

Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi af atezolizumab til behandling af ikke-småcellet lungekræft (NSCLC)

Handelsnavn	Tecentriq
Generisk navn	Atezolizumab
Firma	Roche
ATC-kode	L01XC
Virkningsmekanisme	PD-L1 antagonist
Administration/dosis	1200 mg fast dosering som intravenøs infusion hver 3. uge
EMA-indikation	Tecentriq er som enkeltstofbehandling indiceret til behandling af voksne patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk ikke-småcellet lungekræft efter forudgående kemoterapi. Patienter med EGFR aktiverende mutationer eller ALK-positive tumormutationer skal også have fået targeteret behandling før end de får Tecentriq.
Godkendelsesdato Offentliggørelsesdato Dokumentnummer Versionsnummer (Fagudvalgets sammensætning og sekretariatets arbejdsgruppe, se bilag 1)	28.06.2018 28.06.2018 21606 1.1

Medicinrådets konklusion

Medicinrådet vurderer, at atezolizumab til patienter med NSCLC stadie IIIB-IV med PD-L1 < 1 % med planocellulær histologi og sygdomsprogression under eller efter platinbaseret kemoterapi har **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med nivolumab (meget lav evidenskvalitet).

Medicinrådet vurderer, at atezolizumab til patienter med NSCLC stadie IIIB-IV med PD-L1 < 1 % med ikke-planocellulær histologi og sygdomsprogression under eller efter platinbaseret kemoterapi giver en **lille klinisk merværdi** sammenlignet med docetaxel.

Medicinrådet vurderer, at atezolizumab til patienter med NSCLC stadie IIIB-IV med PD-L1 \geq 1 % med sygdomsprogression under eller efter platinbaseret kemoterapi giver **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med pembrolizumab (meget lav evidenskvalitet).

Definition af klinisk merværdi:

Medicinrådet kategoriserer lægemidlets kliniske merværdi i en af følgende kategorier:

Kategori 1. Stor merværdi: Vedvarende og stor forbedring i effektforhold der ikke tidligere er opnået med et relevant behandlingsalternativ. Eksempler herpå er sygdomsremission, markant stigning i overlevelsestid, langvarigt fravær af alvorlige sygdomssymptomer eller udtalt fravær af alvorlige bivirkninger.

Kategori 2. Vigtig merværdi: Markant forbedring, eksempelvis lindring af sygdomstilstand, moderat stigning i overlevelsestid, lindring af alvorlige symptomer, fravær af alvorlige bivirkninger og væsentligt fravær af andre bivirkninger.

Kategori 3. Lille merværdi: Moderat forbedring, f.eks. reduktion i ikkealvorlige sygdomssymptomer eller fravær af bivirkninger.

Kategori 4. Ingen merværdi: Ingen merværdi sammenlignet med standardbehandling/andre behandlinger.

Kategori 5. Negativ merværdi: Negativ merværdi sammenlignet med standardbehandling/andre behandlinger.

Kategori 6. Ikkedokumenterbar merværdi: Ikkedokumenterbar merværdi sammenlignet med standardbehandling/andre behandlinger. Effektforskellen kan ikke kvantificeres ud fra det videnskabelige datagrundlag.

Om Medicinrådet:

Medicinrådet er et uafhængigt råd, som udarbejder anbefalinger og vejledninger om lægemidler til de fem regioner.

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og nye indikationer kan anbefales som standardbehandling og udarbejder fælles regionale behandlingsvejledninger.

Nye lægemidler vurderes i forhold til effekt, eksisterende behandling og pris. Det skal give lavere priser og lægemidler, der er til størst mulig gavn for patienterne.

De fælles regionale behandlingsvejledninger er vurderinger af, hvilke lægemidler der er mest hensigtsmæssige til behandling af patienter inden for et terapiområde og dermed grundlag for ensartet høj kvalitet for patienterne på tværs af sygehuse og regioner.

Forkortelser

ALK:	Anaplastisk Lymfom Kinase
ARR:	Absolut Risiko Reduktion
CI:	Konfidensinterval
DoR:	<i>Duration of Response</i> eller responsvarighed
EGFR:	<i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>
ECOG:	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EMA:	<i>European Medicines Agency</i>
EORTC–CTAE:	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
ESMO:	<i>European Society for Medical Oncology</i>
ESMO-MCBS:	<i>European Society for Medical Oncology - Magnitude-of-Clinical-Benefit-Scale</i>
EQ-5D:	<i>EuroQoL 5 dimensions</i>
GRADE:	System til vurdering af evidens (<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation System</i>)
HR:	<i>Hazard Ratio</i>
IC:	Tumorinfiltrerende Immun Celle
IgG:	Immunoglobulin G
i.v.:	intravenøs
NSCLC:	Ikke små-cellet lungekræft (<i>Non small-cell lung cancer</i>)
ORR:	Objektiv Response Rate
OS	<i>Overall Survival</i>
PD-1:	<i>Programmed cell death protein 1</i>
PD-L1:	<i>Programmed death-ligand 1</i>
PFS:	<i>Progression Free Survival</i>
PS:	<i>Performance Status</i>
RADS:	Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin
RECIST:	<i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i>
RR:	Relativ Risiko
TC:	Tumor Celle

TKI: Tyrosin Kinase Inhibitor

TPS: *Tumor Proportion Score*

Indhold

1	Formål.....	7
2	Baggrund.....	7
3	Metode	8
4	Litteratursøgning	9
5	Databehandling	9
6	Klinisk merværdi.....	10
6.1	Hvad er den kliniske merværdi af atezolizumab sammenlignet med nivolumab til patienter med NSCLC stadie IIB-IV med PD-L1 < 1% med planocellulær histologi og sygdomsprogression under eller efter platinbaseret kemoterapi.....	11
6.1.1	Gennemgang af studier	11
6.1.2	Resultater og vurdering af klinisk merværdi atezolizumab sammenlignet med nivolumab til patienter med NSCLC stadie III-IV med PD-L1 < 1 % med planocellulær histologi og sygdomsprogression under eller efter platinbaseret kemoterapi.	13
6.1.3	Evidensens kvalitet	16
6.1.4	Konklusion klinisk spørgsmål 1	16
6.2	Hvad er den kliniske merværdi af atezolizumab sammenlignet med docetaxel til patienter med NSCLC stadie IIIB – IV med PD-L1 <1 % med ikke-planocellulær histologi og sygdomsprogression under eller efter platinbaseret kemoterapi?	16
6.2.1	Gennemgang af studier	16
6.2.2	Resultater og vurdering af klinisk merværdi atezolizumab sammenlignet med docetaxel til patienter med NSCLC stadie III-IV med PD-L1 <1 % med ikke-planocellulær histologi og sygdomsprogression under eller efter platinbaseret kemoterapi.	18
6.2.3	Evidensens kvalitet	21
6.2.4	Konklusion klinisk spørgsmål 2	21
6.3	Hvad er den kliniske merværdi af atezolizumab sammenlignet med pembrolizumab til patienter med NSCLC stadie IIIB – IV med PD-L1 ≥1 % med sygdomsprogression under eller efter platinbaseret kemoterapi?	22
6.3.1	Gennemgang af studier	22
6.3.2	Resultater og vurdering af klinisk merværdi atezolizumab sammenlignet med pembrolizumab til patienter med NSCLC stadie III-IV med PD-L1 ≥1 % og sygdomsprogression under eller efter platinbaseret kemoterapi.	23
6.3.3	Evidensens kvalitet	26
6.3.4	Konklusion for klinisk spørgsmål 3	27
7	Andre overvejelser	27
8	Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau	27
9	Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau	28

10	Relation til eksisterende behandlingsvejledning.....	28
11	Bilag 1: Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	30
	Fagudvalgets sammensætning	30
	Medicinrådets sekretariat	31
12	Bilag 2: GRADE-evidensprofiler	31
12.1	Cochrane Risk of Bias.....	31
12.2	GRADE-evaluering af evidenskvaliteten til vurdering af den kliniske merværdi af atezolizumab ..	37
	Klinisk spørgsmål 1	37
	Klinisk spørgsmål 2	38
	Klinisk spørgsmål 3	39

1 Formål

Vurderingsrapporten har til formål systematisk at vurdere den kliniske merværdi af atezolizumab sammenlignet med standardbehandling, med henblik på at Medicinrådet skal vurdere om atezolizumab skal anbefales som mulig standardbehandling til ikke-småcellet lungekræft NSCLC.

Vurderingsrapporten bygger på den endelige ansøgning fra Roche og vil sammen med omkostningsanalysen, som Amgros udarbejder, danne grundlag for Rådets anbefalingsrapport.

2 Baggrund

Ikke-småcellet lungekræft, NSCLC

Omkring 4.200 danskere diagnosticeres årligt med lungekræft og dermed er lungekræft en af de hyppigst forekommende kræftsygdomme i Danmark. Af de diagnosticerede har ca. 85 % NSCLC. Lungekræft inddeles i stadier afhængigt af udbredelsesgrad. Patienter med spredning til lymfeknuder svarende til N3 sygdom har sygdom i stadium IIIB, mens stadium IV betegner metastatisk sygdom.

I en tidligere behandlingsvejledning fra RADS (Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin) estimeres det, at gruppen med stadium IV sygdom udgør ca. 2.200 – 2.500 patienter årlig [1]. Heraf har ca. 25 % tumor af planocellulær histologi og ca. 75 % af ikke-planocellulær histologi. Langt de fleste tumorer af ikke-planocellulær histologi er adenokarcinomer.

