

Baggrund for
Medicinrådets anbefaling
af atezolizumab i
kombination med
carboplatin og etoposid
til behandling af
småcellet lungekræft

Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og indikationsudvidelser skal anbefales som mulig standardbehandling. Medicinrådet udarbejder også behandlingsvejledninger og rekommandationer for anvendelse af medicin på sygehusene. Derudover kan Medicinrådet tage andre typer sager op, der handler om medicinanvendelse.

Om Baggrunden for Medicinrådets anbefaling

Baggrund for Medicinrådets anbefaling er en sammenfatning af lægemidlets værdi for patienterne, omkostninger for samfundet og en gengivelse af de vurderinger, der er grundlag for Medicinrådets anbefaling.

Anbefalingen er Medicinrådets vurdering af, om omkostningerne vedrørende brug af lægemidlet er rimelige, når man sammenligner dem med lægemidlets værdi for patienterne.

Læs eventuelt mere i Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser – version 2 [Håndbog for Medicinrådets proces og metode](#).

Godkendt af Medicinrådet 17. juni 2020

Dokumentnummer 76983

Versionsnummer 1.0

© Medicinrådet, 2020. Publikationen kan frit refereres med tydelig kildeangivelse.

Medicinrådet, Dampfærgevej 27-29, 3. th., 2100 København Ø

www.medicinraadet.dk

Sprog: dansk

Format: pdf

Indhold

1	Anbefaling vedrørende atezolizumab i kombination med carboplatin og etoposid til småcellet lungekræft.....	3
2	Værdi for patienterne	3
3	Omkostninger for sundhedsvæsenet	3
4	Alvorlighed	3
5	Anbefalingen betyder.....	4
6	Sagsbehandlingstid	4
7	Kontaktinformation til Medicinrådet	4
8	Versionslog	5
9	Bilag.....	6

1 Anbefaling vedrørende atezolizumab i kombination med carboplatin og etoposid til småcellet lungekræft

Medicinrådet anbefaler ikke atezolizumab i kombination med carboplatin og etoposid til patienter med småcellet lungekræft. Anbefalingen gælder patienter med ”udvidet sygdom” hvilket betyder, sygdommen er udbredt til et større område end hvad et strålefelt kan rumme.

Vi anbefaler ikke atezolizumab i kombination med carboplatin og etoposid, fordi

- Vi vurderer at omkostningerne for sundhedsvæsenet ikke er rimelige i forhold til effekten af kombinationsbehandlingen, da effekterne er mindre end hvad vi betragter som klinisk relevant.
- Værdien kan samlet set ikke kategoriseres. For effektmålene overlevelse og symptombyrde, er effekten af atezolizumab i kombination med carboplatin og etoposid bedre end effekten af carboplatin og etoposid alene, men de absolutte effektforskelle er små. For effektmålet livskvalitet er der ikke dokumenteret forskelle. Vi vurderer, at effekten af atezolizumab i kombination med carboplatin og etoposid samlet set ser ud til at være bedre end effekten af den nuværende behandling med carboplatin og etoposid.

2 Værdi for patienterne

Medicinrådet finder, at atezolizumab i kombination med carboplatin og etoposid sammenlignet med carboplatin og etoposid giver en værdi, som ikke kan kategoriseres. Medicinrådet vurderer, at effekten af atezolizumab i kombination med carboplatin og etoposid samlet set er bedre, end effekten af carboplatin og etoposid alene.

Ansøger har sendt et høringssvar med kommentarer til Medicinrådets kategorisering. Det har ikke givet anledning til at ændre vurderingen. Høringssvaret kan ses som bilag 4.

Læs mere i Medicinrådets vurdering af klinisk værdi og den bagvedliggende protokol (bilag 2 og bilag 1).

3 Omkostninger for sundhedsvæsenet

Medicinrådet vurderer, at omkostningerne for sundhedsvæsenet ikke er rimelige.

I officielle priser vil det koste ca. 330.000 kr. mere at behandle én patient med atezolizumab i kombination med carboplatin og etoposid end med den behandling, man bruger i dag (carboplatin og etoposid). Da ca. 155 patienter kan blive behandlet om året, vil det samlet koste ca. 48 mio. kr. mere om året.

Lægemiddelfirmaet har dog givet en fortrølig rabat, og derfor er de reelle tal lavere. Læs mere i den sundhedsøkonomiske afrapportering (bilag 3).

4 Alvorlighed

Medicinrådet har taget højde for alvorligheden af sygdommen og symptomerne i vurderingen af atezolizumab i kombination med carboplatin og etoposids værdi for patienterne. Medicinrådet finder at den pågældende patientgruppe har en hurtigt fremadskridende sygdom med dårlig prognose.

Medicinrådet har ikke benyttet alvorlighedsprincippet i sin anbefaling.

5 Anbefalingen betyder

Regionerne bør i udgangspunktet ikke bruge atezolizumab i kombination med carboplatin og etoposid til patienter med småcellet lungekræft, udvidet sygdom.

6 Sagsbehandlingstid

Medicinrådet har brugt 11 uger og 6 dage på sit arbejde med atezolizumab i kombination med carboplatin og etoposid. Sagsbehandlingen har været i fagligt clockstop mellem den 22. januar og 24. marts 2020, hvor Medicinrådet bad fagudvalget vedrørende lungekræft om at tage stilling til en række spørgsmål, inden vurderingen kunne godkendes. Sagsbehandlingen af anbefalingen har også været i fagligt clockstop mellem 15. april og 17. juni.

7 Kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets sekretariat

Dampfærgevej 27-29, 3. th.

2100 København Ø

+ 45 70 10 36 00

medicinraadet@medicinraadet.dk

8 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	17. juni 2020	Godkendt af Medicinrådet.

