk NSCLC

Oppsummering av innsendt dokumentasjon

15.08.2022

Forord

De regionale helseforetakene har ansvar for det nasjonale systemet for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, Nye metoder. Prinsippene for prioritering i helsetjenesten er angitt i stortingsmelding 34 (2015-2016), "Verdier i pasientens helsetjeneste — Melding om prioritering", vedtatt av Stortinget i 2016. Nye metoder skal bidra til at legemidler som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte, og dermed bidra til forsvarlig bruk av ressursene i helsetjenestene. Systemet for Nye metoder har vært lovfestet siden 2019 og er nærmere beskrevet på Nye metoder sine hjemmesider, nyemetoder.no.

Legemiddelverkets rolle er å vurdere enkeltstående legemidler, såkalte hurtige metodevurderinger. En hurtig metodevurdering er en kunnskapsoppsummering basert på kliniske data for effekt og sikkerhet samt kostnader knyttet til det aktuelle legemiddelet. I tillegg vurderes alvorlighetsgraden av den aktuelle sykdommen. Formålet med hurtige metodevurderinger er å utarbeide et grunnlag for å vurdere de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. For å vurdere nytte og ressursbruk beregnes merkostnaden for hvert "gode leveår" det nye legemidlet gir sammenlignet med dagens behandling. Med et godt leveår mener vi et år med "perfekt" helse, dvs. helt uten sykdom/plager. På fagspråket defineres dette som et kvalitetsjustert leveår (1 QALY) og er en standardisert beregningsmetode som gjør det mulig å sammenligne nytten av ulike behandlinger som brukes mot ulike sykdommer. Legemiddelverket vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-risiko-balansen); dette utredes av det europeiske legemiddelbyrået, EMA, under markedsføringstillatelsesprosedyren.

Dokumentasjonsplikten ligger alltid hos legemiddelfirmaet som har markedsføringstillatelse for det aktuelle legemiddelet. Legemiddelverket kan gi veiledning til legemiddelfirmaet og innhente tilleggsopplysninger fra firmaet, det kliniske fagmiljøet og brukere. Legemiddelfirmaet utarbeider vanligvis en helseøkonomisk modell for å beregne forholdet mellom nytte og kostnad, altså kostnaden for et "godt leveår", for det aktuelle legemiddelet. I enkelte saker er det bestilt en forenklet metodevurdering, for eksempel begrenset til oppsummering av effekt og sikkerhet, eller en etablering av relativ effekt. Rapporten fra Legemiddelverket vil i slike tilfeller suppleres med et prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon LIS, der dette er nødvendig.

Beslutningsforum, som er satt sammen av direktørene for de regionale helseforetakene, tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye legemidler i spesialisthelsetjenesten etter en samlet vurdering av de tre prioriteringskriteriene. Legemiddelverket har ikke beslutningsmyndighet i systemet for Nye metoder, men metodevurderingsrapportene inngår i beslutningsgrunnlaget. Sykehusinnkjøp HF forhandler pris på nye legemidler i Nye metoder. Hvor mye samfunnet er villig til å betale for et kvalitetsjustert leveår henger sammen med alvorlighetsgraden til sykdommen. I tillegg kan legemidler forbundet med stor usikkerhet/lav kvalitet på tilgjengelig dokumentasjon og/eller hvor det er store budsjettkonsekvenser, gis lavere prioritet.

Noe av informasjonen i Legemiddelverkets rapporter kan være taushetsbelagt. Legemiddelverket vurderer legemiddelfirmaets ønsker om unntak fra offentlighet og tar stilling til om opplysningene er taushetsbelagte (jf. forv.l. §13,1, se [her](#) for retningslinjer). Alle metodevurderingsrapportene publiseres, og er offentlig tilgjengelig på Legemiddelverkets hjemmesider (www.legemiddelverket.no).

Oppsummering

Formål

Forenklet metodevurdering av legemiddelet Libtayo (cemiplimab). Legemiddelverket har *oppsummert* (ikke vurdert) effekt og sikkerhet ved bruk av Libtayo i henhold til bestilling ID2021_008: Cemiplimab (Libtayo) – Indikasjon III. Monoterapi til førstelinjebehandling av voksne pasienter med ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) som uttrykker PD-L1 (i ≥ 50 % tumorceller), uten EGFR-, ALK- eller ROS1-avvik, som har:

- lokalt fremskredet NSCLC som ikke er kandidater for definitiv kjemostråling, eller - metastatisk NSCLC, og godkjent preparatomtale.

Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Sanofi/Regeneron og godkjent preparatomtale.

Bakgrunn

Denne metodevurderingen omhandler Libtayo som monoterapi til førstelinjebehandling av voksne med ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) som uttrykker høye nivåer av PD-L1 (i ≥ 50 % av tumorcellene). Den generelle kliniske effekten av Libtayo ved behandling av NSCLC hos voksne som uttrykker høye nivåer av PD-L1 er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse. Om lag 200-300 pasienter er aktuelle for behandling med Libtayo hvert år i Norge.

Behandling av ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med høyt uttrykk av PD-L1 i norsk klinisk praksis

Det utføres i dag rutinemessig test for PD-L1 for alle pasienter med NSCLC for å finne hvilke pasienter som vil ha best nytte av immunterapi. Alle pasienter utenom de med plateepitelkarsinom skal testes for EGFR-, ALK- og ROS1-mutasjoner. Nasjonale retningslinjer beskriver at pasienter med høyt PD-L1-uttrykk (over 50 % kan vurderes for monoterapi med Keytruda (pembrolizumab). Pasienter behandles med Tecentriq (atezolizumab) som annenlinjebehandling.

Retningslinjene anbefaler monoterapi spesielt ved kontraindikasjoner mot kjemoterapi eller ved bekymring for at pasienten vil utvikle alvorlige bivirkninger av kjemoterapi.

Effektdokumentasjon

R2810-ONC-1624-studien danner dokumentasjonsgrunnlaget for denne forenklete metodevurderingen. Studien er en randomisert, multisenter, åpen fase III-studie, og er den samme som lå til grunn for markedsføringstillatelsen (MT) for den aktuelle indikasjonsutvidelsen til Libtayo. Pasientene i studien ble randomisert 1:1 til å motta enten cemiplimab eller utprøvers valg av kjemoterapi-kombinasjoner. I studien ble median OS ikke nådd for Libtayo-armen, mens median OS var 14,2 måneder for kjemoterapi-armen. HR for totaloverlevelse var 0,57. Det finnes ingen direkte sammenlignende studier mellom Libtayo og den aktuelle komparatoren, Keytruda, til behandling av NSCLC med PD-L1 ≥ 50 %. Av pasientene som mottok Libtayo opplevde 57 % minst en behandlingsrelatert bivirkning (TRAE). Andelen i kjemoterapi-armen var 89 %. Det var 18 % av pasientene som mottok Libtayo som avsluttet behandlingen på grunn av TRAE, sammenlignet med 12 % i kjemoterapi-armen.

Alvorlighet og helsetap

Legemiddelverket har utført en forenklet metodevurdering som har som formål å oppsummere effekt og sikkerhet av det aktuelle legemidlet. Legemiddelverket har derfor ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

I en tidligere metodevurdering for samme bruksområde ble det anslått et absolutt prognosetap (APT) på 11,5 QALY.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket har ikke beregnet budsjettkonsekvenser i denne metodevurderingen.

LIS-anbud

Sanofi har levert tilbud på cemiplimab til LIS-onkologi-anbud. Ytterligere informasjon vil fremkomme i et separat notat fra LIS.

Innholdsfortegnelse

FORORD	2
OPPSUMMERING.....	3
INNHALDSFORTEGNELSE	5
LOGG	7
ORDLISTE	9
1. BAKGRUNN	10
1.1 Problemstilling.....	10
1.2 Ikke-småcellet lungekreft (NSCLC).....	10
1.2.1 Pasientgrunnlag.....	11
1.3 Alvorlighetsgrad og prognosetap	12
1.4 Førstelinjebehandling av ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) hos pasienter med høyt PD-L1 uttrykk.....	13
1.4.1 Behandling med cemiplimab	13
1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis.....	14
1.4.3 Plassering av cemiplimab i behandlingstilbudet	14
2. INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON	15
2.1 Oversikt over relevante, innsendte studier	15
2.1.1 Studier som pågår	16
2.2 Resultater fra R2810-ONC-1624.....	19
3. AVSLUTTENDE MERKNADER.....	22
REFERANSER.....	23
APPENDIKS 1	25

1.1	Sammenligning av studiene som inngår i ITC-analysen	25
1.1.1	Sammenligning av pasientkarakteristika	25
1.1.2	Etterfølgende behandling	28
1.2	Resultater fra enkeltstudier for pembrolizumab	29

Logg

Bestillings-ID:	<i>ID2021_008: Cemiplimab (Libtayo) – Indikasjon III. Monoterapi til førstelinjehandling av voksne pasienter med ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) som uttrykker PD-L1 (i ≥50 % tumorceller), uten EGFR-, ALK- eller ROS1-avvik, som har: - lokalt fremskredet NSCLC som ikke er kandidater for definitiv kjemostråling, eller - metastatisk NSCLC*.</i>
Ordlyd i bestilling:	En forenklet vurdering (løp A) med oppsummering av effekt og sikkerhet gjennomføres ved Statens legemiddelverk for cemiplimab (Libtayo) som monoterapi til førstelinjehandling av voksne pasienter med ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) som uttrykker PD-L1 (i ≥50 % tumorceller), uten EGFR-, ALK- eller ROS1-avvik, som har: - lokalt fremskredet NSCLC som ikke er kandidater for definitiv kjemostråling, eller - metastatisk NSCLC. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS**.
Forslagstiller:	Statens Legemiddelverk
Legemiddelfirma:	Sanofi/Regeneron
Preparat:	Libtayo
Virkestoff:	Cemiplimab
Indikasjon:	Som monoterapi til førstelinjehandling av voksne pasienter med ikke-småcellet lungekreft (NSCLC), som uttrykker PD-L1 (i ≥ 50 % tumorceller), uten EGFR-, ALK- eller ROS1-avvik, som har: - lokalt fremskredet NSCLC som ikke er kandidater for definitiv kjemostråling, eller - metastatisk NSCLC.
ATC-nr:	L01F F06
Prosess	
Tidspunkt for MT for indikasjonsutvidelsen	21-06-2021
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	18-01-2021

Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	29-10-2021
Klinikere kontaktet for første gang	-
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	19-05-2022
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	-
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	-
Rapport ferdigstilt:	15-08-2022
Saksbehandlingstid:	290 dager hvorav 0 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reel saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 290 dager.
Saksutredere:	Monica H Akerholdt

*Oppdatert i samsvar med endelig indikasjonsordlyd

**Oppdatert i samsvar med endelig bestillingsordlyd

Ordliste

ALK	Anaplastisk lymfomkinase
APT	Absolutt prognosetap
ECOG	Eastern cooperative oncology group
EGFR	Epidermal vekstfaktorreseptor
ITC	Indirekte behandlingssammenligning
ITT	Intention-to-treat
LIS	Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler
MVA	Merverdiavgift
NMA	Network meta-analysis
NSCLC	Ikke-småcellet lungekreft
ORR	Objektiv responsrate
OS	Totaloverlevelse
PD-L1	Programmed death-ligand 1
PFS	Progresjonsfri overlevelse
QALY	Kvalitetsjustert leveår
ROS1	c-ros proto-onkogen 1
TPS	Tumor proposjonsskår
TRAE	Behandlingsrelatert bivirkning

1. Bakgrunn

1.1 Problemstilling

I metodevurderingen vurderes cemiplimab (Libtayo) som monoterapi til førstelinjebehandling av voksne pasienter med ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) som uttrykker PD-L1 (i ≥ 50 % tumorceller), uten EGFR-, ALK eller ROS1-avvik, som har: - lokalt fremskredet NSCLC som ikke er kandidater for definitiv kjemostråling, eller- metastatisk NSCLC. Legemiddelverket har gjennomført en forenklet metodevurdering, med *oppsummering* (ikke vurdering) av effekt og sikkerhet ved bruk av cemiplimab i henhold til aktuell bestilling fra Bestillerforum (ID2021_008) (1). Oppsummeringen tar utgangspunkt i innsendt dokumentasjon fra Sanofi/Regeneron (heretter omtalt som Sanofi), og godkjent preparatomtale.

Cemiplimab har flere godkjente indikasjoner, og fikk sin første markedsføringstillatelse 28.06.2019 (2). Indikasjonsutvidelsen vi oppsummerer i denne metodevurderingen ble godkjent av det europeiske legemiddelbyrået (EMA) og fikk innvilget markedsføringstillatelse 21.06.2021 (3).

En oppsummering av behandlingstkostnader og budsjettkonsekvenser ved bruk av cemiplimab til behandling av NSCLC hos voksne pasienter som uttrykker høye nivåer av PD-L1 (i ≥ 50 % tumorceller) vil fremkomme i et separat notat fra LIS.

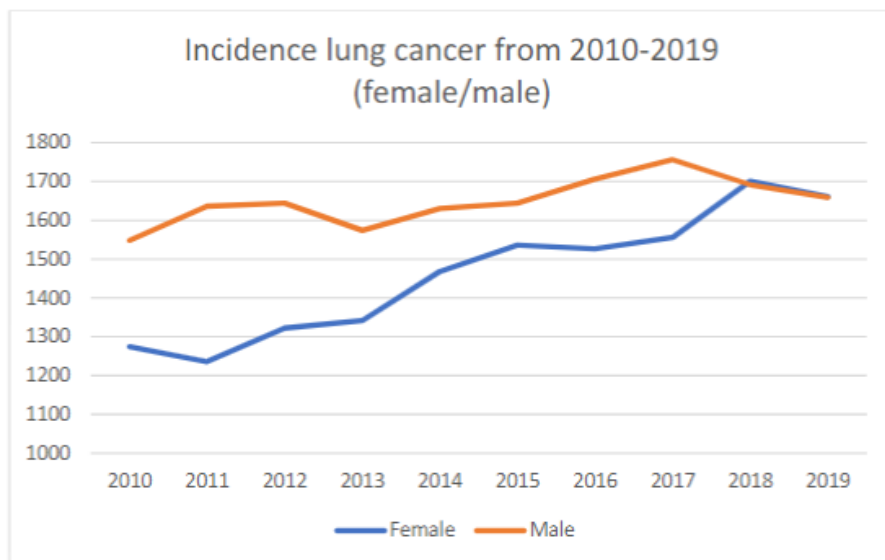
1.2 Ikke-småcellet lungekreft (NSCLC)

Lungekreft deles inn i to typer, basert på histologi; ikke-småcellet (NSCLC) og småcellet (SCLC). Ikke-småcellet utgjør ca. 85 % av lungekrefttilfellene og deles igjen inn i tre undergrupper; adenokarsinom, plateepitelkarsinom og storcellet karsinom. Majoriteten (90-95 %) av NSCLC-pasientene er EGFR-mutasjonsnegative eller ALK-translokasjonsnegative (4).

Lungekreft er den nest hyppigste krefttypen blant både kvinner og menn i Norge. Lungekreft utgjør omtrent 10 % av alle nye årlige krefttilfeller i Norge. Antall nye pasienter (insidens) som får lungekreft har steget jevnt de siste årene, og de fem siste årene har det vært over 3000 nye tilfeller hvert år. I 2020 ble det registrert 3246 nye tilfeller av lungekreft. Det er flere årsaker til økt totalantall (prevalens); antall kvinner som får lungekreft øker, det blir flere eldre i befolkningen og befolkningsantallet øker. Lungekreft rammer flest over 50 år, og det er omtrent like mange kvinner som menn som har fått kreft de siste årene (4). Median alder ved diagnosetidspunkt for lungekreft er 72 år for både kvinner og menn. Fem års relativ overlevelse er 27,8 %.

I 8 av 10 tilfeller er røyking årsaken til utviklingen av lungekreft. Andre risikofaktorer er innpusting av asbeststøv og radongass. Prognosen for pasienter med metastatisk lungekreft er dårlig, men de siste årene har det skjedd en utvikling i effektive behandlinger. Prognose for pasienter med lungekreft avhenger av histologisk diagnose inkludert biomarkører, sykdommens stadium og spredning, pasientens

generelle helsetilstand og alder. Ved PD-L1 ekspresjon på tumorcellene har man en prediktiv biomarkør for nytten av immunterapi (5).



Source: Cancer Registry in Norway 2019(44).

Figur 1: Antall nye tilfeller (insidens) av lungekreft i Norge for begge kjønn mellom 2010-2019

1.2.1 Pasientgrunnlag

I en tidligere metodevurdering for samme bruksområde (6) ga klinikere innspill på at det er lagt inn en PD-L1-uttrykksgrense på 75 %. Pasienter med svulster hvor > 75 % av tumorcellene uttrykker PD-L1, vil som oftest være aktuelle for monoterapi med pembrolizumab. Pasienter med uttrykk mellom 50-75 % og samtidig god allmenntilstand og/eller i yngre aldersgrupper, blir vurdert for behandling som ved PD-L1-uttrykk < 50 %. Dette beskrives også i innsendt dokumentasjon, hvor Sanofi har fått innspill fra norske klinikere.

Sanofi presenterer i sin innsendte dokumentasjon tall fra 2018, til beregning av aktuell pasientpopulasjon for immunterapi (Tabell 1). Det er da antatt at det hovedsakelig er pasienter med svært høyt PD-L1 uttrykk (>75 %) som er aktuelle for immunterapi som monobehandling. Sanofi antar i sin innsendte dokumentasjon at det vil være ca. 324 pasienter (i det femte budsjettåret). Legemiddelverket har i tidligere metodevurdering antatt at om lag 200 nye pasienter årlig vil være aktuelle for immunterapi som monoterapi for denne indikasjonen (6).

Legemiddelverket har ikke konferert med kliniske eksperter i forbindelse med denne metodevurderingen, men antar at pasientgrunnlaget vil være i størrelsesorden 200-300 pasienter, i tråd med tidligere metodevurderinger for tilsvarende pasientpopulasjon.