Der kendes mange tumormarkører, hvoraf enkelte har betydning for behandlingen; Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)-aktiverende mutationer findes hos ca. 10 % af alle adenokarcinomer, mens Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)- translokation findes hos 3-5 % af alle adenokarcinomer [1]. Tumormarkøren Programmed Death Ligand (PD-L1) benyttes til at selekttere patienter til immunterapi (se afsnit om nuværende behandling).

I slutningen af 2014 levede knap 9.900 personer med lungekræft, mens cirka 3.700 personer årligt dør af lungekræft [2]. 1 års overlevelseshastighed for patienter med lungekræft stadie IIIB var i 2014 på 48,5 % og for stadie IV 25,3 %. Tilsvarende var 5-års overlevelsen 4,6 % ved stadie IIIB og 2% ved stadie IV [2,3].

Nuværende behandling

Fremskreden NSCLC er en ikke-kurabel sygdom, hvor behandlingsmålet er symptomlindring og levetidsforlængelse. Behandlingen af metastatisk sygdom er systemisk behandling i form af kemoterapi, immunterapi eller targeteret behandling. Det nuværende baggrundsnotat fra RADS indeholder ikke den nye behandlingsmodalitet immunterapi [2].

I dag benyttes platin-baseret kemoterapi eller immunterapi i første linje (her har pembrolizumab EMA indikationen til førstelinjebehandling af patienter med PD-L1 ekspresion over 50 %).

Over de seneste år er targeteret behandling med tyrosinkinase (TKI) hæmmere indført som standardbehandling for patienter med påvist EGFR mutation og siden til patienter med ALK translokation [3].

Den nye behandlingsmodalitet immunterapi kaldes også "check-point inhibition". Baggrunden for denne behandlingstype er, at tumorceller gennem binding af overfladeproteinet PD-L1 til en receptor

på immunforsvarets celler, kaldet Programmed Cell Death Protein 1 (PD-1) kan nedregulere immunforsvarets angreb [4]. Specifikke antistoffer, som blokerer PD-1 eller PD-L1, kan derfor styrke immunforsvarets cytotoxiske T-cellers mulighed for at angribe tumorceller.

To antistoffer, som hæmmer PD-1, er godkendt til behandling af lungekræft. Pembrolizumab er godkendt af European Medicines Agency (EMA) som førstelinjebehandling af patienter med ikke-kurabel NSCLC med PD-L1 ekspresion over 50 % og som andenlinjebehandling (efter kemoterapi) af patienter med PD-L1 ekspresion ≥ 1 % [5]. Nivolumab er godkendt af EMA til patienter med NSCLC uafhængig af PD-L1 niveau, der har haft mindst ét kemoterapiforløb [6].

I Danmark kan nivolumab anvendes i andenlinjebehandling ved planocellulært karcinom uanset PD-L1 niveau og ved ikke-planocellulært karcinom ved PD-L1 ekspresion over 1 % [4]. Pembrolizumab foretrækkes i dansk klinisk praksis, da det gives hver 3. i stedet for hver 2. uge og gives således til alle patienter med PD-L1 ekspresion ≥ 1 %.

Patienter, der er EGFR eller ALK positive, skal have modtaget targeteret behandling før immunterapi.

PD-L1 ekspresion kan måles på cytologisk eller histologisk materiale med flere forskellige immun-histokemiske analyser. Der eksisterer ikke én analyse, der betragtes som den gyldne standard, og de eksisterende analyser anvender forskellige antistoffer, scoringssystemer og grænseværdier [7].

Anvendelse af det nye lægemiddel

Atezolizumab er et monoklonalt humaniseret Immunoglobulin G (IgG) antistof mod PD-L1. Ved at hæmme bindingen mellem PD-1 og PD-L1 kan T-cellernes immunrespons reetableres.

Atezolizumab har fået EMA indikationen:

”Enkeltstofbehandling til voksne patienter med lokal fremskreden eller metastatisk ikke-småcellet lungekræft efter forudgående platinbaseret kemoterapi eller hos patienter, hvor platinbaseret kemoterapi ikke er egnet. Patienter der er EGFR eller ALK positive skal have fået targeteret behandling, før end de får atezolizumab” [8].

Ifølge EMA indikationen kan atezolizumab anvendes uafhængigt af PD-L1 niveau.

Atezolizumab indgives som fast dosis 1200 mg intravenøs (i.v) infusion hver 3. uge på hospital. Behandling fortsættes indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

3 Metode

Ansøgers metodeafsnit er valideret af Medicinrådets sekretariat. Ansøger har anvendt og fulgt den præspecificerede metode jf. protokollen, som blev godkendt den 22. december 2017.

Den endelige ansøgning fra Roche blev modtaget efter ændringer 31. januar 2018.

4 Litteratursøgning

Ansøger har foretaget en systematisk søgning efter kliniske studier vedrørende atezolizumab og de valgte komparatorer. Ansøger identificerede seks publicerede artikler af randomiserede kliniske studier (RCT), som opfyldte Medicinrådets præspecificerede kriterier. Medicinrådets sekretariat har ikke fundet det nødvendigt at supplere ansøgers litteratursøgning. Nedenstående publikationer blev identificeret:

Atezolizumab:

OAK (atezolizumab mod docetaxel) [9]

POPLAR (atezolizumab mod docetaxel) [10]

Nivolumab:

CHECKMATE 017 (nivolumab mod docetaxel) [11]

CHECKMATE 057 (nivolumab mod docetaxel) [12]

CHECKMATE 017 & CHECKMATE 057 (nivolumab mod docetaxel) [13]

Pembrolizumab:

KEYNOTE-010 (pembrolizumab mod docetaxel) [14]

5 Databehandling

På baggrund af de primære studier for hvert lægemiddel har ansøger udført direkte og indirekte sammenligninger mellem atezolizumab og komparatorer, for hvert klinisk spørgsmål. Herunder følger en overordnet beskrivelse af de anvendte metoder:

Direkte sammenligninger

Atezolizumab er direkte sammenlignet med docetaxel i OAK og POPLAR studierne.

Indirekte sammenligninger

Atezolizumab er sammenlignet med nivolumab og pembrolizumab ved brug af Buchers metode for indirekte sammenligning. I den indirekte sammenligning er den relative forskel mellem atezolizumab og nivolumab, henholdsvis pembrolizumab, estimeret. Den absolutte forskel er derefter estimeret, baseret på den estimerede relative forskel (hvis relativ forskel = 0,5 og antaget andel med hændelse atezolizumab/nivolumab gruppen er 30 %, da er den absolutte risikoreduktion (ARR) = $30 - 30 \cdot 0,5 = 15$ procentpoint)

Tidshorisont

Tidshorisonten blev defineret som 2 år i protokollen. Studierne har opfølgningstider, der varierer fra 10,6 måneder til 21 måneder. Angående nivolumab er der benyttet "pooled" data fra de to RCT studier med en opfølgningstid på 2 år.

Sekretariatet har ikke fundet anledning til at foretage ændringer af beregninger foretaget af ansøger eller supplere med yderligere beregninger.

Vurdering af datagrundlag

Medicinerådets sekretariat vurderer, at ansøgningen leverer et tilstrækkeligt grundlag til at vurdere den kliniske merværdi af atezolizumab til NSCLC, med følgende bemærkninger:

For det vigtige effektmål Progression Free Survival (PFS) er der ikke indleveret data for en sammenligning mellem atezolizumab og nivolumab i klinisk spørgsmål 1.

Der var ikke grundlag for en statistisk sammenligning på effektmålet livskvalitet i klinisk spørgsmål 1 eller 3, begrundet med sparsomt datamateriale og forskellige instrumenter. På klinisk spørgsmål 2 blev der ikke indleveret absolutte forskelle på et overordnet mål for livskvalitet.

Konfidensintervaller kunne ikke udregnes på absolutte forskelle mellem medianer, da der ikke findes en standardiseret metode til dette. Derfor er der for disse effektmål kun angivet punktestimater.

Ansøger har foretaget metaanalyser hvor data fra OAK og POPLAR er poolede, men der er ikke indleveret forrest plots, hvorfor konsistens mellem studierne ikke kan vurderes kvantitativt.

6 Klinisk merværdi

Fra evidens til kategori. Medicinerådet vurderer den kliniske merværdi af et lægemiddel ud fra den indsendte endelige ansøgning, evt. suppleret med andet materiale. I protokollen blev effektmålene angivet som "kritiske", "vigtige" og "mindre vigtige". I vurderingen af klinisk merværdi vægter de kritiske højest, de vigtige næsthøjest og de mindre vigtige indgår ikke.

Den kliniske merværdi kategoriseres først enkeltvis per effektmål, hvorefter der foretages en vurdering af den samlede kategori for lægemidlet på tværs af effektmålene. Kategoriseringen per effektmål foretages på baggrund af absolutte og relative værdier for det enkelte effektmål. Den relative effekt beskrives med et estimat og et konfidensinterval, der sammenholdes med generiske væsentlighedskriterier. Den absolutte effekt sammenholdes med den i protokollen beskrevne "mindste klinisk relevante forskel". Den endelige kategorisering af lægemidlets kliniske merværdi er en delvis kvalitativ proces, hvor der foretages en vurdering af det samlede datagrundlag på tværs af effektmålene.

Vurdering af evidensens kvalitet foretages med udgangspunkt i GRADE og udtrykker tiltroen til evidensgrundlaget for de enkelte effektstørrelser og den endelige kategori for klinisk merværdi. Evidensens kvalitet indeles i fire niveauer: høj, moderat, lav og meget lav. GRADE-metoden er et internationalt anerkendt redskab til systematisk vurdering af evidens og udarbejdelse af anbefalinger. I denne vurdering er metoden anvendt til at vurdere evidensens kvalitet.