9 Bilag

- Bilag 1 - Forhandlingsnotat fra Amgros
- Bilag 2 - Sundhedsøkonomisk afrapportering
- Bilag 3 - Hørings svar
- Bilag 4 - vurderingsrapport
- Bilag 5 - Ansøgers endelige ansøgning
- Bilag 6 - Protokol

Forhandlingsnotat

Dato for behandling i Medicinrådet	15.04.2020
Leverandør	Roche
Lægemiddel	Atezolizumab (Tecentriq)
EMA-indikation	Tecentriq, in combination with carboplatin and etoposide, is indicated for the firstline treatment of adult patients with ES-SCLC

Forhandlingsresultat

Amgros har opnået følgende pris på atezolizumab (Tecentriq):

Lægemiddel	Styrke/dosis	Pakningsstørrelse	AIP	SAIP	Rabatprocent ift. AIP
Tecentriq	1200 mg	1 stk.	32.759,03	████████	████████
Tecentriq	840 mg	1 stk.	22.931,32	████████	████████

Aftalen er gældende til og med 31.12.2021 med mulighed for forlængelse. Ansøger har mulighed for at reducere prisen løbende i aftaleperioden.

Vurdering af forhandlingsresultatet

Det er Amgros' vurdering, at vi på nuværende tidspunkt **har** opnået den bedst mulige pris. Denne vurdering baserer vi på følgende punkter:

[REDACTED]

Konklusion

Amgros' konklusion er, at vi **har** opnået den bedst mulige pris på atezolizumab (Tecentriq) set i forhold til denne indikation.

Relation til markedet

I løbet af det næste 1-2 år vil flere immunterapier formentligt blive godkendt til samme indikation, hvilket kan øge konkurrencen på området.

Sundhedsøkonomisk afrapportering

Atezolizumab

Småcellet lungekræft



Indholdsfortegnelse

Opsummering	4
Liste over forkortelser	6
1. Baggrund for den økonomiske analyse	7
1.1 Patientpopulation.....	7
1.1.1 Komparator	7
1.2 Problemstilling.....	7
2. Vurdering af den økonomiske analyse	9
2.1 Antagelser og forudsætninger for model	9
2.1.1 Modelbeskrivelse	9
2.1.2 Analyseperspektiv	11
2.2 Omkostninger	11
2.2.1 Lægemiddelomkostninger	11
2.2.2 Hospitalsomkostninger	12
2.2.3 Bivirkningsomkostninger	14
2.2.4 Patientomkostninger	15
2.3 Følsomhedsanalyser	16
2.4 Opsummering af basisantagelser	16
3. Resultater	18
3.1 Resultatet af sekretariatets hovedanalyse	18
3.1.1 Resultatet af sekretariatets følsomhedsanalyser	18
4. Budgetkonsekvenser	20
4.1 Ansøgers budgetkonsekvensanalyse	20
4.1.1 Ansøgers estimat af patientantal og markedsandel	20
4.1.2 Ansøgers estimat af budgetkonsekvenser	21
4.2 Sekretariatets budgetkonsekvensanalyse.....	22
5. Diskussion.....	23
5.1 Usikkerheder	23
6. Referencer	24
7. Bilag.....	25
7.1 Resultatet af ansøgers hovedanalyse	25



Dokumentets formål

Dette dokument indeholder en beskrivelse af den sundhedsøkonomiske analyse, som ligger til grund for ansøgningen for atezolizumab i kombination med carboplatin og etoposid til førstelinjebehandling af voksne patienter med SCLC, udvidet sygdom, samt en gennemgang af ansøgers modelantagelser til den sundhedsøkonomiske model. Sekretariatet vil kommentere på ansøgers modelantagelser under afsnittene "Sekretariatets *vurdering*". Her vil sekretariatets vurdering fremgå sammen med eventuelle ændrede modelantagelser og begrundelser herfor.

Afsnit 2.4 indeholder en tabel, der opsummerer både ansøgers og sekretariatets modelantagelser med det formål tydeligt at vise, hvordan sekretariatets sundhedsøkonomiske analyse afviger fra ansøgers sundhedsøkonomiske analyse. Resultatafsnittet baserer sig på sekretariatets modelantagelser og sundhedsøkonomiske analyse.

© Medicinrådet, 2020
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 11. januar 2020



Opsummering

Baggrund

Der findes to overordnede typer lungekræft: småcellet lungekræft (SCLC) og ikke-småcellet lungekræft (NSCLC). 631 (dvs. ca. 13 %) af de patienter, som blev diagnosticeret med lungekræft i Danmark i 2017, havde SCLC (1). SCLC er en aggressiv sygdom karakteriseret ved hurtig progression og høj sandsynlighed for tidlig metastatisk sygdom. Atezolizumab er som kombinationsterapi indiceret til førstelinjebehandling af voksne patienter med ES-SCLC. Omkring 155 nye patienter pr. år kandiderer årligt til behandling af den ansøgte indikation i Danmark. Sekretariatets vurdering tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af Roche.

Analyse

I analysen har sekretariatet estimeret de inkrementelle omkostninger forbundet med behandling med atezolizumab kombineret med carboplatin og etoposid sammenlignet med carboplatin og etoposid.

Inkrementelle omkostninger og budgetkonsekvenser

I det scenarie, som sekretariatet mener, er mest sandsynligt, er de gennemsnitlige meromkostninger for atezolizumab ca. [REDACTED] DKK sammenlignet med kemoterapi. Hvis analysen udføres med AIP, bliver de inkrementelle omkostninger til sammenligning 333.000 DKK pr. patient.

Sekretariatet vurderer, at budgetkonsekvenserne for regionerne pr. år ved anbefaling af atezolizumab som standardbehandling vil være ca. [REDACTED] DKK. Hvis analysen udføres med AIP, er budgetkonsekvenser ca. 48 mio. DKK om året.

Konklusion

De inkrementelle omkostninger er næsten udelukkende drevet af lægemiddelomkostningerne for atezolizumab i analysen.



Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	11. marts 2020
Ikrafttrædelsesdato	11. marts 2020
Dokumentnummer	73147
Versionsnummer	1.0
Arbejdsgruppe	Mark Friborg, Louise Greve Dal



Liste over forkortelser

AIP	Apotekernes indkøbspris
CT	Computertomografi scanning
DKK	Danske kroner
DRG	Diagnose Relaterede Grupper
EKG	Ekkokardiogram
GFR	Nyrefunktions test
PFS	Progressionsfri overlevelse
SAIP	Sygehusapotekernes indkøbspriser
SCLC	Small cell lung cancer
SPC	Produktresumé
TTOT	Tid til behandlingsophør



1. Baggrund for den økonomiske analyse

Atezolizumab er indiceret som kombinationsterapi til førstelinjebehandling af voksne patienter med ES-SCLC. Roche (herefter omtalt som ansøger) er markedsføringstilladelsesindehaver af atezolizumab og har den 7. oktober 2019 indsendt en ansøgning til Medicinrådet om anbefaling af atezolizumab som standardbehandling på danske hospitaler af den nævnte indikation. Som et led i denne ansøgning vurderer Medicinrådets sekretariat, på vegne af Medicinrådet, de økonomiske analyser, ansøger har sendt som en del af den samlede ansøgning til Medicinrådet. Denne rapport er sekretariatets vurdering af de fremsendte økonomiske analyser (herefter omtalt som analysen).

1.1 Patientpopulation

I 2017 blev 4.856 danskere diagnosticeret med lungekræft (2), og dermed er lungekræft en af de hyppigst forekommende kræftsygdomme i Danmark (1). Der findes to overordnede typer lungekræft: småcellet lungekræft (SCLC) og ikke-småcellet lungekræft (NSCLC). 631 (dvs. ca. 13 %) af de patienter, som blev diagnosticeret med lungekræft i Danmark i 2017, havde SCLC (1). SCLC er en aggressiv sygdom karakteriseret ved hurtig progression og høj sandsynlighed for tidlig metastatisk sygdom.

1.1.1 Komparator

Medicinrådet har defineret carboplatin og etoposid som komparator, se Tabel 1.

Tabel 1: Definerede populationer og komparatorer.

Population	Komparator
Voksne patienter med SCLC, udvidet sygdom. Patienterne skal være i performance status (PS) 0-1*	Carboplatin og etoposid

* Fagudvalget gør opmærksom på, at EMA-indikationen gælder alle patienter uanset PS, hvorimod studiet, som godkendelsen baserer sig på, kun inkluderede patienter i PS 0-1. Dette reflekterer dansk klinisk praksis, hvor patienter i dårlig performance status ikke behandles med immunterapi.

1.2 Problemstilling

Formålet med analysen er at estimere de gennemsnitlige inkrementelle omkostninger pr. patient og de samlede budgetkonsekvenser for regionerne ved anbefaling af atezolizumab i kombination med carboplatin og etoposid som standardbehandling på danske hospitaler af den nævnte indikation.

Medicinrådet har vurderet den kliniske merværdi af atezolizumab og specificeret følgende kliniske spørgsmål:



Klinisk spørgsmål:

Hvad er værdien af atezolizumab i kombination med carboplatin og etoposid sammenlignet med carboplatin og etoposid til patienter med SCLC, udvidet sygdom?



2. Vurdering af den økonomiske analyse

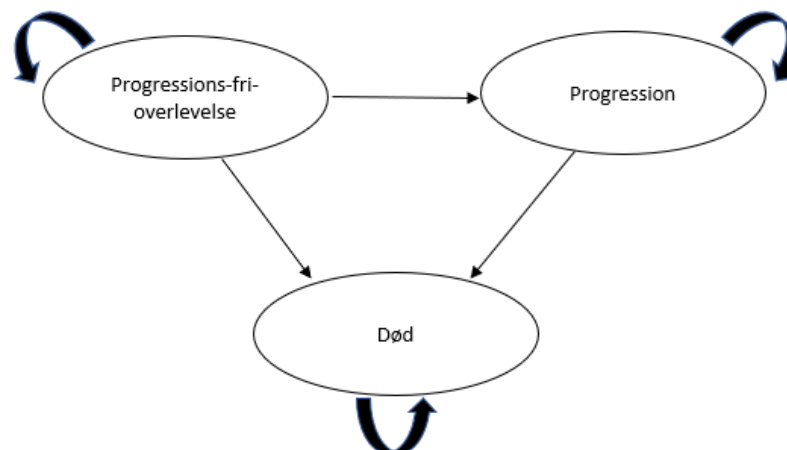
Ansøger har indsendt en sundhedsøkonomiske analyse, der estimerer de inkrementelle omkostninger pr. patient for atezolizumab i kombination med carboplatin og etoposid sammenlignet med carboplatin og etoposid. Dette afsnit præsenterer den sundhedsøkonomiske model, som ligger til grund for estimeringen af de inkrementelle omkostninger pr. patient.

2.1 Antagelser og forudsætninger for model

Den sundhedsøkonomiske model har til formål at estimere de inkrementelle omkostninger ved 1. linjebehandling af voksne patienter med SCLC, udvidet sygdom. Sammenligningen er lavet på baggrund af data fra det kliniske studie IMPower133 (3), som er en direkte sammenligning mellem intervention og komparator.

2.1.1 Modelbeskrivelse

Ansøger har indsendt en analyse, der baseres på en *partition survival model* bestående af sygdomsstadierne; progressionsfri tilstand, progredieret sygdom og død, se Figur 1. Denne model består af cykler på en uge, som tillader større præcision af estimeringen af tiden, som patienter tilbringer i hvert stadie. Modellen tillader dermed også en mere nøjagtig estimering af omkostningerne.