Tabell 1: Antall pasienter som er aktuelle for immunterapi. Kilde: Sanofi (innsendt dokumentasjon)

Explaining text	Figure	Source
Pathology confirmed NSCLC cases in 2018	2253	Quality register for lung cancer 2018
Percentage NSCLC path confirmed cases tested for PDL-1	88.8%	Quality register for lung cancer 2018
Patients tested with PDL-1 antibody	2001	Calculation
Percentage of patients treated with a curative intent	37 %	Quality register for lung cancer 2018
Number of patients treated with a curative intent	740	Calculation
50% of these will relapse	370	KOL- Odd Terje Brustugun
Patients eligible for immunotherapy	1631	Calculation
Percentage patients with PDL-1 \geq 50%	33,33 %	Odd Terje Brustugun
Patients with PDL-1 \geq 50% eligible for immunotherapy	544	
Patients with PDL-1 \geq 75% eligible for immunotherapy	272	KOL input: Patients with PDL-1 \geq 75% are offered monotherapy with immunotherapy, whereas patients with PDL-1 \geq 50% are often offered combination therapy. Approximately 50% of PDL-1 \geq 50% eligible patients are predicted to be PDL-1 \geq 75%

1.3 Alvorlighetsgrad og prognosetap

Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorligheten til den aktuelle tilstanden/sykdommen. Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Dette kriteriet får kun betydning dersom Sanofi dokumenterer kostnadseffektivitet ved hjelp av en kostnad-per-QALY-analyse. Ettersom dette er en forenklet metodevurdering som har som formål å oppsummere effekt og sikkerhet av cemiplimab, har Legemiddelverket ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

Monoterapi med cemiplimab vil brukes til behandling av NSCLC, som er en alvorlig sykdom med konsekvenser for pasientens livskvalitet og tap av leveår. I tidligere metodevurdering av immunterapi til behandling av tilsvarende pasientpopulasjon som omtales i denne metodevurderingen, har Legemiddelverket beregnet et absolutt prognosetap (APT) på ca. 11,5 QALYs. Anslått gjennomsnittsalder var 68 år i relevant norsk pasientpopulasjon for den tidligere metodevurderingen (7).

1.4 Førstelinjebehandling av ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) hos pasienter med høyt PD-L1 uttrykk

1.4.1 Behandling med cemiplimab

- *Indikasjon*

Cemiplimab (Libtayo) som monoterapi er indisert som førstelinjebehandling av voksne pasienter med ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) som uttrykker PD-L1 (i ≥ 50 % tumorceller), uten EGFR-, ALK- eller ROSI-avvik, som har:

- lokalt fremskredet NSCLC som ikke er kandidater for definitiv kjemostråling, eller
- metastatisk NSCLC

Det er overnevnte indikasjon som er aktuelle for denne metodevurderingen. Cemiplimab (Libtayo) har også følgende indikasjoner:

- Som monoterapi til behandling av voksne pasienter med metastatisk eller lokalavansert kuant plateepitelkarsinom (mCSCC eller laCSCC) som ikke er egnet for kurativ kirurgi eller kurativ strålebehandling.
- Som monoterapi til behandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk basalcellekarsinom (laBCC eller mBCC) som har hatt sykdomsprogresjon med eller er intolerante overfor en «hedgehoghemmer» (HHI).
- *Virkningsmekanisme*
Cemiplimab er et fullstendig, humanisert IgG4 monoklonalt antistoff som bindes til programmert celledød- 1 (PD-1)-reseptoren, og blokkerer interaksjonen med ligandene PD-L1 og PD-L2. Cemiplimab potenserer T-celleresponser, inkludert anti-tumorresponser, gjennom blokkering av PD-1-binding til ligandene PD-L1 og PD-L2.
- *Dosering*
Anbefalt dose er 350 mg cemiplimab hver 3. uke, administrert som intravenøs infusjon over 30 minutter. Behandlingen kan fortsette frem til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet inntreffer. For behandling med cemiplimab som monoterapi skal pasienter velges basert på PD-L1-tumoruttrykk med validert test.
- *Bivirkninger*
De vanligste bivirkningene ($\geq 1/10$) er øvre luftveisinfeksjoner (10,8 %), anemi (13 %), redusert matlyst (12,5 %), muskel- og skjelettsmerter (29,8 %), hoste (12,5 %), kvalme (12,3 %), diaré (16,7 %), utslett (22,7 %), fatigue (28,1 %), kløe (13,1 %) og forstoppelse (10,8 %).
Det er sett alvorlige og fatale immunrelaterte bivirkninger med cemiplimab. De fleste oppstår under behandling, men kan også oppstå etter avsluttet behandling.

For utfyllende informasjon henvises det til preparatomtale for Libtayo (8).

1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Alle pasienter med NSCLC testes i dag rutinemessig for PD-L1-uttrykk. Nasjonale retningslinjer beskriver at pembrolizumab som monoterapi kan vurderes hos pasienter med høyt PD-L1-uttrykk (over 50 %), ved kontraindikasjon mot kjemoterapi eller ved usikkerhet knyttet til toleransen for kjemoterapi (9).

Som tidligere nevnt har klinikere gitt innspill i tidligere metodevurdering at det i klinisk praksis er lagt inn en PD-L1-uttrykksgrense på 75 % for monoterapi med pembrolizumab.

Dagens LIS-anbud for onkologi beskriver pembrolizumab som førstelinjebehandling for immunterapi ved NSCLC (Tabell 2)(10). Som alternativ er atezolizumab beskrevet som annen tilgjengelig behandling. Europeiske retningslinjer beskriver også pembrolizumab som førstevalg, med atezolizumab som annen tilgjengelig behandling (11).

Tabell 2: Immunterapi ved NSCLC i 1.linje

Rangering	Anbefalt behandling	Månedskostnad inkl. admin.	Legemiddelkostnad per måned	Dosering og admin.form
Førstevalg	pembrolizumab (Keytruda)*			400 mg infusjon q6w
Andrevalg	pembrolizumab (Keytruda)*			200 mg infusjon q3w
* Er innført av Beslutningsforum for følgende relevante indikasjoner: - Førstelinjebehandling av lokalavansert eller metastatisk PD-L1 positiv ikke-småcellet lungekreft hos voksne med PD-L1 uttrykk på minst 50 % uten EGFR- eller ALK-positive mutasjoner i tumor - I kombinasjon med pemetreksed og platinumholdig kjemoterapi til førstelinjebehandling av ikke-småcellet lungekreft uten plateepitelhistologi med PD-L1 uttrykk lavere enn 50% - I kombinasjon med karboplatin og enten paklitaksel eller nab-paklitaksel ved førstelinjebehandling av metastatisk plateepitel ikke-småcellet lungekreft for pasienter med PD-L1-uttrykk < 50%				

Annen tilgjengelig behandling

Rangering	Anbefalt behandling	Månedskostnad inkl. admin.	Legemiddelkostnad per måned	Dosering og admin.form
Førstevalg	atezolizumab (Tecentriq)*			1200 mg infusjon q3w
Andrevalg	atezolizumab (Tecentriq)*			1680 mg infusjon q4w
Tredjevalg	atezolizumab (Tecentriq)*			840 mg infusjon q2w
* Er innført av Beslutningsforum for følgende relevante indikasjoner:				

- Førstelinjebehandling av metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med tumor som har PD-L1 ekspresjon i $\geq 50\%$ tumorceller (TC) eller i $\geq 10\%$ tumorinfiltrerende immunceller (IC) og som ikke har EGFR-mutasjons- eller ALK-translokasjonspositiv NSCLC

1.4.3 Plassering av cemiplimab i behandlingstilbudet

Cemiplimab har et bruksområde tilsvarende pembrolizumab som monoterapi til førstelinjebehandling til pasienter med høyt PD-L1 uttrykk i tumor uten EGFR eller ALK-positive mutasjoner. Det antas at cemiplimab vil gi økt konkurranse og valgmuligheter i norsk klinisk praksis.

2. Innsendt klinisk dokumentasjon

En av studiene som danner dokumentasjonsgrunnlaget for denne forenklede metodevurderingen er fase III-studien R2810-ONC-1624, som er samme studie som også ligger til grunn for markedsføringstillatelsen (MT) for den aktuelle indikasjonsutvidelsen til cemiplimab (Libtayo). EMA har vurdert at cemiplimab gir en nytte som overstiger risikoen ved den godkjente indikasjonen «*som monoterapi til førstelinjebehandling av voksne pasienter med ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) som uttrykker PD-L1 (i ≥ 50 % tumorceller), uten EGFR-, ALK- eller ROS1-avvik, som har lokalt fremskredet NSCLC som ikke er kandidater for definitiv kjemostråling, eller metastatisk NSCLC*» (2).

Det finnes ingen direkte sammenlignende studier mellom cemiplimab monoterapi og pembrolizumab monoterapi til NSCLC med PD-L1 ≥ 50 %, som ansees som relevant komparator i norsk klinisk praksis. Sanofi har derfor gjennomført en indirekte behandlingssammenligning (ITC) mellom cemiplimab og pembrolizumab basert på et systematisk litteratursøk. Litteratursøket baserer seg på klinisk effekt og sikkerhet for førstelinjebehandling av avansert og metastatisk NSCLC stadium IIIB, IIIC eller IV hos pasienter med PD-L1 ≥ 50 %. Da dette er en forenklet metodevurdering med oppsummering av effekt og bivirkninger har ikke Legemiddelverket vurdert den indirekte sammenligningen versus pembrolizumab. Legemiddelverket har gjengitt ITC'en slik den ble levert av Sanofi kortfattet i Appendiks 1. Den videre oppsummeringen fokuserer derfor på effekten og sikkerhet av cemiplimab gjennom den pivotale kliniske studien (R2810-ONC-1624).