6.1 Hvad er den kliniske merværdi af atezolizumab sammenlignet med nivolumab til patienter med NSCLC stadie IIB-IV med PD-L1 < 1% med planocellulær histologi og sygdomsprogression under eller efter platinbaseret kemoterapi.

Fagudvalget vurderer, at atezolizumab til patienter med NSCLC stadie IIB-IV med PD-L1 < 1% med planocellulær histologi og sygdomsprogression under eller efter platinbaseret kemoterapi giver **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med nivolumab (meget lav evidenskvalitet).

6.1.1 Gennemgang af studier

I sammenligningen af atezolizumab med nivolumab indgår 4 randomiserede studier samt en publikation med pooling af data fra de to RCT studier af nivolumab. Disse er beskrevet nedenfor:

Atezolizumab:

OAK (atezolizumab mod docetaxel) [9]

OAK studiet er fra 2017 og er et ublindt, fase III, kontrolleret, randomiseret studie. Det var et multicenter studie (194 onkologiske centre) og inklusion fra 31 lande. 850 patienter er randomiseret 1:1 enten til atezolizumab 1200 mg ved i.v. infusion (fast dosis) på dag 1 i en 3 ugers cyklus eller til docetaxel 75 mg/m² i.v. infusion på dag 1 i en 3 ugers cyklus. Populationen består af patienter med enten planocellulær - eller ikke-planocellulær histologi, ECOG PS 0-1. Strata på PD-L1 ekspressionsniveau. Opfølgningstid: primær analyse ved 21 måneder (median)

POPLAR (atezolizumab mod docetaxel) [10]

POPLAR studiet er et ublindt, fase II, kontrolleret, randomiseret studie. Det var et multicenter studie (61 onkologiske centre) og inklusion fra 13 lande. 287 patienter blev randomiseret 1:1 enten til atezolizumab 1200 mg ved i.v. infusion (fast dosis) på dag 1 i en 3 ugers cyklus eller til docetaxel 75 mg/m² i.v. infusion på dag 1 i en 3 ugers cyklus. Populationen består af patienter med enten planocellulær – eller ikke-planocellulær histologi, ECOG PS 0-1. Ingen strata på PD-L1 ekspressionsniveau. Opfølgningstid: primær analyse ved 14,8 måneder (median)

Nivolumab:

CHECKMATE 017 (nivolumab mod docetaxel) [11]

CheckMate 017 er et ublindt, fase III, kontrolleret, randomiseret studie. Det var et multicenter studie (29 centre) og inklusion fra 20 lande. 172 patienter blev randomiseret 1:1 enten til nivolumab 3 mg/kg i.v. infusion hver 2. uge eller docetaxel 75 mg/m² i.v. infusion på dag 1 i en 3 ugers cyklus. Populationen består af patienter med udelukkende planocellulær histologi, ECOG PS ≤ 1. Strata på PD-L1 ekspressionsniveau. Opfølgningstid: primær analyse ved 10,6 måneder (median). En pooled analyse ved Horn et al [13] beskrevet nedenfor ved 24,2 måneder (median).

CHECKMATE 057 (nivolumab mod docetaxel) [12]

Checkmate 057 et ublindt, fase III, kontrolleret, randomiseret studie. Det var et multicenter studie og inklusion fra 20 lande. 582 patienter blev randomiseret 1:1 enten til nivolumab 3 mg/kg i.v. infusion hver 2. uge eller docetaxel 75 mg/m² i.v. infusion på dag 1 i en 3 ugers cyklus. Populationen består af patienter med udelukkende ikke-planocellulær histologi, ECOG PS ≤ 1. Ingen strata på PD-L1 ekspressionsniveau. Opfølgningstid: primær analyse ved 13,1 måneder (median)

CHECKMATE 017 & CHECKMATE 057 (nivolumab mod docetaxel) [13]

Checkmate 017 & 057: består af en pooled populationen med plano – og ikke-plano cellulær histologi, ECOG PS ≤ 1.

Opfølgningstid: 24,2 måneder (median)

*Karakteristika***Tabel 1: Studiekarakteristika**

	OAK	POPLAR	CheckMate 017	CheckMate 057	CheckMate 017 & 057
Primære effektmål	OS (ITT) OS (stratificeret på PD-L1 niveau)	OS	OS	OS	N/A
Sekundære effektmål	Progressionsrate (ITT) Progressionsrate (stratificeret på PD-L1 niveau) PFS ORR DoR Livskvalitet (EORTC QLQ-C30 og QLQ-LC13)	ORR DoR PFS inv.ass. Livskvalitet (EORTC QLQ-C30 og QLQ-LC13) Bivirkninger	ORR inv. ass. PFS Tid til respons DoR Livskvalitet (EORTC QLQ-C30 og QL5D) Bivirkninger	ORR DoR PFS Livskvalitet bivirkninger	N/A
Histologi plano	X	X	X		X
Histologi non-plano	X	X		X	X
Sygdomsprogression	RECIST v1.1	RECIST v1.1	RECIST v1.1	RECIST v1.1	RECIST v1.1
Opfølgningstid (median)	21 mdr.	14,8 mdr.	10,6 mdr.	13,1 mdr.	24,2 mdr.

*Population***Tabel 2: Baselinekarakteristika for behandlingsgrupperne i studierne**

	OAK	POPLAR	CheckMate 017 Nivolumab vs. docetaxel	CheckMate 057 Nivolumab vs. docetaxel
	Atezolizumab vs. docetaxel	Atezolizumab vs. docetaxel		
Alder (år), median (range)	63 (33-82) vs. 64 (34-85)	62 (42-82) vs. 62 (36-85)	62 (39-85) vs. 64 (42-84)	61 (37-84) vs. 64 (21-85)
Køn, kvinder (%)	39 % vs. 39 %	35 % vs. 47 %	18 % vs. 29 %	48 % vs. 42 %
PS 0/1 (%)	36/64 vs. 38/64	32/68 vs. 32/68	20/79 (1 unknown) vs. 27/73	29/71 (1 unknown) vs. 33/67
Tidligere behandling (1/≥2) (%)	75/25 vs. 75/25	65/35 vs. 67/33	99/1 vs. 100/0	88/12 vs. 89/11
Histologi non-plano/plano	74/26 vs. 74/26	66/34 vs. 66/34	100 % plano	100 % non-plano
PD-L1 ekspresion på tumorceller og tumor-infiltrerende immunceller (TC eller IC) (<1 %/≥1 %/≥50 %)	42/57/30 vs. 47/52/15	67/33/10 vs. 57/43/11		
PD-L1 ekspresion (TC and IC) (<1 %/≥1 %/≥10 %/unknown)			40/47/31/13 vs. 38/41/33/21	37/42/29/21 vs. 35/42/27/23

Fagudvalget finder at studierne populationer overordnet er sammenlignelige og svarer til en dansk patientpopulation.

POPLAR og OAK studierne er udført med patienter af både planocellulær og non-planocellulær histologi, hvor CheckMate 017 udelukkende inkluderede patienter med tumorer af planocellulær histologi. Der er flere mænd i CheckMate 017 studiet sammenlignet med POPLAR og OAK studiet samt flere med en PS 1 vs. PS 0.

Til den indirekte analyse er patienter i OAK og POPLAR studierne sammenlagt baseret på histologi. For studierne POPLAR og OAK indgår hhv. 222 (26 %) og 97 (34 %) patienter med planocellulær histologi, og det vurderes, at dimensioneringen af det poolede datasæt for i alt 319 patienter med planocellulær histologi kan anvendes til en indirekte sammenligning med data for 272 patienter med planocellulær histologi i CheckMate 017 studiet.

For effektmålene behandlingsophør grundet bivirkninger, bivirkninger grad 3-4 anvendes data for ITT populationerne, hvor der indgår både patienter med tumorer af planocellulær og ikke-planocellulær histologi.

6.1.2 Resultater og vurdering af klinisk merværdi atezolizumab sammenlignet med nivolumab til patienter med NSCLC stadie III-IV med PD-L1 < 1 % med planocellulær histologi og sygdomsprogression under eller efter platinbaseret kemoterapi.

Resultater og vurdering af de effektmål, som fagudvalget har præspecificeret som hhv. kritiske og vigtige følger nedenfor.

Overlevelse (OS) (kritisk)

Overlevelse: tid fra randomisering til død.

I analysen anvendes data for patienter med tumorer med planocellulær histologi med PD-L1<1 % fra OAK studiet. Der findes ikke data i POPLAR studiet i denne subgruppe. Til sammenligningen anvendes data for patienter med planocellulær histologi med PD-L1<1 % fra CheckMate 017 studiet.

Tabel 3. Vurdering af klinisk merværdi: Overlevelse

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Resultater
Absolutte forskelle	Median overlevelse på 2 måneder eller ARR 5 procentpoint	2,3 måneder
Relative forskelle	Stor merværdi	
	Vigtig merværdi	
	Lille merværdi	
	Ingen merværdi	Øvre konfidensgrænse >1
	Negativ merværdi	
Evidensens kvalitet	Lav	

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Der ses en absolut forskel imellem atezolizumab og nivolumab på 2,3 måneder til fordel for nivolumab. I OAK studiet indgik 89 patienter, og den absolutte forskel mellem atezolizumab og docetaxel var 0,5 måneder. I Checkmate 017 indgik 106 patienter og den absolutte forskel mellem nivolumab og docetaxel var 2,8 måneder.