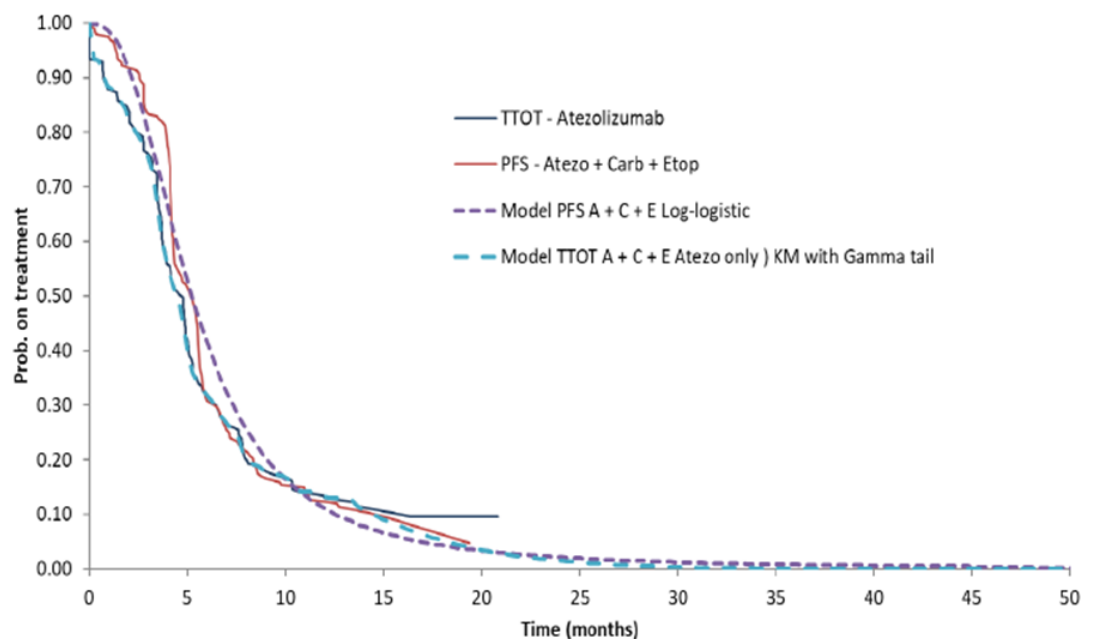


Figur 1: Beskrivelse af modelstrukturen i omkostningsanalysen.

Ansøger har også anvendt *half-cycle* korrektion i deres model for at korrigere for transitioner midt i en cyklus. Denne korrektion antager, at patienter i gennemsnit skifter fra et sygdomsstadie til et andet (transitionerer) halvvejs gennem en cyklus.



Ansøger har baseret sit estimat for behandlingstid for atezolizumab på deres ekstrapolerede resultat for gennemsnitlig tid til behandlingsophør. Ekstrapolationen for progressionsfri overlevelse (PFS) kan også anvendes til at estimere behandlingstid, men ansøger argumenterer for, at den gennemsnitlige tid til progression kan lede til overestimeringer, da patienter kan seponeres før progression. Tiden, patienten befinder sig i PFS for atezolizumab, er 6,8 måneder, mens gennemsnitlig tid til behandlingsophør er estimeret til at være 6,2 måneder. For kemoterapi er gennemsnitlig tid i PFS 2,7 måneder, mens gennemsnitlig tid til behandlingsophør er 2,3 måneder. I Figur 2 ses ansøgers Kaplan-Meier estimater for PFS og behandlingstid samt deres ekstrapoleringer af samme. I Figur 2 ses to forskellige tilgange til ekstrapolering. Den lilla stiplede linje viser en ekstrapolering startende ved studiestart med en log-logistisk funktion til at estimere progressionsfri overlevelse. Den turkise stiplede linje anvender Kaplan-Meier data og overgår så til at ekstrapolere med en gamma funktion.



Figur 2: Kaplan-Meier estimater og ekstrapoleringer for PFS og TTOT baseret på IMpower133 data.

Sekretariatets vurdering

Sekretariatet er enig i alle antagelser beskrevet ovenfor. Der kan dog være en mulig underestimering af behandlingstid når man anvender et estimat baseret på tid til behandlingsophør i forhold til at anvende et estimat baseret på tid til progression. Derfor har sekretariatet valgt at udføre en følsomhedsanalyse på behandlingstid estimeret ud fra tid til progression.

Sekretariatet accepterer modellens tilgang og tilføjer en følsomhedsanalyse, som baserer behandlingstid på PFS.



2.1.2 Analyseperspektiv

Ansøger har indsendt en omkostningsanalyse med et begrænset samfundsperspektiv. Analysen har en tidshorizont på 20 år. Dette er valgt, da ansøger argumenterer, at alle relevante forskelle i omkostninger og kliniske effektmål forventes at være inkluderet i dette tidsperspektiv. Patienternes gennemsnitlige alder er 63,7 år når de indgår i modellen og 83,7 år når de udgår af modellen.

Omkostninger, der ligger efter det første år, er diskonteret med en rate på 4 %.

Sekretariatets vurdering

Sekretariatet vurderer at tidshorizonten er retvisende, da alle patienter i modellen forventes at være udgået (døde) efter 20 år.

Sekretariatet accepterer ansøgers valg.

2.2 Omkostninger

I det følgende præsenteres ansøgers antagelser for omkostningerne i den sundhedsøkonomiske analyse af atezolizumab i kombination med carboplatin og etoposid sammenlignet med carboplatin og etoposid. De inkluderede omkostninger i ansøgers analyse er omkostninger til lægemidler, monitorering, administration, patienttid, transport og behandlingsrelaterede bivirkninger.

Ansøgers estimering af lægemiddelomkostninger bygger på AIP, hvilket sekretariatet udskifter med SAIP.

2.2.1 Lægemiddelomkostninger

De anvendte doser er hentet i de respektive produkters produktresuméer (SPC'er) og er også anvendt i studiet IMPower (3). Atezolizumab administreres som fast dosis på 1200 mg intravenøst hver 3. uge. Carboplatin administreres 5 mg/ml/min hver 3. uge, og etoposid administreres 200 mg/m² peroralt på dag 1, 2 og 3 hver 3. uge. Ansøger har antager, at det gennemsnitlige kropsareal er 1,80 m².

Ansøger har valgt at estimere omkostninger til medicin og administration gennem behandlingsserier i stedet for modelcyklerne. Ansøger argumenterer for, at dette er den simple løsning, som giver et klarere overblik over omkostninger, da kemoterapibehandlingerne i begge arme doseres på samme måde.