2.1 Oversikt over relevante, innsendte studier

Følgende studie ble identifisert, og er relevante for metodevurderingen:

Tabell 3: Oppsummering av studien R2810-ONC-1624. Kilde: Sanofi (innsendt dokumentasjon)

R2810-ONC-1624	
Sample size (n)	Intention to treat (ITT) population: n=710. PD-L1 ≥ 50 % population = 563 Safety population = 697
Study design	Randomized, multicenter, global, open-label, pivotal phase 3 study. Location: 188 locations globally.
Patient population	Patients with stage IIIB, stage IIIC, or stage IV squamous or non-squamous NSCLC who <ul style="list-style-type: none"> •Were not candidates for surgery or treatment with definitive chemoradiotherapy. •Whose tumors expressed PD-L1 in ≥ 50 % of tumor cells as determined using a test performed according to instructions for use •Whose tumors had no EGFR, ALK, or ROS1 aberrations; and •Who had received no prior systemic treatment for their advanced disease
Intervention (s)	Cemiplimab 350 mg monotherapy intravenous (IV) every 3 weeks for up to 108 weeks or until disease progression, unacceptable toxicity, death, or withdrawal of consent

Comparator(s)	Platinum-based doublet chemotherapy. The choice of chemotherapy from the below options was at the discretion of the investigator and was decided and documented for each patient prior to randomization. Chemotherapy was administered IV for 4 to 6 cycles according to the local prescribing information and practice guidelines, or until disease progression, unacceptable toxicity, death, or withdrawal of consent. Patients randomized to chemotherapy received one of the following histology-specific regimens (4): <ul style="list-style-type: none"> •Paclitaxel + cisplatin or carboplatin •Gemcitabine + cisplatin or carboplatin •Pemetrexed + cisplatin or carboplatin followed by optional pemetrexed maintenance (it was strongly recommended that patients with squamous NSCLC do not receive pemetrexed-containing regimens)
Follow-up period	Study dates: May 29, 2017, to last data cutoff date (March 1,2020). Median duration of follow up: 13,1 months
Primary endpoints	Overall survival (OS) Progression free survival (PFS)
Secondary endpoints	Objective response rate (ORR)
Cross over	<ul style="list-style-type: none"> • Patients who experienced Response Evaluation Criteria in Solid Tumours version 1.1 (RECIST)-defined progressive disease (PD) on cemiplimab and confirmed by the central independent review committee (IRC) were given the option to continue treatment with cemiplimab 350 mg every 3 weeks for up to 108 additional weeks, with the addition of histology-specific platinum-based doublet chemotherapy for 4 cycles, provided they met specific treatment criteria and had not completed the 108-week treatment period with cemiplimab. •Patients who experienced IRC-confirmed RECIST1.1-defined PD on chemotherapy were given the option to cross over to cemiplimab monotherapy 350 mg every 3 weeks for up to 108 weeks, provided they met treatment criteria.

2.1.1 Studier som pågår

Det pågår flere studier som undersøker cemiplimab alene eller sammen med andre legemidler til behandling av ulike kreftformer, også ikke-småcellet lungekreft.

[NCT03916627](#): Åpen, randomisert fase II studie som undersøker effekten av neoadjuvant behandling med cemiplimab ved operabel ikke-småcellet lungekreft, hepatocellulær karsinom og plateepitelkarsinom i hode og hals (HNSCC). Estimert ferdig september 2029.

[NCT03409614](#): dobbeltblindet, randomisert, fase III studie som undersøker cemiplimab og platinabasert kjemoterapi hos pasienter med lungekreft. Estimert ferdig juli 2023.

[NCT04291105](#): åpen, ikke randomisert fase II studie som undersøker «vesicular stomatitis virus» (VV1)-behandling i kombinasjon med cemiplimab til behandling av ikke-småcellet lungekreft og melanom. Estimert ferdig mars 2025.

For ytterligere opplysninger og en oversikt over pågående kliniske studier henvises det til nettstedet [ClinicalTrials.gov](#).

Innsendt klinisk dokumentasjon

R2810-ONC-1624-studien danner dokumentasjonsgrunnlaget for denne forenklede metodevurderingen. Studien er en randomisert, multisenter, åpen fase III-studie, og er den samme som lå til grunn for markedsføringstillatelsen (MT) for den aktuelle indikasjonsutvidelsen til cemiplimab. Pasientene ble randomisert 1:1 til å motta enten cemiplimab eller utprøvers valg av kjemoterapi-kombinasjoner. R2810-ONC-1624-studien hadde et åpent studiedesign, som betyr at pasientene i studien visste hvilken behandling de mottok. De to primære endepunktene var totaloverlevelse (OS) og progresjonsfri overlevelse (PFS). Pasienter som opplevde sykdomsprogresjon på cemiplimab (komitevurdert progresjon) kunne fortsette behandling med cemiplimab i kombinasjon med histologibetinget kjemoterapi i ytterligere 108 uker dersom de ikke allerede hadde fullført 108 ukers behandling med cemiplimab. Pasienter i kjemoterapi-armen kunne krysse over og motta behandling med cemiplimab etter sykdomsprogresjon, dersom de møtte behandlingskriteriene.

Pasientpopulasjon

Pasientkarakteristika fra R2810-ONC-1624-studien er vist i Tabell 6. Studien ekskluderte pasienter som ikke hadde røykt (≤ 100 sigaretter i løpet av livet).

Tabell 6: Pasientkarakteristika fra ITT-populasjon R2810-ONC-1624-studien. Kilde: Sanofi (Innsendt dokumentasjon).

	Cemiplimab n=356	IC chemo n=354
Age, median (years)	63	64
Male (%)	87,6	83,1
Disease stage: IIIB (%)	14,6	11
Disease stage: IIIC (%)	3,1	3,4
Disease stage: IV (%)	82,3	85,3
ECOG performance status 0 (%)	27	27,1
ECOG performance status 1 (%)	73	72,9
Current smoker	37,4	33,9
Former smoker	62,6	66,1
Never smoker	0	0
Squamous histology	44,7	42,9
Non-squamous histology	55,3	57,1

a) ITT population includes 56 patients with PD-L1<50% on retest and 91 patients with no results for PD-L1 expression.

Abbreviations: Chemo = platinum-based chemotherapy; ECOG = Eastern Oncology Cooperative Group;

IC = investigator's choice; ITT = intention to treat

Dosering:

Pasienter i cemiplimab-armen (n=356) ble behandlet intravenøst med 350 mg cemiplimab hver tredje uke i inntil 108 uker eller til sykdomsprogresjon, uakseptabel toksisitet, død eller til behandlers eller pasientens avgjørelse om å trekke seg fra studien.

Pasienter i kjemoterapi-armen ble behandlet med en av følgende kjemoterapi-kombinasjoner (utprøvers valg av følgende):

- Paclitaxel + cisplatin eller carboplatin (n=139)
- Gemcitabin + cisplatin eller carboplatin (n=74)
- Pemetrexed + cisplatin eller carboplatin etterfulgt av valgfri pemetrexed som vedlikeholdsbehandling (n=141)

Kjemoterapi-kombinasjonene ble valgt av utprøver før randomisering av pasientene. Behandlingene ble administrert intravenøst hver fjerde til sjette uke basert på gjeldende retningslinjer for kjemoterapi-kombinasjonene. Behandlingen fortsatte inntil sykdomsprogresjon, uakseptabel toksisitet, død eller til behandler eller pasientens avgjørelse om å trekke seg fra studien.

Etterfølgende behandling:

En oversikt over andel pasienter som fikk etterfølgende behandling eller krysset over til annen behandling i studien er beskrevet i Tabell 4.

Tabell 4: Oversikt over etterfølgende behandling. Kilde: Sanofi (innsendt dokumentasjon).

Studie	Studiearm	Andel som mottok etterfølgende behandling
R2810-ONC-1624 Median oppfølgingstid 13,1 måneder	Kjemoterapi	42,4 % krysset over til cemiplimab
	cemiplimab	14,3 % fikk etterfølgende behandling med cemiplimab + kjemoterapi.

2.2 Resultater fra R2810-ONC-1624

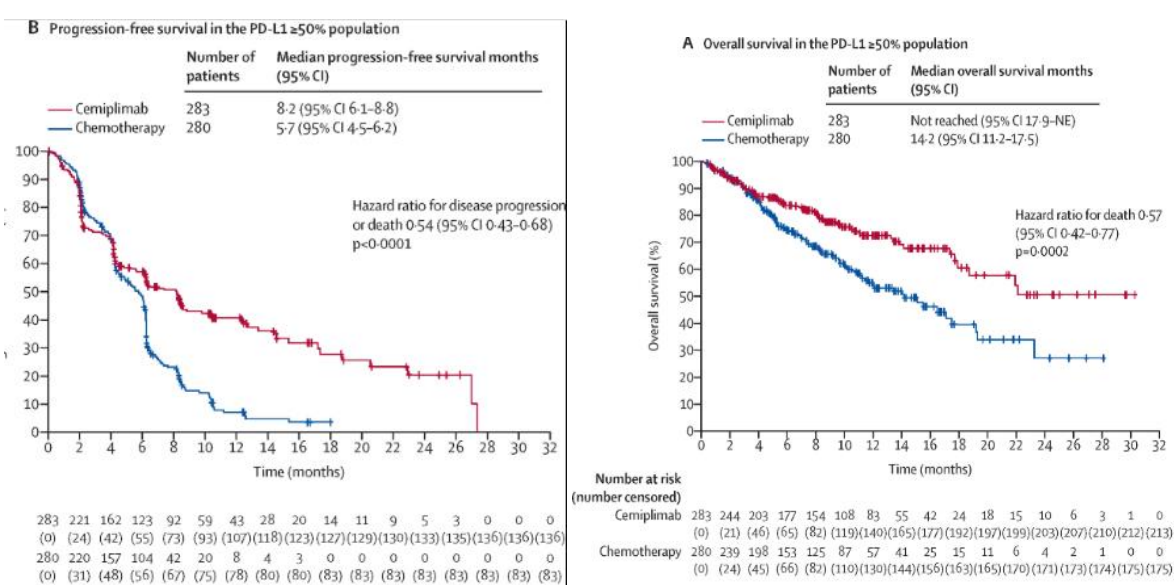
R2810-ONC-1624

Median prognosefri overlevelse (PFS) var signifikant høyere i cemiplimab-armen sammenlignet med kjemoterapi-armen (datakutt 1. mars 2020), med 8,2 måneder (95 % KI: 6,1 - 8,8) vs. 5,7 måneder (95 % KI: 4,5 - 6,2) ($p = 0,0001$; HR = 0,54 [95 % KI: 0,43 - 0,68]). Den estimerte sannsynligheten for PFS i cemiplimab-armen ved 12 og 18 måneder var henholdsvis 41 % (95 % KI: 34 - 48) og 28 % (95 % KI: 19 - 37). For kjemoterapi-armen var resultatene henholdsvis 7 % (95 % KI: 4 - 12) og NE (95 % KI: NE - NE) ved 12 og 18 måneder. Median PFS var høyere i cemiplimab-armen også i de ulike subgruppene som ble undersøkt.