Baseret på den absolutte forskel samt den relative forskel, hvor den nedre grænse på konfidensintervallet er $<1,0$ og den øvre grænse >1 vurderer fagudvalget, at atezolizumab har **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med nivolumab vedr. overlevelse med lav evidenskvalitet. Fagudvalget vurderer, at det lave antal patienter medfører en betragtelig usikkerhed på vurderingen af den absolutte forskel mellem studierne.

Behandlingsophør grundet bivirkninger (kritisk)

Data for "safety" opgøres i ITT populationer og ikke på subgruppe niveau, derfor anvendes poolede data for ITT populationer (plano- samt non-plano uanset PD-L1 niveau). Den indirekte sammenligning er udført med data fra OAK og POPLAR samt CheckMate 017 og CheckMate 057 ved Buchers metode. For nivolumab er anvendt de poolede data fra Horn et al studiet [13] med en opfølgningstid på 24 måneder.

Tabel 4. Vurdering af klinisk merværdi: Behandlingsophør grundet bivirkninger

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
Absolutte forskelle	ARR 5 procentpoint		2,3 %
Relative forskelle	Stor merværdi		
	Vigtig merværdi		
	Lille merværdi		
	Ingen merværdi	Øvre konfidensgrænse >1	RR = 0,62 [0,34; 1,14]
	Negativ merværdi		
Evidensens kvalitet	Meget lav		

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Den absolutte forskel mellem atezolizumab og nivolumab på 2,3 % til fordel for atezolizumab er mindre end den forhåndsdefinerede mindste klinisk relevante forskel. For den relative forskel er den øvre grænse af konfidensintervallet > 1 og den nedre grænse < 1 . Baseret på den absolutte og relative forskel vurderer fagudvalget, at atezolizumab har **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med nivolumab vedr. behandlingsophør grundet bivirkninger med meget lav evidenskvalitet.

Progressionsfri overlevelse (PFS) (vigtig)

PFS: tid fra randomisering til første dokumenterede sygdomsprogression eller død, RECIST version 1.1.

Ansøger har ikke indleveret data på PFS for atezolizumab i denne subgruppe. Fagudvalget vurderer derfor, at der er en **ikke dokumenterbar klinisk** merværdi af atezolizumab sammenlignet med nivolumab på effektmålet PFS på denne population.

Bivirkninger grad 3-4 (vigtig)

Data for "safety" opgøres i ITT populationer og ikke på subgruppe niveau, derfor anvendes poolede data for ITT populationer (plano- samt non-plano uanset PD-L1 niveau. Den indirekte sammenligning er udført med data fra OAK og POPLAR samt CheckMate 017 og CheckMate 057 ved Buchers metode. For nivolumab er anvendt de poolede data fra Horn et al studiet [13] med en opfølgningstid på 24 måneder.

Tabel 5. Vurdering af klinisk merværdi: Behandlingsophør grundet bivirkninger

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Resultater	
Absolutte forskelle	ARR 5 procentpoint	-8,4 %	
Relative forskelle	Stor merværdi		
	Vigtig merværdi		
	Lille merværdi		
	Ingen merværdi		
	Negativ merværdi	Øvre og nedre konfidensgrænse >1	RR =1,84 [1,29; 2,64]
Evidensens kvalitet	Meget lav		

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Forskellen mellem atezolizumab og nivolumab på -8,4 % til fordel for nivolumab er større end den forhåndsdefinerede mindste klinisk relevante forskel. Tilsvarende er både den nedre og den øvre grænse på konfidensintervallet >1,0. Baseret på den absolutte og relative forskel vurderer fagudvalget, at atezolizumab vurderet rent kvantitativt ud fra ovenstående tal har **negativ klinisk merværdi** sammenlignet med nivolumab vedr. bivirkninger grad 3-4 med meget lav evidens kvalitet. Fagudvalget bemærker, at patienterne behandlet med atezolizumab havde modtaget flere behandlinger før immunterapi og havde lavere performance status (PS) end patienterne behandlet med nivolumab, hvilket kan bidrage til forskellen mellem lægemidlerne.

Livskvalitet EORTC-QLQ-C30 og EORTC-QLQ-LC13 (vigtig)

I den endelige ansøgning er der ikke foretaget en statistisk sammenligning mellem atezolizumab og nivolumab på dette effektmål, da datamaterialet vurderes for sparsomt og forskellige instrumenter er benyttet. Fagudvalget finder på denne baggrund, at der er en **ikke dokumenterbar** merværdi af atezolizumab sammenlignet med nivolumab på dette effektmål.

6.1.3 Evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet klinisk spørgsmål 1 er samlet set vurderet som værende **meget lav**. Der er nedgraderet for "indirectness" (indirekte sammenligninger) og "imprecision" (brede konfidensintervaller) på alle effektmål. Der er nedgraderet på andre domæner på enkelte effektmål. Overvejelser vedrørende evidensens kvalitet kan ses i bilag 2.

6.1.4 Konklusion klinisk spørgsmål 1

Tabel 6. Oversigt over merværdi og evidenskvalitet for kritiske og vigtige effektmål for klinisk spørgsmål 1.

Effektmål	Vigtighed	Merværdi	Evidenskvalitet
Overall Survival	Kritisk	Ingen	Lav
Behandlingsophør grundet bivirkninger	Kritisk	Ingen	Meget lav
PFS	Vigtig	Ikke dokumenterbar	N/A
Bivirkninger grad 3-4	Vigtig	Negativ	Meget lav
Livskvalitet	Vigtig	Ikke dokumenterbar	N/A

Fagudvalget vurderer samlet set, at atezolizumab har **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med nivolumab til patienter med planocellulært karcinom og PD-L1 ekspresion <1 %. Fagudvalget noterer sig, at der er store usikkerheder på denne vurdering, grundet få patienter i de enkelte subgrupper og forskelle mellem studiepopulationer (heriblandt antallet af tidligere behandlinger og patienternes almentilstand (afspejles i PS)). Desuden er der ikke datagrundlag for en vurdering på to ud af tre vigtige effektmål. Fagudvalget tillægger ikke den negative merværdi på bivirkninger grad 3-4 stor betydning i forhold til det samlede billede, da patienterne behandlet med atezolizumab generelt har fået flere behandlinger tidligt i forløbet. Sammenholdt med, at der ikke er forskel på de to lægemidler på det kritiske effektmål, der afspejler bivirkningstyngden (behandlingsophør), finder fagudvalget det forsvarligt at vurdere den samlede merværdi som ingen. Fagudvalget lægger vægt på, der er ingen klinisk merværdi på begge kritiske effektmål.

6.2 Hvad er den kliniske merværdi af atezolizumab sammenlignet med docetaxel til patienter med NSCLC stadie IIIB – IV med PD-L1 <1 % med ikke-planocellulær histologi og sygdomsprogression under eller efter platinbaseret kemoterapi?

Medicinrådet vurderer, at atezolizumab til patienter med NSCLC stadie IIIB-IV med PD-L1 < 1 % med ikke-planocellulær histologi og sygdomsprogression under eller efter platinbaseret kemoterapi giver en **lille klinisk merværdi** sammenlignet med docetaxel.

6.2.1 Gennemgang af studier

I sammenligningen af atezolizumab med docetaxel indgår 2 randomiserede studier, OAK (et fase III studie) og POPLAR (et fase II studie) [9,10] beskrevet i afsnit 6.1.1. Studierne repræsenterer data med en direkte sammenligning med komparator for det kliniske spørgsmål.

Karakteristika

Tabel 7: Studiekarakteristika

	OAK	POPLAR
Primære effektmål	OS (ITT) OS (stratificeret på PD-L1 niveau)	OS
Sekundære effektmål	Progressionsrate (ITT) Progressionsrate (stratificeret på PD-L1 niveau) PFS ORR DoR Livskvalitet (EORTC QLQ-C30 og QLQ-LC13)	ORR DoR PFS inv.ass. Livskvalitet (EORTC QLQ-C30 og QLQ-LC13) Bivirkninger
Histologi plano	X	X
Histologi non-plano	X	X
Sygdomsprogression	RECIST v1.1	RECIST v1.1
Opfølgningstid (median)	21 mdr.	14,8 mdr.

Population

Tabel 8: Baselinekarakteristika for behandlingsgrupperne i de to studier

	OAK	POPLAR
	Atezolizumab vs. docetaxel	Atezolizumab vs. docetaxel
Alder (år), median (range)	63 (33-82) vs. 64 (34-85)	62 (42-82) vs. 62 (36-85)
Køn, kvinder (%)	39 % vs. 39 %	35 % vs. 47 %
PS, n (%) 0/1	36/64 vs. 38/64	32/68 vs. 32/68
Tidligere behandling (1/≥2)	75/25 vs. 75/25	65/35 vs. 67/33
Histologi non-plano/plano	74/26 vs. 74/26	66/34 vs. 66/34
PD-L1 ekspresion (TC and IC) (%) (<1 %/≥1 %/≥50 %)	42/57/30 vs. 47/52/15	67/33/10 vs. 57/43/11

Fagudvalget finder, at studierne populationer overordnet er sammenlignelige og svarer til en dansk patientpopulation.

Det vurderes, at patientpopulationerne i disse studier er tilstrækkelig ens til at foretage en pooling af data til sammenligningsanalyser, hvor det er relevant. Der ses en forskel af efterfølgende behandling med immunterapi studierne imellem. I OAK studiet fik 17 % af patienterne i docetaxel armen efterfølgende immunterapi, hvor det i POPLAR studiet kun var 5 % af patienterne i docetaxel armen der fik immunterapi. Dette kan have betydning for resultaterne vedrørende OS, da der kan være en *cross-over* effekt mellem de to arme af studiet.