Ansøger har indregnet en årlig reduktion på 2,5 % i AIP på lægemiddelpriser.

Alle anvendte lægemiddelpriser er i SAIP, se Tabel 2.



Tabel 2: Anvendte lægemiddelpriser, SAIP, (februar 2020), DKK.

Lægemiddel	Styrke	Mg/dosis	Pakningsstørrelse	Pris	Kilde
Atezolizumab	1200 mg	1.200 mg	1 stk.	████████	Amgros
Carboplatin	10 mg	5 mg/ml/min	45 stk.	████████	Amgros
Etoposid	50 mg	200 mg/m ²	20 stk.	████████	Amgros

Sekretariatets vurdering

Sekretariatet vurderer, at doserne er retvisende. Sekretariatet fjerner den årlige reduktion på 2,5 % i AIP, da dette ikke er jf. Medicinrådets sekretariats metodevejledning og har ingen betydning for resultaterne.

Sekretariatet accepterer ansøgers tilgang, men fjerner den årlige prisreduktion på 2,5 % i AIP.

2.2.2 Hospitalsomkostninger

Ansøger har inkluderet omkostninger til administration af lægemidlerne. Det er ikke gjort i form af DRG-takster, se Tabel 3. Ansøger antager, at al administration af etoposid foregår peroralt og vil derfor ikke have en administrationsomkostning.

Tabel 3: Omkostninger til lægemiddeladministration.

Behandling	Lægemiddel	Per administration [DKK]	Pr. måned [DKK]
Atezolizumab + kemoterapi	Atezolizumab	140,76	204,02
	Caboplatin	211,15	306,04
	Total	351,91	510,06
Kemoterapi	Carboplatin	211,15	306,04
	Total	211,15	306,04

Tabel 4 viser administrationstiden for de respektive behandlinger og den tid, en sygeplejerske bruger i den forbindelse. Tabellen viser også omkostningerne forbundet med sygeplejerskens tid per cyklus.



Table 4: Applicant's assumptions regarding administrative costs.

	Administrationstid	Sygeplejersketid	Omkostninger pr. cyklus [DKK]
Atezolizumab + carboplatin og etoposid	1,25 time	1 time	350,71
Carboplatin og etoposid	0,75 time	0,5 time	166,01

Table 5 shows the costs associated with the treatment, which includes consultations before and after progression, one-time costs for e.g. CT-scanning and ECG before progression, costs associated with radiotherapy and a terminal cost. The estimates are based on an article by Round et al. (4) based on English conditions for four different cancer types.

Table 5: Applicant's estimated routine costs in hospital care.

Enhed	Andel af patienter [%]	Frekvens	Enhedsomkostning [DKK]	Total omkostning [DKK]
Konsultation med læge og sygeplejerske (præprogression)	100	1,45*	1.361,00	461,11
CT	100	1	1.076,00	1.095,37
EKG	100	1	1.137,00	1.157,47
Profylaktisk helhjernebestråling	30	10	10.503,84	32.078,73
Thorakal bestråling	20	10	17.318,05	35.259,55
GFR-test	50	1	2.432,00	1.235,46
Konsultation med læge og sygeplejerske (postprogression)	50	1*	1.361,00	159,01
Terminal omkostning	100	1	66.735,00	66.735,00

*Månedlig frekvens

Sekretariatets vurdering

Applicant has not used DRG codes for administration, but instead a micro-based approach. The secretariat has investigated what a DRG code approach would change and evaluates that this change is insignificant.



Sekretariatet accepterer ansøgers tilgang.

2.2.3 Bivirkningsomkostninger

Omkostninger til behandlingsrelaterede bivirkninger er inkluderet i ansøgers analyse. Ansøger har valgt at anvende bivirkningerne som en kontinuerlig risiko forbundet med behandlingen i modellen. Det er gjort ved at beregne en ugentlig rate for bivirkningerne, som herefter er divideret med frekvensen af bivirkningerne pr. uge. Det giver en ugentlig sandsynlighed for at blive ramt af en bivirkning, som så ganges med den relevante DRG-takst for hver bivirkning, se Tabel 6.

Ansøgers model benytter sandsynligheder for bivirkning af grad 3 eller mere. For atezolizumab og kemoterapi har ansøger benyttet de rapporterede bivirkningsrater for hele opfølgningstiden fra studiet IMPower133 (3).

Ressourcerne brugt i forbindelse med de forskellige bivirkninger har ansøger baseret på DRG/DAGS-takster.

Tabel 6: Rapporterede bivirkningsfrekvenser og ansøgers estimat vedr. omkostninger.

Grad 3-4 bivirkning	Ugentlig sandsynlighed for bivirkning - atezo + kemo	Ugentlig sandsynlighed for bivirkning - kemo	Enhedsomkostning for bivirkning [DKK]
Anæmi	0,0026	0,0022	34.913,00
Diarré	0,0004	0,0002	1.361,00
Febril neutropeni	0,0005	0,0011	42.916,00
Infusionsrelateret reaktion	0,0004	0,0003	1.316,00
Leukopeni	0,0013	0,0009	16.711,00
Neutropeni	0,0060	0,0058	21.794,00
Nedsat neutrofile	0,0042	0,0047	1.316,00
Nedsatte blodplader	0,0009	0,0009	1.316,00
Thrombocytopeni	0,0018	0,0015	1.316,00
Nedsatte hvide blod-celletal	0,0007	0,0010	1.316,00



Sekretariatets vurdering

Der vil i nogle tilfælde være flere overlap mellem bivirkninger og deres respektive DRG takster, da DRG-takster kan dække over flere diagnoser. Det er dog ikke muligt at specificere om den enkelte patient oplever flere bivirkninger eller kun en enkelt. DRG taksten, der er tale om til 1.316 DKK, er ikke omkostningstung, så sekretariatet vurderer, at det derfor ikke har en betydningsfuld påvirkning på resultatet.

Sekretariat accepterer ansøgers tilgang.