Median totaloverlevelse (OS) ble ikke nådd for cemiplimab-armen (95 % KI: 17,9 - NE). For kjemoterapi-armen var median OS 14,2 måneder (95 % KI: 11,2 - 17,5) ($p = 0,0002$; HR = 0,57 [95 % KI: 0,42 - 0,77]). Den estimerte sannsynligheten for OS i cemiplimab-armen ved 12 og 24 måneder var henholdsvis 72 %

(95 % KI: 66 - 78) og 50 % (95 % KI: 36 - 63). For kjemoterapi-armen var resultatene henholdsvis 54 % (95 % KI: 46 - 61) og 27 % (95 % KI: 14 - 43) ved 12 og 24 måneder.

OS-fordelen for cemiplimab var tydelig i alle subgrupper som ble undersøkt, utenom kvinnelige pasienter (i PD-L1 \geq 50 % populasjonen; n=25/84) og pasienter inkludert i Asia (ITT-populasjon; n=18/77).



Figur 2: Progresjonsfri overlevelse (PFS) (til venstre) og total overlevelse (OS) (til høyre) for pasienter med PD-L1 \geq 50 % fra R2810-ONC-1624, datakutt 1. mars 2020, median oppfølgningstid 13,1 måneder (12).

Objektiv responsrate (ORR) var høyere i cemiplimab-armen sammenlignet med kjemoterapi-armen; 39 % (95 % KI: 34 - 45) for cemiplimab vs. 20 % (95 % KI: 16 - 26) for kjemoterapi.

Bivirkninger:

Populasjonen som ble undersøkt for sikkerhet inkluderte alle randomiserte pasienter som fikk minst en dose av et av de undersøkte legemidlene (n= 697). Ved datakutt hadde 57 % av cemiplimab-armen og 89 % av kjemoterapi-armen opplevd minst en behandlingsrelatert bivirkning (TRAE). Det var 18 % i cemiplimab-armen som avsluttet behandlingen på grunn av TRAE, sammenlignet med 12 % i kjemoterapi-armen.

De behandlingsrelaterte bivirkningene som ble rapportert av minst 5 % av pasientene i cemiplimab-armen var pruritus (6,2%), økt aspartataminotransferase (6,2%), økt alaninaminotransferase (5,9%), hypotyreose (5,6%), utslett (5,1%), nedsatt appetitt (5,1%) og anemi (5,1%).

De behandlingsrelaterte bivirkningene som ble rapportert av minst 5 % av pasientene i kjemoterapi-armen var anemi (44,4%), kvalme (26,6%), alopecia (23,7%), nøytropeni (17,8 %), nedsatt appetitt

(14,3%), trombocytopeni (14,3%), oppkast (13,2 %), fatigue (12,3%), redusert antall nøytrofile (12,3%), forstoppelse (10,2%) redusert antall blodplater (10,2%), polynevropati (10,2%), leukopeni (8,8%), nedsatt antall hvite blodceller (8,2%), asteni (7,3%), diarè (6,7%), artralgi (6,1%), økt blodkreatin (5,8%) og hypermagnesi (5,8%).

Tabell 5: Sammendrag av behandlingsrelaterte bivirkninger (TRAE) i R2810-ONC-1624-studien. Kilde: Sanofi (innsendt dokumentasjon).

	Cemiplimab (N=355)	Chemotherapy (N=342)
Number of TRAEs	723	1763
Number of NCI Grade 3–5 TRAEs	78	332
Number of serious TRAEs	55	99
Number of patients with any TRAE, n (%)	204 (57.5)	303 (88.6)
Number of patients with any NCI Grade 3–5 TRAE, n (%)	50 (14.1)	134 (39.2)
Number of patients with any serious TRAE, n (%)	38 (10.7)	53 (15.5)
Number of patients who discontinued study treatment due to TRAE, n (%)	18 (5.1)	12 (3.5)
Number of patients with any TRAE leading to a drug interruption/delay, n (%)	53 (14.9)	86 (25.1)
Number of patients with any TRAE leading to a dose reduction, n (%)	0	51 (14.9)
Number of patients with any TRAE resulting in death, n (%)	9 (2.5)	7 (2.0)

NCI Grades were coded using CTCAE version 4.03.

A patient is counted only once for multiple occurrences within a category.

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; NCI = National Cancer Institute; TRAE = treatment-related adverse event.

3. Avsluttende merknader

I henhold til gjeldende bestilling fra Bestillerforum har Legemiddelverket oppsummert klinisk effekt og sikkerhet ved behandling med cemiplimab som monoterapi til førstelinjebehandling av voksne pasienter med ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) som uttrykker PD-L1 (i ≥ 50 % tumorceller), uten EGFR-, ALK eller ROS1-avvik, som har: - lokalt fremskredet NSCLC som ikke er kandidater for definitiv kjemostråling, eller-metastatisk NSCLC. For et kort sammendrag av hovedtrekkene i metodevurderingen, se Oppsummering.

En oppsummering av behandlingstkostnader og budsjettkonsekvenser ved bruk av cemiplimab til behandling av aktuell pasientpopulasjon vil fremkomme i et separat notat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS).

Statens legemiddelverk, 15-08-2022

Elisabeth Bryn
enhetsleder

Monica H. Akerholdt
Saksutreder

Referanser

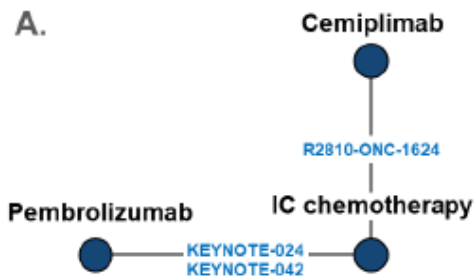
1. Nye Metoder. Cemiplimab (Libtayo) - Indikasjon III 2021 [Available from: <https://nyemetoder.no/metoder/cemiplimab-libtayo-indikasjon-iii>].
2. European Medicines Agency. EPAR 2019 [Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/libtayo>].
3. European Medicines Agency. Libtayo - Procedural steps taken and scientific information after the authorisation 2022 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/libtayo-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf].
4. Nasjonalt kvalitetsregister for lungekreft. Årsrapport. resultater og forbedringstiltak fra nasjonalt kvalitetsregister for lungekreft 2020 [Available from: <https://www.kreftregisteret.no/globalassets/publikasjoner-og-rapporter/arsrapporter/publisert-2021/arsrapport-nasjonalt-kvalitetsregister-for-lungekreft-2020.pdf>].
5. Practice BB. Patient information from BMJ: Lung cancer (non-small-cell) 2021 [Available from: <https://bestpractice.bmj.com/patient-leaflets/en-gb/pdf/1182262559338.pdf>].
6. Statens Legemiddelverk. Metodevurdering Tecentriq (atezolizumab) 2021 [Available from: https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/ID2020_006_Atezolizumab_Tecentriq_%20mNSCLC%20PD-L1%20h%C3%B8y-%20hurtig%20metodevurdering%20-%20kun%20off%20vers.pdf].
7. Statens Legemiddelverk. Metodevurdering: Pembrolizumab (Keytruda) til førstelinjebehandling av metastatisk ikke-småcellet lungekreft med tumor som uttrykker PD-L1 med $\geq 50\%$ 2017 [Available from: https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/K/Keytruda_%20lungekreft_1L%20%202017.pdf].
8. Statens Legemiddelverk. Libtayo preparatomtale 2021 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/libtayo-epar-product-information_no.pdf].
9. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom 2021 [Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/lungekreft-mesoteliom-og-thymom-handlingsprogram>].
10. Sykehusinnkjøp. Anbefalinger for onkologiske og kolonistimulerende legemidler 2022 [Available from: <https://sykehusinnkjop.no/seksjon/avtaler-legemidler/Documents/Onkologi/Onkologiske-og-kolonistimulerende-legemidler.pdf>].
11. ESMO (European society for medical oncology). Clinical practice guidelines 2020 [Available from: <https://www.esmo.org/content/download/347819/6934778/1/ESMO-CPG-mNSCLC-15SEPT2020.pdf>].
12. Sezer A, Kilickap S, Gümüş M, Bondarenko I, Özgüroğlu M, Gogishvili M, et al. Cemiplimab monotherapy for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 of at least 50%: a multicentre, open-label, global, phase 3, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2021;397(10274):592-604.

13. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. Five-Year Outcomes With Pembrolizumab Versus Chemotherapy for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score ≥ 50 . *J Clin Oncol*. 2021;39(21):2339-49.
14. Mok TSK, Wu YL, Kudaba I, Kowalski DM, Cho BC, Turna HZ, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2019;393(10183):1819-30.
15. Freemantle N, Xu Y, Wilson FR, Guyot P, Chen CI, Keeping S, et al. Network meta-analysis of immune-oncology monotherapy as first-line treatment for advanced non-small-cell lung cancer in patients with PD-L1 expression ≥ 50 . *Ther Adv Med Oncol*. 2022;14:17588359221105024.