6.2.2 Resultater og vurdering af klinisk merværdi atezolizumab sammenlignet med docetaxel til patienter med NSCLC stadie III-IV med PD-L1 <1 % med ikke-planocellulær histologi og sygdomsprogression under eller efter platinbaseret kemoterapi.

Resultater og vurdering af de effektmål, som fagudvalget har præspecificeret som hhv. kritiske og vigtige følger nedenfor.

Overlevelse (OS) (kritisk)

Overlevelse: tid fra randomisering til død.

I analysen anvendes data for patienter med ikke-planocellulær histologi med PD-L1 <1 % fra OAK studiet. Der findes ikke data i POPLAR studiet i denne subgruppe.

Tabel 9. Vurdering af klinisk merværdi: Overlevelse

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Resultater	
Absolutte forskelle	Median overlevelse på 2 måneder eller ARR 5 procentpoint	2,8 måneder	
Relative forskelle	Stor merværdi		
	Vigtig merværdi		
	Lille merværdi	Øvre konfidensgrænse ≤ 1,0	HR = 0,75 [0,57; 1,00]
	Ingen merværdi		
	Negativ merværdi		
Evidensens kvalitet	Lav		

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Forskellen mellem atezolizumab og docetaxel på 2,8 % til fordel for atezolizumab er større end den forhåndsdefinerede mindste klinisk relevante forskel. Tilsvarende er den øvre grænse på konfidensintervallet for den relative forskel netop <1,0. Baseret på den absolutte og relative forskel vurderer fagudvalget, at atezolizumab har en **lille klinisk merværdi** sammenlignet med docetaxel vedr. OS, med lav evidenskvalitet.

Behandlingsophør grundet bivirkninger (kritisk)

Data for "safety" opgøres i ITT populationer og ikke på subgruppe niveau, derfor anvendes poolede data for ITT populationer (plano- samt non-plano uanset PD-L1 niveau) fra OAK og POPLAR studierne til denne sammenligning.

Data vedrørende atezolizumab er leveret fra Roche (data on file) fra data cut-off ved 21 måneds follow-up.

Tabel 10. Vurdering af klinisk merværdi: Behandlingsophør grundet bivirkninger

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Resultater
Absolutte forskelle	ARR 5 procentpoint	10,8 %
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,75
	Vigtig merværdi	
	Lille merværdi	
	Ingen merværdi	
	Negativ merværdi	
Evidensens kvalitet	Lav	

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Forskellen mellem atezolizumab og docetaxel på 10,8 procentpoint til fordel for atezolizumab overstiger langt den forhåndsdefinerede mindste klinisk relevante forskel. Tilsvarende for den relative forskel er den øvre grænse på konfidensintervallet for den relative forskel under < 0,75. Baseret på den absolutte og relative forskel vurderer fagudvalget, at atezolizumab har **stor klinisk merværdi** sammenlignet med docetaxel vedr. behandlingsophør grundet bivirkninger, med lav evidenskvalitet.

Progressionsfri overlevelse (PFS) (vigtig)

PFS: tid fra randomisering til første dokumenterede sygdomsprogression eller død, RECIST version 1.1.

Der er for OAK og POPLAR ikke rapporteret data for PFS i subgruppen af ikke-planocellulære patienter med PD-L1<1 %. I stedet anvendes poolede PFS data for subgrupperne PD-L1<1 % (dvs. planocellulær samt ikke-planocellulær histologi).

Tabel 11. Vurdering af klinisk merværdi: PFS

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Resultater
Absolutte forskelle	Median overlevelse på 2 måneder eller ARR 5 procentpoint	1,5 måneder
Relative forskelle	Stor merværdi	
	Vigtig merværdi	
	Lille merværdi	
	Ingen merværdi	Øvre konfidensgrænse >1
	Negativ merværdi	
Evidensens kvalitet	Meget lav	

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Forskellen mellem atezolizumab og docetaxel på 1,5 måneder til fordel for docetaxel overstiger ikke den forhåndsdefinerede mindste klinisk relevante forskel. Tilsvarende var den nedre grænse på konfidensintervallet for den relative forskel er <1,0 og den øvre grænse >1,0. Fagudvalget vurderer, at atezolizumab har **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med docetaxel vedr. PFS, med meget lav evidenskvalitet.

Bivirkninger grad 3-4 (vigtig)

Data for "safety" opgøres i ITT populationer og ikke på subgruppe niveau, derfor anvendes poolede data for ITT populationer (plano- samt non-plano uanset PD-L1 status).

Tablet 12. Vurdering af klinisk merværdi: Bivirkninger gr 3-4

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
Absolutte forskelle	ARR 5 procentpoint		27,8 %
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konfidensgrænse <0,75	HR = 0,34 [0,28; 0,41]
	Vigtig merværdi		
	Lille merværdi		
	Ingen merværdi		
	Negativ merværdi		
Evidensens kvalitet	Lav		

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Forskellen mellem atezolizumab og docetaxel på 27,8 % til fordel for atezolizumab er overstiger langt den forhåndsdefinerede mindste klinisk relevante forskel. Tilsvarende for den relative forskel er den øvre grænse på konfidensintervallet for den relative forskel under <0,75. Baseret på den absolutte og relative forskel vurderer fagudvalget, at atezolizumab har **stor klinisk merværdi** sammenlignet med docetaxel vedr. bivirkninger grad 3-4, med lav evidenskvalitet.

Kliniske kommentarer: for docetaxel fremhæves af særlig betydning de hæmatologiske bivirkninger neutropeni, febril neutropeni og anæmi som i OAK blev observeret i grad 3-4 i følgende frekvenser (13,0 %, 10,7 % og 5,7 %) sammenlignet med (0, 5%, 0,2 % og 2,3 %) for atezolizumab. For atezolizumab ses immunmedierede bivirkninger (pneumonitis og hepatitis), som i OAK blev observeret i grad 3 i hhv. 0,9 % og 0,5 %.

Livskvalitet EORTC-QLQ-C30 og EORTC-QLQ-LC13 (vigtig)

I den endelige ansøgning er rapporteret data fra EORTC-QLQ-C30 samt lungemodulet QLQ-LC13, som stammer fra OAK studiet, som efterspurgt i protokollen. Ifølge Medicinrådets metoder anvendes absolutte forskelle og ikke relative på effektmålet livskvalitet, her med en absolut ændring over tid på mere end 5 point som mindste klinisk relevante forskel. Ansøger har ikke indleveret absolutte forskelle for et overordnet mål for livskvalitet. I stedet er indleveret en HR for "tid til forværring af fysisk funktion" på 0,75 [0,58; 0,98].

Fagudvalget vurderer den kliniske merværdi af atezolizumab sammenlignet med docetaxel på baggrund af det indleverede datagrundlag til at være **ikke dokumenterbar** på dette effektmål.

6.2.3 Evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet for klinisk spørgsmål 2 er samlet set vurderet som værende **lav**, da dette er den laveste vurdering for et kritisk effektmål. Evidensens kvalitet er nedgraderet på forskellige domæner for enkelte effektmål. Overvejelser vedrørende evidensens kvalitet kan ses i bilag 2.

6.2.4 Konklusion klinisk spørgsmål 2

Tablet 13. Oversigt over merværdi og evidenskvalitet for kritiske og vigtige effektmål for klinisk spørgsmål 2.

Effektmål	Vigtighed	Merværdi	Evidenskvalitet
Overall Survival	Kritisk	lille	lav
Behandlingsophør grundet bivirkninger	Kritisk	Stor	lav
PFS	Vigtig	ingen	Meget lav
Bivirkninger grad 3-4	Vigtig	Stor	Lav
Livskvalitet	Vigtig	Ikke dokumenterbar	N/A

Fagudvalget vurderer samlet, at atezolizumab har en **vigtig klinisk merværdi** sammenlignet med docetaxel for patienter med ikke-planocellulært karcinom og PD-L1 <1 %. Fagudvalget lægger vægt på, at der er en væsentligt bedre bivirkningsprofil for atezolizumab end docetaxel, hvilket fagudvalget forventer afspejles i en reel forbedring af livskvaliteten for patienterne, selvom den ikke kunne dokumenteres direkte ud fra det indleverede materiale. På trods af en mindre gevinst på overlevelse betragter fagudvalget dette som meget gavnligt for patienterne.

Medicinerådet vurderer, at atezolizumab til patienter med NSCLC stadie IIIB-IV med PD-L1 <1 % med ikke-planocellulær histologi og sygdomsprogression under eller efter platinbaseret kemoterapi giver en **lille klinisk merværdi** sammenlignet med docetaxel.

- Medicinerådet baserer denne kategorisering på en bekymring vedrørende effekten af atezolizumab sammenlignet med docetaxel på overlevelse. Medicinerådet finder ikke, datagrundlaget på tilstrækkelig og entydig vis demonstrerer en effekt af atezolizumab sammenlignet med docetaxel på overlevelse for patienter med PD-L1 ekspression < 1%. Herunder fremhæver Medicinerådet, at det assay, som er anvendt i studierne af atezolizumab, kan underestimere PD-L1 ekspression og potentielt overestimere effekten af atezolizumab på overlevelse.
- Medicinerådet anerkender fagudvalgets vurdering af, at bivirkningsprofilen for atezolizumab er mere fordelagtig end bivirkningsprofilen for docetaxel.
- Medicinerådet vægter usikkerheden omkring effekt på overlevelse højt.