2.2.4 Patientomkostninger

Ansøger har valgt at inkludere omkostninger til patienttid. Dette er gjort på baggrund af lægemiddelmonitoreringsbesøg på hospitalet og inkluderer den effektive tid på hospitalet, ventetid og transporttid. Ansøger har opdelt patientomkostningerne i fem kategorier bestående af administrationsomkostninger, monitoreringsomkostninger, præ- og postprogressionsomkostninger samt transportomkostninger. Ansøger anvender enhedsomkostning for patienttid på 162 DKK pr. time.

Ansøgers estimerede patientomkostninger kan ses i Tabel 7. Af pladshensyn bliver beregningerne ikke præsenteret da de er af lille betydning.

Tabel 7: Ansøgers estimat af patientomkostninger forbundet med de forskellige stadier i behandlingsforløbet.

Behandling	Atezolizumab + kemo [DKK]	Kemoterapi [DKK]
Patientomkostning behandling	10.252,22	3.758,51
Patientomkostning præprogression	6.407,69	5.857,49
Patientomkostning postprogression	733,72	931,34
Patientomkostning transporttid	1.753,09	649,16
Transportomkostning præprogression	962,09	792,82
Transportomkostning postprogression	1.192,45	573,06
Total	21.301,26	12.562,38



Sekretariatets vurdering

Sekretariatet accepterer ansøgers antagelser med undtagelse af anvendelsen af enhedsomkostningen på patienttid på 162 DKK pr. time. Denne enhedsomkostning ændrer sekretariatet til 179 DKK pr. time, jf. metodehåndbog. Dette har ingen indflydelse på analysens resultat.

Sekretariatet accepterer ansøgers tilgang, men anvender en enhedsomkostning for patienttid på 179 kr. per time i sekretariatets hovedanalyse.

2.3 Følsomhedsanalyser

Formålet med følsomhedsanalyserne er at undersøge usikkerhederne i analysen. Ansøger har udarbejdet en række følsomhedsanalyser, hvor effekten af variation i forskellige parametre undersøges. Følgende følsomhedsanalyser er udført:

- Diskonteringsrate 0 % og 8 % i stedet for 4% i hovedanalysen
- Anvender en 36 måneders cut-off for effekt i stedet for ekstrapolering af effekt til død
- Inkluderer lægemiddelpild, hvor dette ikke er inkluderet i hovedanalysen
- Thorakal bestråling af forskellige andele af patienterne i stedet for de 20% i hovedanalysen
- Profylaktisk helhjernebestråling af forskellige andele af patienterne i stedet for de 30% i hovedanalysen

Sekretariatets vurdering

Da det er usikkert, hvor mange patienter der vil modtage samtidig strålebehandling, hvis atezolizumab anbefales, har ansøger indleveret en udvidet følsomhedsanalyse på opfordring af sekretariatet. Denne følsomhedsanalyse tillader individuel udregning af thorakal bestråling og profylaktisk helhjerne bestråling baseret på andelen af patienter, der modtager strålingen og frekvensen af de behandlinger, der i gennemsnit gives hver patient. Sekretariatet har som beskrevet i afsnit 1.1.1 valgt også at undersøge indflydelsen af, at ændre behandlingslængden, så den estimeres ud fra tid til progression.

Sekretariatet accepterer ansøgers følsomhedsanalyser og tilføjer en følsomhedsanalyse vedr. behandlingslængden.

2.4 Opsummering af basisantagelser

I Tabel 8 opsummeres basisantagelserne for ansøgers hovedanalyse sammenlignet med de ændringer, som Medicinråds sekretariatet har lavet i egen hovedanalyse.

Tabel 8: Basisantagelser for ansøgers og sekretariatets hovedanalyse.

Basisantagelser	Ansøger	Sekretariatet
Tidshorisont	20 år	20 år



Diskonteringsrate	4%	4%
Inkluderede omkostninger	Lægemiddelomkostninger Hospitalsomkostninger Bivirkningsomkostninger Patientomkostninger	Lægemiddelomkostninger Hospitalsomkostninger Bivirkningsomkostninger Patientomkostninger
Dosering		
Atezolizumab	1.200 mg	1.200 mg
Carboplatin	5 mg/ml/min	5 mg/ml/min
Etoposid	200 mg/m ²	200 mg/m ²
Administrationsform		
Atezolizumab	Intravenøst	Intravenøst
Carboplatin	Intravenøst	Intravenøst
Etoposid	Peroralt	Peroralt
Inkludering af spild	Nej	Nej
Behandlingslængder		
Atezolizumab	PFS: 6,8 måneder TOT: 6,2 måneder	PFS: 6,8 måneder TOT: 6,2 måneder
Carboplatin + etoposid	PFS: 2,7 måneder TOT: 2,3 måneder	PFS: 2,7 måneder TOT: 2,3 måneder
Parametriske funktioner for PFS		
Atezolizumab	Log-logistic	Log-logistic
Carboplatin + etoposid	Log-logistic	Log-logistic
Parametriske funktioner for TOT		
Atezolizumab	KM med gamma hale	KM med gamma hale
Carboplatin + etoposid	KM med gamma hale	KM med gamma hale



3. Resultater

3.1 Resultatet af sekretariatets hovedanalyse

Sekretariatets hovedanalyse bygger på samme antagelser som ansøgers hovedanalyse, men med følgende justeringer:

- Sekretariatet fjerner den årlige reduktion på 2,5 % i AIP-priser
- Sekretariatet ændrer enhedsomkostningen for patienttid fra 162 DKK til 179 DKK pr. time

Den inkrementelle omkostning pr. patient bliver [REDACTED] DKK over en tidshorisont på 20 år i sekretariatets hovedanalyse. Udføres analysen med AIP bliver den inkrementelle omkostning pr. patient 330.000 DKK.

Resultaterne fra sekretariatets hovedanalyse præsenteres i Tabel 9.

Tabel 9: Resultatet af sekretariatets hovedanalyse ved sammenligning med kemoterapi, DKK, diskonterede tal.