Appendiks 1

Det finnes ingen direkte sammenlignende studier mellom cemiplimab monoterapi og pembrolizumab monoterapi til NSCLC med PD-L1 $\geq 50\%$, som ansees som relevant komparator i norsk klinisk praksis. Sanofi har derfor gjennomført en indirekte behandlingssammenligning (ITC) mellom cemiplimab og pembrolizumab basert på et systematisk litteratursøk. Litteratursøket baserer seg på klinisk effekt og sikkerhet for førstelinjebehandling av avansert og metastatisk NSCLC stadium IIIB, IIIC eller IV hos pasienter med PD-L1 $\geq 50\%$. Søket ble først gjennomført 24. oktober 2019 og deretter oppdatert 18. november 2020. De elektroniske databasene som ble brukt inkluderte Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), Excerpta Medica dataBASE (Embase) og Cochrane CENTRAL Register of Controlled Trials (CENTRAL).

Basert på det systematiske litteratursøket, har Sanofi identifisert og vurdert følgende studier som aktuelle for inklusjon i ITC: R2810-ONC-1624, KEYNOTE-024 og KEYNOTE-042.



Figur 3: Nettverk for indirekte sammenligning

1.1 Sammenligning av studiene som inngår i ITC-analysen

De inkluderte studiene i ITC-analysen hadde lignende inklusjonskriterier med hensyn på alder, funksjonsstatus (ECOG-status), sykdomsstadium, kjent PD-L1-status, ingen tidligere kjemoterapi for metastatisk sykdom og fravær av mutasjoner i EGRF-reseptor eller translokasjon i ALK-genet. KEYNOTE-042 inkluderte pasienter med PD-L1 på minst 1 % av tumorcellene, men hadde også resultater for subgruppen med $\geq 50\%$. Det var et krav i de tre studiene at pasientene hadde forventet levetid på minst 3 måneder.

1.1.1 Sammenligning av pasientkarakteristika

Det var i hovedsak balanserte pasientkarakteristika mellom de tre studiene. R2810-ONC-1624 ekskluderte pasienter som ikke hadde røykt (≤ 100 sigaretter i løpet av livet). Det var noe ulikheter mellom fordelingen av plateepitelhistologi/ikke-plateepitelhistologi mellom studiene. Se tabell 6.

Tabell 6: Pasientkarakteristika fra studiene som inngår i den indirekte sammenligningen. Kilde: Sanofi (Innsendt dokumentasjon).

	R2810-ONC-1624: ITT population ^a Cemiplimab/ IC chemo	KEYNOTE-024: Pembrolizumab/ IC chemo	KEYNOTE-042: Subgroup, PD-L1 ≥ 50% ^c Pembrolizumab/ IC Chemo	Description (how/in which direction is the clinical response affected)	Additional comments
Age, median (years)	63/64	64,5/66	63/64	Not analyzed	Distributions of patient age were generally similar across trials and thus clinical response for this subgroup was not analyzed separately
Male	87,6/83,1	59,7/62,9	69/70	Not analyzed	Distributions of gender were generally similar across trials identified for NMA, thus this subgroup was not analyzed separately
Disease stage: IIIB (%)	14,6/11	0,6/0,7	9 ^d /12 ^d	Not analyzed	KEYNOTE-024: PFS/OS data not available separately for locally advanced or metastatic. In KEYNOTE-024, one patient in the Pembrolizumab arm and one patient in the IC chemo arm had Stage IIIB disease, which reflects a deviation from the study eligibility criteria in the protocol, which restricted the trial population to Stage IV patients. KEYNOTE-042: Reported as locally advanced or metastatic –not reported separately for advanced stage IIIB or IIIC
Disease stage: IIIC (%)	3,1/3,4	0/0			
Disease stage: IV (%)	82,3/85,3	99,4/99,3	91 ^d /88 ^d		
ECOG performance status 0 (%)	27/27,1	35,1/35,1	32/30	Not analyzed	Distributions of ECOG statuses (0 or 1) were generally similar across trials identified for NMA, thus this subgroup was not analyzed separately. One patient in KEYNOTE-024 had an ECOG score of two at baseline, despite eligibility criteria restricting to patients with an ECOG of zero or one.
ECOG performance status 1 (%)	73/72,9	64,3 ^b /64,9	68/70		
Current smoker	37,4/33,9	22,1/20,5	19/20	Not analyzed	Distributions of smoking status (current, former, never smoker) were generally similar across trials identified for NMA, thus this subgroup was not analyzed separately. R2810-ONC-1624 was limited to current and former smokers with the rationale that the benefit of PD-1 blockage has not been shown in
Former smoker	62,6/66,1	74,7/66,9	60/58		
Never smoker	0/0	3,2/12,6	21/22		

					never smokers (i.e., never smokers were excluded).
Squamous histology	44,7/42,9	18,8/17,9	36/38	Cemiplimab showed comparable PFS and OS benefit versus pembrolizumab in both histology subgroups	Squamous type is more difficult to treat with worse prognosis than non-squamous
Non-squamous histology	55,3/57,1	81,2/82,1	64/62		

a) ITT population includes 56 patients with PD-L1<50% on retest and 91 patients with no results for PD-L1 expression.

b) One patient treated with pembrolizumab had an ECOG performance status of two

c) Patients with PD-L1 expression status $\geq 50\%$ were considered the sole primary analysis population prior to 2015 protocol amendment

d) Reported as locally advanced or metastatic.

Abbreviations: Chemo = platinum-based chemotherapy; ECOG = Eastern Oncology Cooperative Group;

IC = investigator's choice; ITT = intention to treat; KN = KEYNOTE

1.1.2 Etterfølgende behandling

En oversikt over andel pasienter som fikk etterfølgende behandling eller krysset over til annen behandling i de tre studiene er beskrevet i Tabell 4.

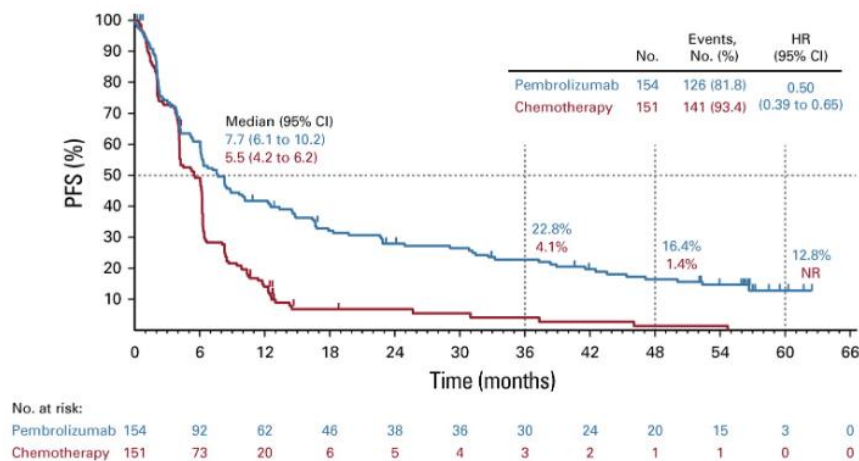
Tabell 6: oversikt over etterfølgende behandling i de kliniske studiene. Kilde: Sanofi (innsendt dokumentasjon).

Studie	Studie arm	Andel som mottok etterfølgende behandling
R2810-ONC-1624 Median oppfølgingstid 13,1 måneder	kjemoterapi	42,4 % krysset over til cemiplimab
	cemiplimab	14,3 % fikk etterfølgende behandling med cemiplimab + kjemoterapi.
KEYNOTE-024 Median oppfølgingstid 25,5 måneder	kjemoterapi	54,3 % krysset over til pembrolizumab. 9,9 % fikk anti PD-L1 behandling.
	pembrolizumab	36,4 % fikk annen kreftbehandling med kirurgi, stråleterapi, kjemoterapi eller immunterapi (pembrolizumab eller nivolumab)
KEYNOTE-024 Median oppfølgingstid 59,95 måneder	kjemoterapi	55 % krysset over til pembrolizumab. 10,6 % fikk anti PD-L1 behandling
	pembrolizumab	51,9 % fikk annen kreftbehandling.
KEYNOTE-042 Median oppfølgingstid 12,8 måneder	kjemoterapi	44 % fikk minst en annen kreftbehandling, hvor 20 % av disse fikk en annen immunterapi
	pembrolizumab	38 % fikk minst en annen kreftbehandling, hvor 3 % fikk en annen immunterapi

1.2 Resultater fra enkeltstudier for pembrolizumab

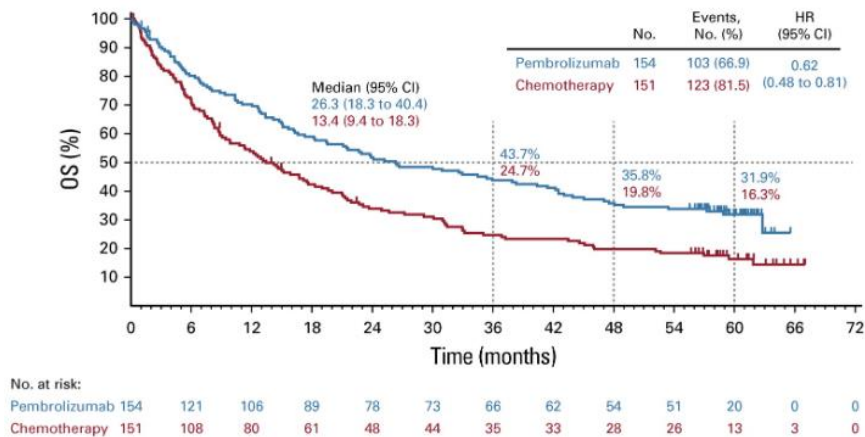
KEYNOTE-024

I den oppdaterte analysen med median oppfølgingstid på 59,9 måneder (datakutt juni 2020) var det forbedret PFS i pembrolizumab-armen sammenlignet med kjemoterapi-armen. Median PFS for pembrolizumab var 7,7 måneder (95 % KI: 6,1 - 10,2) og for kjemoterapi 5,5 måneder (95 % KI: 4,1 - 6,2) (HR=0,50, 95 % KI: 0,39 - 0,65) (**Feil! Fant ikke referansekilden.**).