6.3 Hvad er den kliniske merværdi af atezolizumab sammenlignet med pembrolizumab til patienter med NSCLC stadie IIIB – IV med PD-L1 ≥ 1 % med sygdomsprogression under eller efter platinbaseret kemoterapi?

Fagudvalget vurderer, at atezolizumab til patienter med NSCLC stadie IIIB-IV med PD-L1 ≥ 1 % med sygdomsprogression under eller efter platinbaseret kemoterapi giver **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med pembrolizumab (meget lav evidenskvalitet).

6.3.1 Gennemgang af studier

I sammenligningen af atezolizumab med pembrolizumab indgår 3 randomiserede studier, disse er beskrevet nedenfor:

Atezolizumab:

For atezolizumab indgår OAK og POPLAR [9,10] beskrevet i afsnit 6.1.1

Pembrolizumab:

KEYNOTE-010 (pembrolizumab mod docetaxel) [14]

KEYNOTE-010 studiet er et ublindt fase II/III, kontrolleret, randomiseret studie. Det var et multicenter studie (202 centre) og inklusion fra 24 lande. I alt blev 1034 patienter blok-randomiseret 1:1:1 enten til pembrolizumab 2 mg/kg i.v. hver 3. uge eller pembrolizumab 10 mg/kg i.v. hver 3. uge eller docetaxel 75 mg/m² i.v. hver 3. uge. Populationen består udelukkende af patienter med et PD-L1 niveau ≥ 1 % og inkluderer både planocellulær- og ikke-planocellulær histologi.

Til de komparative analyser anvendes data fra studiets to arme: pembrolizumab 2 mg/kg i.v. hver 3. uge og docetaxel 75 mg/m² i.v. hver 3. uge

Opfølgningstid: primær analyse ved 13,1 måneder (median).

Karakteristika

Tabel 14: Studiekarakteristika

	OAK	POPLAR	KEYNOTE-010
Primære effektmål	OS (ITT) OS (stratificeret på PD-L1 niveau)	OS	OS PFS
Sekundære effektmål	Progressionsrate (ITT) Progressionsrate (stratificeret på PD-L1 niveau) PFS ORR DoR Livskvalitet (EORTC QLQ-C30 og QLQ-LC13)	ORR DoR PFS inv.ass. Livskvalitet (EORTC QLQ-C30 og QLQ-LC13) Bivirkninger	Bivirkninger – oplever bivirkning/ophør gr. bivirkning ORR DoR
Histologi plano	X	X	X
Histologi non-plano	X	X	X
Sygdomsprogression	RECIST v1.1	RECIST v1.1	RECIST v1.1
Opfølgningstid (median)	21 mdr.	14,8 mdr.	13,1 mdr.

Population

Tabel 15: Baselinekarakteristika for behandlingsgrupperne i de kliniske studier

	OAK	POPLAR	KEYNOTE-010
	Atezolizumab vs. docetaxel	Atezolizumab vs. docetaxel	Pembrolizumab 2 mg/kg vs. 10 mg/kg vs. docetaxel
Alder, median (range)	63 (33-82) vs. 64 (34-85)	62 (42-82) vs. 62 (36-85)	63 (56-69) vs. 63 (56-69) vs. 62 (56-69)
Køn, kvinder (%)	39 % vs. 39 %	35 % vs. 47 %	38 % vs. 38 % vs. 39 %
PS, n (%) 0/1/2	36/64/0 vs. 38/64/0	32/68/0 vs. 32/68/0	33/67/1 vs. 35/65/<1 vs. 34/65/<1
Tidligere behandling (%) (1/≥2)	75/25 vs. 75/25	65/35 vs. 67/33	71/27 vs. 68/30 vs. 69/30
Histologi non-plano/plano/other-unknown	74/26 vs. 74/26	66/34 vs. 66/34	70/22/9 vs. 71/23/7 vs. 70/19/11
PD-L1 ekspresion (TC and IC) (%) (<1 %/≥1 %/≥50%)	42/57/30 vs. 47/52/15	67/33/10 vs. 57/43/11	
PD-L1 ekspresion (tumor proportion score, TPS) (%) (≥ 50 %/1-49 %)			40/60 vs. 44/56 vs. 44/56

Fagudvalget finder, at studierne populationer overordnet er sammenlignelige og svarer til en dansk patientpopulation.

En forskel af betydning ses i relation til bivirkningsanalysen. KEYNOTE-010 rapporterer bivirkninger samlet for grad 3-5, hvor OAK og POPLAR studierne rapporterer bivirkninger samlet for grad 3-4. Ansøger har ikke haft adgang til data for pembrolizumab og derfor ikke haft mulighed for at korrigere for dette. Variationen over opfølgningstid for pembrolizumab og atezolizumab kan desuden medvirke til at give en forskel i bivirkningsfrekvenser.

6.3.2 Resultater og vurdering af klinisk merværdi atezolizumab sammenlignet med pembrolizumab til patienter med NSCLC stadie III-IV med PD-L1 ≥ 1 % og sygdomsprogression under eller efter platinbaseret kemoterapi.

Resultater og vurdering af de effektmål, som fagudvalget har præspecificeret som hhv. kritiske og vigtige følger nedenfor.

Overlevelse (OS) (kritisk)

Overlevelse: tid fra randomisering til død.

I analysen anvendes poolede data for OAK studiet og POPLAR studiet for patienter med PD-L1 ≥ 1 % og fra KEYNOTE-010 studiet anvendes data for alle patienter med PD-L1 ≥ 1 %.

Tabel 16. Vurdering af klinisk merværdi: Overlevelse

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Resultater	
Absolutte forskelle	Median overlevelse på 2 måneder eller ARR 5 procentpoint	3,8 måneder	
Relative forskelle	Stor merværdi		
	Vigtig merværdi		
	Lille merværdi		
	Ingen merværdi	Øvre konfidensgrænse > 1	HR = 0,97 [0,72; 1,30]
	Negativ merværdi		
Evidensens kvalitet	Meget lav		

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultat afsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Der ses en absolut forskel imellem atezolizumab og pembrolizumab på 3,8 måneder til fordel for atezolizumab. Den relative forskel har en HR 0,97, hvor den øvre grænse på konfidensintervallet er > 1,0 og den nedre grænse < 1,0. Den absolutte forskel peger altså på en klinisk merværdi af atezolizumab sammenlignet med pembrolizumab, mens den relative forskel peger på ingen klinisk merværdi. Baseret på den relative forskel vurderer fagudvalget at atezolizumab har **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med pembrolizumab vedr. OS med meget lav evidenskvalitet. Den relative forskel vurderes at være mest anvendelig i sammenligning mellem forskellige studier, og desuden er usikkerheden på denne estimeret ved angivelse af et konfidensinterval, hvilket ikke findes for den absolutte forskel

Behandlingsophør grundet bivirkninger (kritisk)

Data for "safety" opgøres i ITT populationer og ikke på subgruppe niveau, derfor anvendes poolede data for ITT populationer (uanset PD-L1 niveau) fra OAK og POPLAR studierne. Den indirekte sammenligning er udført med data fra OAK og POPLAR samt ITT data fra KEYNOTE-010 ved Buchers metode.

Tabel 17. Vurdering af klinisk merværdi: Behandlingsophør grundet bivirkninger

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Resultater	
Absolutte forskelle	ARR 5 procentpoint	1,6 %	
Relative forskelle	Stor merværdi		
	Vigtig merværdi		
	Lille merværdi		
	Ingen merværdi	Øvre konfidensgrænse >1	RR = 0,64 [0,31; 1,32]
	Negativ merværdi		
Evidensens kvalitet	Meget lav		

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Forskellen mellem atezolizumab og pembrolizumab på 1,6 % til fordel for atezolizumab er mindre end den forhåndsdefinerede mindste klinisk relevante forskel. Tilsvarende var den relative forskel ikke statistisk signifikant, da den øvre grænse på konfidensintervallet er >1,0 og den nedre <1,0. Baseret på den absolutte og relative forskel vurderer fagudvalget, at atezolizumab har **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med pembrolizumab vedr. behandlingsophør grundet bivirkninger, med meget lav evidens kvalitet.

Progressionsfri overlevelse (PFS) (vigtig)

PFS: tid fra randomisering til første dokumenterede sygdomsprogression eller død, RECIST version 1.1.

I analysen anvendes poolede PFS data for OAK studiet og POPLAR studiet for patienter med PD-L1 \geq 1% og fra KEYNOTE-010 studiet anvendes data for alle patienter med PD-L1 \geq 1%.

Tablet 18. Vurdering af klinisk merværdi: Progressionsfri overlevelse (PFS)

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Resultater	
Absolutte forskelle	Median overlevelse på 2 måneder eller ARR 5 procentpoint	0,9 måneder	
Relative forskelle	Stor merværdi		
	Vigtig merværdi		
	Lille merværdi		
	Ingen merværdi	Øvre konfidensgrænse > 1,0	HR = 1,01 [0,79; 1,29]
	Negativ merværdi		
Evidensens kvalitet	Meget lav		

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Forskellen mellem atezolizumab og pembrolizumab på 0,9 måneder til fordel for pembrolizumab er mindre end den forhåndsdefinerede mindste klinisk relevante forskel. Baseret på den absolutte forskel samt den relative forskel med en HR 1,01, som ikke er statistisk signifikant da den nedre grænse på konfidensintervallet er <1,0 og den øvre grænse >1,0. Baseret på den absolutte og relative forskel vurderer fagudvalget, at atezolizumab har **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med pembrolizumab vedr. PFS med meget lav evidens kvalitet.