	Atezolizumab	Kemoterapi	Inkrementelle omkostninger
Lægemedielomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalsomkostninger	164.250	152.484	11.765
Bivirkningsomkostninger	7.420	2.744	4.676
Patientomkostninger	23.175	13.669	9.505
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

3.1.1 Resultatet af sekretariatets følsomhedsanalyser

Ved samme antagelser som i sekretariatets hovedanalyse for meromkostninger, udfører sekretariatet en følsomhedsanalyse på behandlingens længde estimeret ud fra tid til progression, se Tabel 10.



Tabel 10: Resultatet af sekretariatets følsomhedsanalyse sammenlignet med hovedanalysen, DKK

Scenarie	Inkrementelle omkostninger
Resultatet af hovedanalysen	■
Behandlingslængde estimeret fra PFS	■



4. Budgetkonsekvenser

Budgetkonsekvenserne pr. år er baseret på antagelsen om, at atezolizumab vil blive anbefalet som standardbehandling. Man ser derfor på to scenarier:

- Atezolizumab bliver anbefalet som standardbehandling af Medicinrådet til indikationen, som denne analyse omhandler
- Atezolizumab bliver ikke anbefalet som standardbehandling

Budgetkonsekvenserne bliver differencen mellem budgetkonsekvenserne i de to scenarier.

4.1 Ansøgers budgetkonsekvensanalyse

4.1.1 Ansøgers estimat af patientantal og markedsandel

Tabel 11 viser ansøgers estimat af antal patienter årligt. Ansøger har estimeret budgetkonsekvenserne samlet for atezolizumab og kemoterapi. Ansøger antager derudover også, at pembrolizumab og durvalumab vil søge samme indikation i 2020 og blive godkendt. Ansøger anvender doseringsregimer fra henholdsvis Keynote 604 (5) og CASPIAN (6). Dertil anvendes den gennemsnitlige "time to off treatment" behandlingstid fra IMpower133 studiet for atezolizumab på 6,2 måneder (3).

Tabel 11: Ansøgers estimat af antal nye patienter pr. år.

Anbefales					
	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Atezolizumab	155	155	155	155	155
Kemoterapi	0	0	0	0	0
Anbefales ikke					
	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Atezolizumab	8	0	0	0	0
Kemoterapi	147	155	155	155	155

Sekretariatets vurdering

Ansøger har inkluderet omkostninger til lægemidlerne durvalumab og pembrolizumab, i budgetkonsekvensanalysen. Det er endnu uvist om Medicinrådet vil anbefale durvalumab og pembrolizumab som standardbehandling i løbet af de næste fem år, og dermed også hvorvidt de vil blive anvendt til så høj en andel af patienterne, som ansøger antager.



Det er desuden usikkert, om behandlingens længde for disse lægemidler vil være den samme som behandlingens længde for atezolizumab og kemoterapibehandlingen. Sekretariatet vælger at ekskludere durvalumab og pembrolizumab i egen budgetkonsekvensanalyse.

Ansøgers antagelse om, at 8 patienter (5 % af markedet) starter på behandling med atezolizumab selv hvis lægemidlet ikke anbefales, accepteres af sekretariatet.

Sekretariatet udarbejder egen budgetkonsekvensanalyse, hvor omkostninger til pembrolizumab og durvalumab er ekskluderet.

4.1.2 Ansøgers estimat af budgetkonsekvenser

Ansøger har inkluderet de samme omkostninger i budgetkonsekvensanalysen, som er inkluderet i omkostningsanalysen, med tilføjelsen af durvalumab og pembrolizumab og har ekskluderet patient- og transportomkostninger.

Med de indlagte antagelser estimerer ansøger, at anvendelse af atezolizumab vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK pr. år.

Ansøgers estimat af budgetkonsekvenserne fremgår af Tabel 12.

Tabel 12: Ansøgers hovedanalyse for totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	■	■	■	■	■
Anbefales ikke	■	■	■	■	■
Totale budgetkonsekvenser	■	■	■	■	■

Sekretariatets vurdering

Ansøger har inkluderet omkostninger til lægemidlerne durvalumab og pembrolizumab, som ikke er godkendt til denne indikation i budgetkonsekvensanalysen. Der er stor usikkerhed om, om durvalumab og pembrolizumab godkendes af Medicinrådet som standardbehandling til indikationen indenfor den angivne tidshorisont. Det er dermed uklart, om durvalumab og pembrolizumab vil optage så stor en markedsandel, som ansøger har antaget. Det er desuden usikkert, om behandlingens længde for de to lægemidler er den samme som behandlingens længde for atezolizumab og kemoterapi. Sekretariatet har valgt at ekskludere durvalumab og pembrolizumab i egen budgetkonsekvensanalyse.

Ansøgers estimater indeholder omkostninger til pembrolizumab og durvalumab, og derfor udarbejder sekretariatet egen budgetkonsekvensanalyse, hvor disse omkostninger ekskluderes.



4.2 Sekretariatets budgetkonsekvensanalyse

Sekretariatet har korrigeret følgende estimater i forhold til ansøgers analyse:

- Durvalumab og pembrolizumab er blevet ekskluderet i budgetkonsekvensanalysen

Med de indlagte antagelser estimerer sekretariatet, at anvendelse af atezolizumab vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 1 og derefter ca. [REDACTED] DKK pr. år, ved et markedsoptag på 100%, se Tabel 13.

Hvis analysen udføres med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 42-48 mio. DKK fra år 1 til 5.

Tabel 13: Sekretariatets analyse af totale budgetkonsekvenser ved et markedsoptag på 100 %, mio. DKK, ikke-diskonterede tal.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	■	■	■	■	■
Anbefales ikke	■	■	■	■	■
Totale budgetkonsekvenser	■	■	■	■	■



5. Diskussion

Analysen af omkostning pr. patient for atezolizumab viste, at behandling af voksne patienter med SCLC, udvidet sygdom med atezolizumab i kombination med carboplatin og etoposid er forbundet med en meromkostning sammenlignet med carboplatin og etoposid.