Figur 4: Progresjonsfri overlevelse (PFS) i ITT-populasjonen (PD-L1 TPC \geq 50 %) fra KEYNOTE-024, datakutt juni 2020, median oppfølgingstid 59,9 måneder (13).

Median OS var 26,3 måneder (95 % KI: 18,3 - 40,4) for pembrolizumab-armen og 13,4 måneder (95 % KI: 9,4 - 18,3) for kjemoterapi (HR=0,62; 95 % KI: 0,48 - 0,81) (**Feil! Fant ikke referansekilden.**). Estimert 5-års overlevelse var 31,9 % (95 % KI: 24,5 - 39,5) i pembrolizumab-armen sammenlignet med 16,3 % (95 % KI: 10,6 - 23) i kjemoterapi-armen.



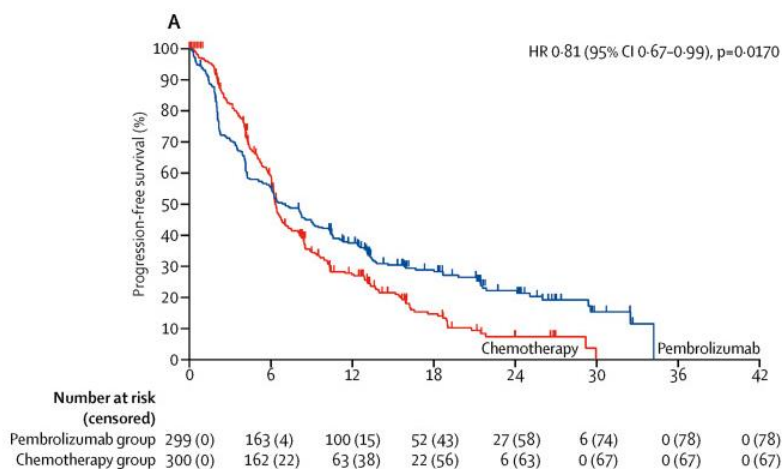
Figur 5: Totaloverlevelse (OS) i ITT-populasjonen (PD-L1 TPC \geq 50 %) fra KEYNOTE-024. Datakutt juni 2020. Median oppfølgingstid 59,9 måneder (13).

ORR var høyere i pembrolizumab-armen (46, 1% [95 % KI: 38,1 – 54,3]) enn i kjemoterapi-armen (31,1 % [95 % KI: 23,8 – 39,2]).

Ved datakutt juni 2020 var det 76,6 % av pasientene i pembrolizumab-armen som opplevde minst en TRAE, til sammenligning med 90 % i kjemoterapi-armen. Det var 13,6 % som avsluttet behandlingen på grunn av TRAE i pembrolizumab-armen mot 10,7 % i kjemoterapi-armen.

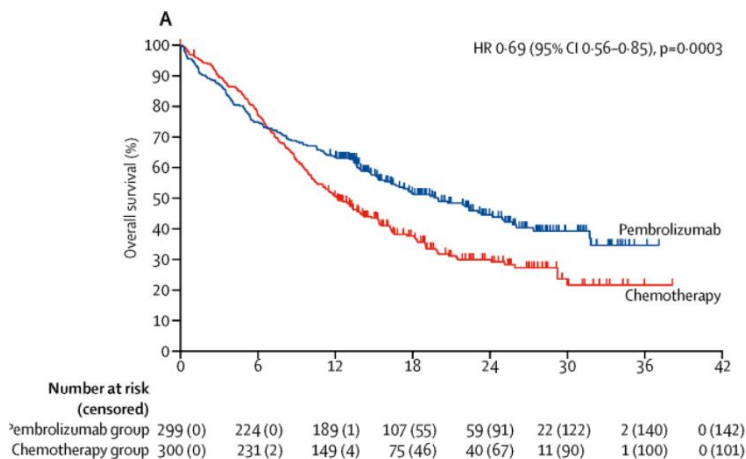
KEYNOTE-042

Ved datakutt februar 2018 var median PFS for subgruppen av pasienter med PD-L1 TPS \geq 50 % 7,1 måneder (95 % KI: 5,9 – 9,0) for pembrolizumab-armen og 6,4 måneder (95 % KI: 6,1 - 6,9) for kjemoterapi-armen (HR=0,81 (95 % KI: 0,67 – 0,9), p=0,0170) (**Feil! Fant ikke referanse-kilden.**).



Figur 6: Progresjonsfri overlevelse (PFS) fra undergruppen med PD-L1 TPS \geq 50 % i Keynote-042, datakutt i februar 2018, median oppfølgingstid 12,8 måneder (14).

For pasienter med PD-L1 TPS $\geq 50\%$ var median overlevelse 20 måneder (95 % KI: 15,4 - 24,9) i pembrolizumab-armen, sammenlignet med 12,2 måneder (95 % KI: 10,4-14,2) i kjemoterapi-armen (HR=0,69, 95 % KI: 0,56 - 0,85, p=0,0003) (**Feil! Fant ikke referanse-kilden.**). Data fra den endelige analysen med median oppfølgingstid på 14 måneder mangler tilgjengelige KM-data (ikke innsendt til Legemiddelverket).



Figur 7: Totaloverlevelse (OS) fra undergruppen med PD-L1 TPS $\geq 50\%$ i Keynote-042, datakutt i februar 2018, median oppfølging på 12,8 måneder (14).

ORR for pasienter med høyt PD-L1-uttrykk var 39 % (95 % KI: 34-45) i pembrolizumab-armen og 32 % (95% KI: 27-38) i kjemoterapi-armen.

Ved median behandlingstid på 12,8 måneders oppfølging hadde 62,7 % av pasientene behandlet med pembrolizumab opplevd minst en TRAE, til sammenligning med 90 % av pasientene behandlet med kjemoterapi. Av pasienter som avsluttet behandlingen på grunn av TRAE var andelen 9 % for pembrolizumab-armen og 9,4 % for kjemoterapi-armen. Det er viktig å påpeke at det ikke ble rapportert bivirkninger separat for subgruppen pasienter med PD-L1 $\geq 50\%$ i denne studien.

Oppsummering av resultater og sikkerhet fra innsendt ITC

Den indirekte sammenligningen viste at cemiplimab ga forbedring i OS, PFS og ORR sammenlignet med kjemoterapi.

Den indirekte sammenligningen i opprinnelig dokumentasjon viste at cemiplimab var assosiert med noe numerisk forbedring for PFS sammenlignet med pembrolizumab, mens OS og ORR var sammenlignbare. **Se Feil! Fant ikke referanse-kilden., Feil! Fant ikke referanse-kilden. og Feil! Fant ikke referanse-kilden..** I avslutningen av metodevurderingen fikk Legemiddelverket tilsendt en ny publikasjon med hensyn til den

indirekte sammenligningen (15). Legemiddelverket har ikke vurdert den innsendte publikasjonen og resultater som gjengis i metodevurderingen er fra opprinnelig dokumentasjon.

Tabell 7: Progresjonsfri overlevelse (PFS) for pasienter med høyt PD-L1 uttrykk (PD-L1 \geq 50 % eller TC3/IC3) i inkluderte studier. Kilde: Sanofi (innsendt dokumentasjon).

Trial	Treatment	Analysis population and/or subgroup	Source	Interim or final analysis	Median duration of follow up (months)	N	KM curve	PH violation	Median PFS (95% CI)	PFS HR (95% CI)
R2810-ONC-1624	Cemi	ITT	Data on file	Interim	13.1	356	Yes	Yes (p<0.001)	6.2 (4.5, 8.3)	0.593 (0.491, 0.718)
	IC chemo					354	Yes		5.6 (4.5, 6.1)	Reference
KEYNOTE-024	Pembro	ITT, PD-L1 \geq 50%	Reck 2016, full-text	Interim	11.2	154	Yes	Yes (p<0.001)	10.3 (6.7, NR)	0.50 (0.37, 0.68) ^d
	IC chemo					151	Yes		6.0 (4.2, 6.2)	Reference
	Pembro	ITT, PD-L1 \geq 50%	Brahmer 2020, slides	Extended follow-up	59.9	154	Yes	Yes (p=0.006)	7.7 (6.1, 10.2)	0.50 (0.39, 0.65) ^e
	IC chemo					151	Yes		5.5 (4.2, 6.2)	Reference
KEYNOTE-042	Pembro	Subgroup, PD-L1 \geq 50% ^a	Mok 2019a, full-text	Interim	12.8	299	Yes	Yes (p<0.001)	7.1 (5.9, 9.0)	0.81 (0.67, 0.99)
	IC chemo					300	Yes		6.4 (6.1, 6.9)	Reference
	Pembro	Subgroup, PD-L1 \geq 50% ^a	Mok 2019b, abstract	Final	14.0	299	No	--	6.5 (5.9, 8.5)	0.83 (0.69, 1.00)
	IC chemo					300	No		6.4 (6.2, 7.2)	Reference