Bivirkninger grad 3-4 /3-5 (vigtig)

Data for "safety" opgøres i ITT populationer og ikke på subgruppe niveau, derfor anvendes poolede data for ITT populationer (uanset PD-L1 niveau). Den indirekte sammenligning er lavet med data fra OAK og POPLAR (bivirkning grad 3-4) samt KEYNOTE-010 (bivirkning grad 3-5) ved Buchers metode.

Tabel 19. Vurdering af klinisk merværdi: Bivirkninger grad 3-4

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Resultater	
Absolutte forskelle	ARR 5 procentpoint	0,8%	
Relative forskelle	Stor merværdi		
	Vigtig merværdi		
	Lille merværdi		
	Ingen merværdi	Øvre konfidensgrænse >1	HR = 0,94 [0,65; 1,36]
	Negativ merværdi		
Evidensens kvalitet	Meget lav		

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultat afsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Forskellen mellem atezolizumab og pembrolizumab på 0,8 % til fordel for atezolizumab er mindre end den forhåndsdefinerede mindste klinisk relevante forskel. Tilsvarende var den øvre grænse på konfidensintervallet for den relative forskel >1,0 og den nedre grænse <1,0. Baseret på den absolutte og relative forskel vurderer fagudvalget, at atezolizumab har **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med pembrolizumab vedr. bivirkninger grad 3-4 med meget lav evidens kvalitet.

Livskvalitet EORTC-QLQ-C30 og EORTC-QLQ-LC13 (vigtig)

I den endelige ansøgning er der ikke foretaget en statistisk sammenligning mellem atezolizumab og pembrolizumab på dette effektmål, da datamaterialet vurderes for sparsomt og forskellige instrumenter er benyttet. Fagudvalget finder på denne baggrund, der er en **ikke dokumenterbar** merværdi af atezolizumab sammenlignet med pembrolizumab på dette effektmål.

6.3.3 Evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet for klinisk spørgsmål 1 er samlet set vurderet som værende **meget lav**. Der er nedgraderet for "indirectness" (indirekte sammenligninger), "inconsistency" (der indgår kun et studie af pembrolizumab) og "imprecision" (brede konfidensintervaller) på alle effektmål. Overvejelser vedrørende evidensens kvalitet kan ses i bilag 2.

6.3.4 Konklusion for klinisk spørgsmål 3

Tabel 20. Oversigt over merværdi og evidenskvalitet for kritiske og vigtige effektmål for klinisk spørgsmål 3.

Effektmål	Vigtighed	Merværdi	Evidenskvalitet
Overall Survival	Kritisk	Ingen	Meget lav
Behandlingsophør grundet bivirkninger	Kritisk	ingen	Meget lav
PFS	Vigtig	Ingen	Meget lav
Bivirkninger grad 3-4	Vigtig	Ingen	Meget lav
Livskvalitet	Vigtig	Ikke dokumenterbar	N/A

Fagudvalget vurderer samlet set, at atezolizumab har **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med pembrolizumab for patienter med PD-L1 ekspression >1 % uanset histologi.

7 Andre overvejelser

Fagudvalget understreger, at alle immunterapier bliver forsøgt sammenlignet indbyrdes i den kommende gennemgang af terapiområdet. I den konkrete vurdering er atezolizumab sammenlignet med én relevant komparator på hvert klinisk spørgsmål.

Fagudvalget gør opmærksom på, at atezolizumab og pembrolizumab gives hver 3. uge og nivolumab hver 2. uge.

8 Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

Fagudvalget vurderer, at atezolizumab til patienter med NSCLC stadie IIIB-IV med PD-L1 <1 % med planocellulær histologi og sygdomsprogression under eller efter platinbaseret kemoterapi har **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med nivolumab (meget lav evidenskvalitet).

Fagudvalget vurderer, at atezolizumab til patienter med NSCLC stadie IIIB-IV med PD-L1 <1 % med ikke-planocellulær histologi og sygdomsprogression under eller efter platinbaseret kemoterapi giver en **vigtig klinisk merværdi** sammenlignet med docetaxel (lav evidenskvalitet).

Fagudvalget vurderer, at atezolizumab til patienter med NSCLC stadie IIIB-IV med PD-L1 \geq 1 % med sygdomsprogression under eller efter platinbaseret kemoterapi giver **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med pembrolizumab (meget lav evidenskvalitet).

9 Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

Medicinerådet vurderer, at atezolizumab til patienter med NSCLC stadie IIIB-IV med PD-L1 <1 % med planocellulær histologi og sygdomsprogression under eller efter platinbaseret kemoterapi har **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med nivolumab (meget lav evidens kvalitet).

Medicinerådet vurderer, at atezolizumab til patienter med NSCLC stadie IIIB-IV med PD-L1 <1 % med ikke-planocellulær histologi og sygdomsprogression under eller efter platinbaseret kemoterapi giver en **lille klinisk merværdi** sammenlignet med docetaxel.

- Medicinerådet baserer denne kategorisering på en bekymring vedrørende effekten af atezolizumab sammenlignet med docetaxel på overlevelse. Medicinerådet finder ikke, datagrundlaget på tilstrækkelig og entydig vis demonstrerer en effekt af atezolizumab sammenlignet med docetaxel på overlevelse for patienter med PD-L1 ekspresion < 1%. Herunder fremhæver Medicinerådet, at det assay, som er anvendt i studierne af atezolizumab, kan underestimere PD-L1 ekspresion og potentielt overestimere effekten af atezolizumab på overlevelse.
- Medicinerådet anerkender fagudvalgets vurdering af, at bivirkningsprofilen for atezolizumab er mere fordelagtig end bivirkningsprofilen for docetaxel.
- Medicinerådet vægter usikkerheden omkring effekt på overlevelse højt.

Medicinerådet vurderer, at atezolizumab til patienter med NSCLC stadie IIIB-IV med PD-L1 ≥ 1 % med sygdomsprogression under eller efter platinbaseret kemoterapi giver **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med pembrolizumab (meget lav evidens kvalitet).

10 Relation til eksisterende behandlingsvejledning

Medicinerådet har besluttet at udarbejde en fælles regional behandlingsvejledning for terapiområdet NSCLC. Her vil man bl.a. tage stilling til, hvilken plads atezolizumab har i forhold til andre lægemidler til behandling af sygdommen.

I arbejdet med revision af terapiområdet vil fagudvalget tage højde for de konklusioner, en tværregional arbejdsgruppe vedrørende identifikation af patienter til immunterapi ved hjælp af biomarkør når frem til.

Referencer

1. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS). RADS Baggrundsnotat for medicinsk behandling af ikke-småcellet lungecancer (NSCLC) i stadium IV [internet]. Version 1. København: Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS); 2015. Dok nr. 144032. Tilgængelig fra: <http://www.regioner.dk/media/1872/lungekraeft-beh-og-rek-v10-april-2015.pdf>
2. NORDCAN - Association of the Nordic Cancer Registries. Kræftstatistik: Nøgletal og figurer. 2016.
3. Dansk Lunge Cancer Gruppe & Dansk Lunge Cancer Register. Årsrapport 2015. 2015.
4. Schjøtt A. Kroppens eget forsvar smadrer kræft. *Pharma*. 2015;4(september):30–2.
5. European Medicines Agency. Keytruda : EPAR - Product Information [internet]. 2017. Tilgængelig fra: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003820/WC500190990.pdf
6. European Medicines Agency. Opdivo: EPAR - Product Information.pdf [internet]. 2017. Tilgængelig fra: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003985/WC500189765.pdf
7. Takada K, Toyokawa G, Shoji F, Okamoto T, Maehara Y. The Significance of the PD-L1 Expression in Non-Small-Cell Lung Cancer: Trenchant Double Swords as Predictive and Prognostic Markers. *Clin Lung Cancer* [internet]. 2017;1–10. Tilgængelig fra: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S152573041730308X>
8. European Medicines Agency. Summary of product characteristics Tecentriq (atezolizumab). London: European Medicines Agency; 2017.
9. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, von Pawel J, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2017;389(10066):255–65.
10. Fehrenbacher L, Spira A, Ballinger M, Kowanzet M, Vansteenkiste J, Mazieres J, et al. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): A multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. *Lancet* [internet]. 2016;387(10030):1837–46. Tilgængelig fra: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00587-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00587-0)
11. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WEE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(2):123–35.
12. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(17):1627–39.
13. Horn L, Spigel DR, Vokes EE, Holgado E, Ready N, Steins M, et al. Nivolumab Versus Docetaxel in Previously Treated Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Two-Year Outcomes From Two Randomized, Open-Label, Phase III Trials (CheckMate 017 and CheckMate 057). *J Clin Oncol* [internet]. 2017 [citeret 23. februar 2018];35(35):3924–33. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29023213>
14. Herbst RS, Baas P, Kim D-W, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han J-Y, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet* (London, England) [internet]. 2016 [citeret 23. februar 2018];387(10027):1540–50. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26712084>

11 Bilag 1: Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Fagudvalgets sammensætning

<i>Formand</i>	<i>Indstillet af</i>
Christa Haugaard Nyhus, formand Overlæge	Lægevidenskabelige selskaber (LVS)
<i>Medlemmer</i>	<i>Udpeget af</i>
Oluf Dimitri Røe Overlæge	Region Nordjylland
Hanne Linnert Ledende overlæge	Region Midtjylland
Stefan Starup Jeppesen Afdelingslæge	Region Syddanmark
Jeanette Haar Ehlers Overlæge	Region Sjælland
Lotte Engell-Nørregaard Afdelingslæge	Region Hovedstaden
Nina Hannover Bjarnason Overlæge, dr.med.	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Michael Green Lauridsen Farmaceut	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Nina Voldby Overlæge	Dansk Selskab for Lungemedicin (DSL)
Nille Behrendt Overlæge	Dansk Patologiselskab (DPAS)
Lisbeth Søbæk Hansen Patientrepræsentant	Danske Patienter

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet
Dampfærgevej 27-29, 3.
2100 København Ø
+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

Sekretariatets arbejdsgruppe:

Jane Skov (projekt- og metodeansvarlig)
Charlotte Wulff Johansen (koordinator)
Jette Østergaard Rathe
Agla Jael Fridriksdottir
Jan Odgaard-Jensen
Bettina Fabricius Christensen
Tenna Bekker

12 Bilag 2: GRADE-evidensprofiler

12.1 Cochrane Risk of Bias

Risk of bias - POPLAR	Vurdering	Begrundelse
Random sequence generation (Selection bias)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> 	“Randomization was stratified according to PD-L1 expression, number of previous chemotherapy regimens, and histology (non-squamous vs. squamous).”
Allocation concealment (Selection bias)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> 	Block-randomisation, “interactive voice or web response system”
Blinding of participants and personnel (Performance bias)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Høj risiko for bias</u> (lav risiko på effektmålet OS) 	“randomized open label study” Studiet er ikke blindet, aktive tiltag til at minimere bias er ikke beskrevet
Blinding of outcome assessment (detection bias)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Høj risiko for bias</u> 	Det kritiske effektmål OS blev kun vurderet af investigator, ikke en uafhængig komite
Incomplete outcome data (attrition bias)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> 	“All efficacy end points were analyzed in the intention-to-treat population”
Selective reporting (Reporting bias)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> 	De effektmål der beskrives i metodeafsnittet er rapporteret i studiet.
Other bias	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> 	

Risk of bias OAK	Vurdering	Begrundelse
Random sequence generation (Selection bias)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> 	“Randomization was stratified according to PD-L1 expression, number of previous chemotherapy regimens, and histology (non-squamous vs. squamous).”
Allocation concealment (Selection bias)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> 	Block-randomisation, “interactive voice or web response system”
Blinding of participants and personnel (Performance bias)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Høj risiko for bias</u> (lav risiko på effektmålet OS) 	“randomized open label study” Studiet er ikke blindet, aktive tiltag til at minimere bias er ikke beskrevet
Blinding of outcome assessment (detection bias)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Høj risiko for bias</u> 	Det kritiske effektmål OS blev kun vurderet af investigator, ikke en uafhængig komite
Incomplete outcome data (attrition bias)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> 	“All efficacy end points were analyzed in the intention-to-treat population”
Selective reporting (Reporting bias)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> 	De effektmål der beskrives i metodeafsnittet er rapporteret i studiet.
Other bias	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> 	




Risk of bias CheckMate 017	Vurdering	Begrundelse
Random sequence generation (Selection bias)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> 	"Randomization was stratified by prior maintenance treatment and line of therapy (second vs.. third line)"
Allocation concealment (Selection bias)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Høj risiko for bias</u> 	Randomiserings metode er ikke angivet
Blinding of participants and personnel (Performance bias)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Høj risiko for bias</u> (lav risiko på effektmålet OS) 	"randomized open label study" Studiet er ikke blindet, aktive tiltag til at minimere bias er ikke beskrevet
Blinding of outcome assessment (detection bias)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Høj risiko for bias</u> 	Det kritiske effektmål OS blev kun vurderet af investigator, ikke en uafhængig komite
Incomplete outcome data (attrition bias)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> 	"All efficacy end points were analyzed in the intention-to-treat population"
Selective reporting (Reporting bias)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> 	De effektmål der beskrives i metodeafsnittet er rapporteret i studiet.
Other bias	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> 	

Risk of bias CheckMate-057	Vurdering	Begrundelse
Random sequence generation (Selection bias)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> 	Randomization was stratified according to prior use of paclitaxel therapy and geographic region.
Allocation concealment (Selection bias)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Høj risiko for bias</u> 	Randomiserings metode er ikke angivet
Blinding of participants and personnel (Performance bias)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Høj risiko for bias</u> (lav risiko på effektmålet OS) 	“randomized open label study” Studiet er ikke blindet, aktive tiltag til at minimere bias er ikke beskrevet
Blinding of outcome assessment (detection bias)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Høj risiko for bias</u> 	Det kritiske effektmål OS blev kun vurderet af investigator, ikke en uafhængig komite
Incomplete outcome data (attrition bias)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> 	“All efficacy end points were analyzed in the intention-to-treat population”
Selective reporting (Reporting bias)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> 	De effektmål der beskrives i metodeafsnittet er rapporteret i studiet.
Other bias	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> 	

Risk of bias KEYNOTE	Vurdering	Begrundelse
Random sequence generation (Selection bias)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> 	"Patients were stratified by Eastern Oncology Cooperative Group PS and region."
Allocation concealment (Selection bias)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> 	"central interactive voice-response system"
Blinding of participants and personnel (Performance bias)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Høj risiko for bias</u> <p>(lav risiko på effektmålet OS)</p>	"randomized open label study" Studiet er ikke blindet, aktive tiltag til at minimere bias er ikke beskrevet
Blinding of outcome assessment (detection bias)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Høj risiko for bias</u> 	Data monitoreringskomite ikke blindet
Incomplete outcome data (attrition bias)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> 	"All efficacy end points were analyzed in the intention-to-treat population"
Selective reporting (Reporting bias)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> 	De effektmål der beskrives i metodeafsnittet er rapporteret i studiet.
Other bias	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> 	

12.2 GRADE-evaluering af evidenskvaliteten til vurdering af den kliniske merværdi af atezolizumab

Klinisk spørgsmål 1

Certainty assessment							Nø of patients		Effect		Certainty	Importance
Nø of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	atezolizumab	nivolumab	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
OS												
4	randomised trials	Not serious	Not serious	serious ^d	serious ^c	none			HR 1.41 (0.73 to 2.73)	2,3	 LOW	CRITICAL
Ophør grundet bivirkninger												
4	randomised trials	serious ^a	Not serious	serious	serious ^c	none			RR 0.62 (0.34 to 1.14)	2,3	 VERY LOW	CRITICAL
PFS												
	randomised trials								Not estimable	Not estimable	-	IMPORTANT
Bivirkninger grad 3-4												
4	randomised trials	serious ^a	Not serious ^b	serious	serious	none			RR 1.84 (1.29 to 2.64)	8,4	 VERY LOW	IMPORTANT
Livskvalitet EORTC												
4	randomised trials								Not estimable	Not estimable		IMPORTANT

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio; RR: Risk ratio

Forklaringer

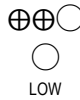
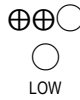

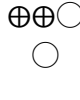
a. see risk of bias table

b heterogeneity of studies cannot be determined, there may be some inconsistency

c. wide confidence intervals

d: indirect comparisons

Klinisk spørsmål 2





Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Atezolizumab	docetaxel	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
OS												
1	randomised trials	Not serious	serious ^b	not serious	Serious ^a	none	94/180 (52.2%)	122/199 (61.3%)	HR 0.75 (0.57 to 1.00)	2,8	 LOW	CRITICAL
Ophør grundet bivirkninger												
2	randomised trials	Serious ^a	Not serious	Serious ^d	not serious	none	28/609 (4.6%)	84/578 (14.5%)	RR 0.28 (0.19 to 0.42)	10,8	 LOW	CRITICAL
PFS												
2	randomised trials	Serious ^a	Not Serious	Serious ^e	Serious ^e	none			HR 1.02 (0.84 to 1.25)	1,54	 VERY LOW	IMPORTANT
Bivirkninger grad 3-4												
2	randomised trials	Serious ^a	Not Serious	Serious ^d	not serious	none			RR 0.34 (0.28 to 0.41)	27,8	 LOW	IMPORTANT
Livskvalitet EORTC QLQ-C30 ^e												
2	randomised trials							Not estimable	Not estimable			IMPORTANT

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio; RR: Risk ratio

Explanations

- See risk of bias table
- One study
- No absolute effect
- Results are from both patients with plano and non-planocellular tumors
- Wide confidence interval

Klinisk spørsmål 3

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	atezolizumab	pembrolizumab	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
OS												
3	randomised trials	Not serious	serious ^a	serious ^b	serious ^c	none			HR 0.97 (0.72 to 1.30)	3.8 months	 VERY LOW	CRITICAL
Discontinuation due to adverse events												
3	randomised trials	serious	serious ^a	serious ^b	serious	none			RR 0.64 (0.31 to 1.32)	1.6 %	 VERY LOW	CRITICAL
PFS												
3	randomised trials	serious	serious ^a	serious ^b	serious	none			HR 1.01 (0.79 to 1.29)	0.9 months	 VERY LOW	IMPORTANT
Serious adverse events												
3	randomised trials	serious	serious ^a	serious ^b	serious ^c	none			RR 0.94 (0.65 to 1.36)	0.8 %	 VERY LOW	IMPORTANT
Quality of life												
3	randomised trials										-	IMPORTANT

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio; RR: Risk ratio

Explanations

- a. Only one study of pembrolizumab
- b. Indirect comparison
- c. No confidence interval of absolute effect