Tabell 8: Totaloverlevelse (OS) for pasienter med høyt PD-L1 uttrykk (PD-L1 \geq 50 % eller TC3/IC3) i inkluderte studier. Kilde: Sanofi (innsendt dokumentasjon)

Trial	Treatment	Analysis population and/or subgroup	Interim or final analysis	Median duration of follow up (months)	N	Crossover adjusted	KM curve	PH violation	Median OS (95% CI)	OS HR (95% CI)
R2810-ONC-1624	Cemi	ITT	Interim	13.1	356	No	Yes	No (p=0.217)	22.1 (17.7, NE)	0.676 (0.525, 0.870)
	IC chemo				354	No	Yes		14.3 (11.7, 19.2)	Reference
KEYNOTE-024	Pembro	ITT, PD-L1 \geq 50%	Interim	11.2	154	No	Yes	--	NR	0.60 (0.41, 0.89)
	IC chemo				151	No	Yes		NR (9.4, NR)	Reference
	Pembro	ITT, PD-L1 \geq 50%	Interim	11.2	154	Yes ^d	Yes	--	NR	0.50 (0.34, 0.76)
	IC chemo				151	Yes ^d	Yes		12.6 (7.6, NR)	Reference
	Pembro	ITT, PD-L1 \geq 50%	Interim	19.1	154	No	Yes	--	NR (19.4, NR)	0.63 (0.46, 0.88)
	IC chemo				151	No	Yes		14.5 (9.8, 19.6)	Reference
	Pembro	ITT, PD-L1 \geq 50%	Final	25.2	154	No	Yes	No (p=0.88)	30.0 (18.3, NR)	0.63 (0.47, 0.86)
	IC chemo				151	No	Yes		14.2 (9.8, 19.0)	Reference
	Pembro	ITT, PD-L1 \geq 50%	Final	25.2	154	Yes ^d	Yes	No (p=0.469)	30.0 (18.3, NR)	0.49 (0.34, 0.69)
	IC chemo				151	Yes ^d	Yes		8.7 (7.3, 11.5)	Reference
	Pembro	ITT, PD-L1 \geq 50%	Extended follow-up	44.4	154	No	Yes	No (p=0.369)	26.3 (18.3, 40.4)	0.65 (0.50, 0.86)
	IC chemo				151	No	Yes		14.2 (9.8, 18.3)	Reference
Pembro	ITT, PD-L1 \geq 50%	Extended follow-up	59.9	154	No	Yes	No (p=0.735)	26.3 (18.3, 40.4)	0.62 (0.48, 0.81)	
IC chemo				151	No	Yes		13.4 (9.4, 18.3)	Reference	
KEYNOTE-042	Pembro	Subgroup, PD-L1 \geq 50% ^a	Interim	12.8	299	NA	Yes	Yes (p=0.005)	20.0 (15.4, 24.9)	0.69 (0.56, 0.85)
	IC chemo				300	NA	Yes		12.2 (10.4, 14.2)	Reference
	Pembro	Subgroup, PD-L1 \geq 50% ^a	Final	14.0	299	NA	No	--	20.0 (15.9, 24.2)	0.70 (0.58, 0.86)
	IC chemo				300	NA	No		12.2 (10.4, 14.6)	Reference

Notes: a) Patients with PD-L1 expression status \geq 50% were considered the sole primary analysis population prior to 2015 protocol amendment; Abbreviations: CI, confidence interval; HR, hazard ratio; IC, investigator's choice; ITT, intention to treat; NA, not applicable; NE, not evaluable; NR, not reached; OS, overall survival; PD-L1, programmed death-ligand 1; PH, proportional hazards.

Ved to år var det flere pasienter som var behandlet med cemiplimab som var i live sammenlignet med pembrolizumab (59 % vs. 49 %). Det var også signifikant flere som var behandlet med cemiplimab som var i live uten progresjon sammenlignet med pembrolizumab (37 % vs. 18 %), se **Feil! Fant ikke referansekilden.**

Tabell 9: Sammenheng av resultater for cemiplimab sammenlignet med pembrolizumab. Kilde: Sanofi (innsendt dokumentasjon).

Cemiplimab vs Pembrolizumab	
Efficacy and Safety Outcomes	Average time-varying HR (95% CI) within 1–12 months
OS	0.77 (0.54, 1.10) ^a
PFS	0.65 (0.50, 0.86)^b
Estimated % (95% CI) patients	
Alive at 24 months	58.7 (48.8, 67.4) vs 49.4 (44.0, 54.9)
Progression-free and alive at 24 months	36.7 (28.3, 44.8) vs 18.3 (13.2, 23.9)
OR (95% CI)	
ORR	1.64 (1.04, 2.62)
Grade 3–5 AEs ^c	1.47 (0.83, 2.60)
Grade 3–5 immune-mediated AEs ^d	1.75 (0.33, 7.49)
Discontinuation due to AEs	1.21 (0.58, 2.61)

^aOS fractional polynomial NMA model P1 = 1, P2 = -0.5, scale, 2nd shape

^bPFS fractional polynomial NMA model P1 = 0, P2 = -1, scale, 1st shape; proportional hazard assumption was not met;

^cMost common: diarrhoea, anemia, and hyponatremia; ^dMost common: skin reaction, pneumonitis, and colitis

Key: AE = adverse event; CI = confidence interval; HR = hazard ratio; OR = odds ratio; ORR = objective response rate; OS = overall survival; PFS = progression-free survival; bolded values are significant at 0.05

Det ble samlet sett observert en fordelaktig sikkerhetsprofil for cemiplimab og pembrolizumab sammenlignet med kjemoterapi. Immunrelaterte bivirkninger var hyppigere rapportert blant pasienter som mottok immunterapi enn kjemoterapi, men dette er forventet ettersom kjemoterapi ikke påvirker immunforsvaret på samme måte. Se ellers **Feil! Fant ikke referansekilden.** for en oppsummering av forekomsten av ulike typer bivirkninger i studiene som inngår i ITC-analysen.

Tabell 10: Sammendrag av bivirkninger i inkluderte studier. Kilde: Sanofi (innsendt dokumentasjon)

Trial	Treatment	Analysis population	Interim or final analysis	Median follow up (months)	N	All-cause AEs, n (%)			TRAEs, n (%)			IMAEs, n (%)		DAEs	
						Any grade	Grade 3 to 5	Serious	Any grade	Grade 3 to 5	Serious	Any grade	Grade 3 to 5	All-cause	Treatment-related
EMPOWER-Lung 1 (R2810-ONC-1624)	Cemi	Safety, any PD-L1	Interim	13.1	355	313 (88.2)	132 (37.2)	100 (28.2)	204 (57.5)	50 (14.1)	38 (10.7)	62 (17.5)	13 (3.7)	23 (6.5)	18 (5.1)
	IC chemo				342	322 (94.2)	166 (48.5)	94 (27.5)	303 (88.6)	134 (39.2)	53 (15.5)	8 (2.3)	1 (0.3)	14 (4.1)	12 (3.5)
KEYNOTE-024	Pembro	As-treated, PD-L1 ≥50%	Interim	11.2	154	148 (96.1)	82 (53.2)	68 (44.2)	113 (73.4)	41 (26.6)	33 (21.4)	45 (29.2)	15 (9.7)	17 (11.0)	11 (7.1)
	IC chemo				150	145 (96.7)	109 (72.7)	66 (44.0)	135 (90.0)	80 (53.3)	31 (20.7)	7 (4.7)	1 (0.7)	16 (10.7)	16 (10.7)
	Pembro	As-treated, PD-L1 ≥50%	Final	25.2	154	--	--	--	118 (76.6)	48 (31.2)	35 (22.7)	52 (33.8)	20 (13.2)	30 (19.5)	21 (13.6)
	IC chemo				150	--	--	--	135 (90.0)	80 (53.3)	31 (20.7)	8 (5.3)	1 (0.7)	19 (12.7)	16 (10.7)
	Pembro	As-treated, PD-L1 ≥50%	Extended follow-up	44.4	154	--	--	--	118 (76.6)	48 (31.2)	35 (22.7)	52 (33.8)	20 (13.2)	31 (20.1)	21 (13.6)
	IC chemo				150	--	--	--	135 (90.0)	80 (53.3)	31 (20.7)	8 (5.3)	1 (0.7)	19 (12.7)	16 (10.7)
Pembro	As-treated, PD-L1 ≥50%	Extended follow-up	59.9	154	--	--	--	118 (76.6)	48 (31.2)	35 (22.7)	53 (34.4)	21 (13.6)	31 (20.1)	21 (13.6)	
IC chemo				150	--	--	--	135 (90.0)	80 (53.3)	31 (20.7)	8 (5.3)	1 (0.7)	18 (12.0)	16 (10.7)	
KEYNOTE-042	Pembro	As-treated, PD-L1 ≥1%	Interim	12.8	636	610 (95.9)	--	259 (40.7)	399 (62.7)	113 (17.8)	--	117 (27.8)	51 (8.0)	127 (20.0)	57 (9.0)
	IC chemo				615	606 (98.5)	--	187 (30.4)	553 (89.9)	252 (41.0)	--	44 (7.2)	9 (1.5)	92 (15.0)	58 (9.4)
	Pembro	As-treated, PD-L1 ≥1%	Final	14.0	636	--	--	--	113 (17.8)	--	--	--	--	--	--
	IC chemo				615	--	--	--	--	252 (41.0)	--	--	--	--	--

Note: Values reflect number of patients with AEs (not number of events). Abbreviations: AEs, adverse events; DAEs, discontinuations due to adverse events; IC, investigator's choice; IMAE, immune-mediated adverse event; PD-L1, programmed death ligand-1; TRAEs, treatment-related adverse events.