5.1 Usikkerheder

Da de inkrementelle omkostninger i høj grad afhænger af lægemiddelomkostningerne, blev et parameter som kan påvirke lægemiddelomkostningerne undersøgt. Ændring af behandlingslængden estimeret ud fra tid til progression viste sig ikke at have stor betydning for resultatet.



6. Referencer

1. A SH. NORDCAN: Cancer Engholm G, Ferlay J, Christensen N, Hansen HL, Hertzum-Larsen R, Johannesen TB, Kejs AMT, Khan S, Ólafsdóttir E, Petersen T, Schmidt LKH, Virtanen A SH. NORDCAN: Cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Survival in the Nordic Coun.
2. Dansk Lunge Cancer Gruppe. Dansk Lunge Cancer Register årsrapport. 2017;1–150.
3. Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, Havel L, Krzakowski M, Hochmair MJ, et al. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2018;379(23):2220-9.
4. Round J, Jones L, Morris S. Estimating the cost of caring for people with cancer at the end of life: A modelling study. *Palliative medicine*. 2015;29(10):899-907.
5. U.S. National Library of Medicine. A Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Etoposide/Platinum (Cisplatin or Carboplatin) for Participants With Extensive Stage Small Cell Lung Cancer (MK-3475-604/KEYNOTE-604). 2019.
6. Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, Reinmuth N, Hotta K, Trukhin D, et al. Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 t.



7. Bilag

7.1 Resultatet af ansøgers hovedanalyse

Ansøger estimerer i analysen de inkrementelle omkostninger pr. patient for atezolizumab sammenlignet med kemoterapi til at være ca. [REDACTED] DKK over en tidshorisont på 20 år. Resultaterne fra ansøgers hovedanalyse er præsenteret i Tabel 14.

Tabel 14: Resultatet af ansøgers hovedanalyse, DKK, diskonterede tal.

	Atezolizumab	Kemoterapi	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalsomkostninger	164.250	152.484	11.765
Bivirkningsomkostninger	7.420	2.744	4.676
Patientomkostninger	21.301	12.562	8.739
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. th
2100 København Ø

+ 45 70 10 36 00

medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk

Til Medicinrådet

Jane Skov

jsk@medicinraadet.dk

26-03-2020

Hørings svar fra Roche a/s Danmark vedrørende vurdering af den kliniske merværdi for Tecentriq® (atezolizumab) i kombination med carboplatin og etoposid til behandling af småcellet lungekræft (SCLC)

Roche har med interesse læst den endelige kategorisering af af atezolizumab i kombination med carboplatin og etoposid til behandling af småcellet lungekræft, som er godkendt 24/3 2020. Roche har kommentarer til den samlede kategorisering.

Af den endelige kategorisering fremgår det, at Medicinrådet underkender Fagudvalgets kategorisering af klinisk spørgsmål 1, som oprindeligt var vurderet til en samlet "Lille klinisk merværdi" (fra første udkast af vurderingsrapport) og nedgraderer kategoriseringen til en kategori svarende til "samlet værdi kan ikke kategoriseres".

Beslutningen om ændring af merværdi i den endelig kategorisering sker primært på baggrund af, at det vurderes, at der på det kritiske effektparameter, overlevelse (OS) (Kritisk), ikke er overensstemmelse mellem den absolutte og relative effektforskel. Den relative effektforskel indikerer en merværdi af ukendt størrelse, men da man på dette effektparameter anvender en hierarkisk tilgang jf. protokol af 15/10 2019 side 8 (14) vil den relative effektforskel ikke kunne indgå i en vurdering, ligesom rater for langtidsoverlevelse (her 12 måneder og 18 måneder) ikke tillægges værdi. Dette betyder, at hele vurderingen udelukkende baseres på median overlevelse, som reelt kun siger noget om halvdelen af patienterne i et afgrænset tidsrum.

Roche forholder sig derfor kritisk til, at der overordnet set fra det første udkast af vurderingsrapporten til den endelige kategorisering er en stor forskel i tilgangen til vurderingen; primært for effektmålet OS. I det oprindelige udkast til vurderingsrapporten, indgik der i vurderingen af OS en perspektivering af de kvantitative vurderinger ud fra overlevelseskurven og 18-måneders overlevelseshastigheder ud fra en betragtning om, at disse patienter repræsenterer "langtidsoverlevende". Denne perspektivering baserede sig på både studiedata, samt Fagudvalgets kliniske erfaring og viden omkring tendenser ved brug af check point inhibitor immunterapier til andre indikationer. Her vurderer Fagudvalget, at forskellen i 18-måneders overlevelse på 13% er: *"... en markant forskel, som tydeliggør en sen overlevelseseffekt af atezolizumab, der ikke reflekteres i median overlevelse"*. Der bemærkes desuden: *"... den adskillelse af kurverne, som påbegynder ved 7-8 måneder, bibeholdes til sent i opfølgningen, hvorved der opstår et plateau ("hale") for gruppen af patienter, der behandles med immunterapi"*, og dette perspektiveres direkte til tidligere erfaringer med immunterapi. Det er netop denne markante forskel, der senere i vurderingen bliver begrundelsen for, at effekten på OS på aggregeret niveau vurderes til at have en merværdi af ukendt størrelse. Der lægges desuden samtidigt vægt, på, at denne forskel ikke reflekteres i median overlevelse. Denne perspektivering af resultaterne ud fra Fagudvalgets kliniske erfaring og ekspertise indgår som nævnt ikke i den endelige kategorisering.

På forhånd var der truffet beslutning om en hierarkisk tilgang til resultaterne for overlevelse jf. protokol, hvorfor kategoriseringen udelukkende baseres på median overlevelse. Fagudvalget vurderede imidlertid, at der i den finale EPAR var tilstrækkeligt modne data til at muliggøre en vurdering af 18 måneders overlevelseshastigheder. Fagudvalget var ikke klar over dette ved protokollens udarbejdelse, da endelig EPAR ikke forelå. Roche mener, at Fagudvalgets kliniske vurdering således underkendes i forbindelse med den samlede kategorisering. Dette til trods for, at der er en betydelig forskel i den relative overlevelse, samt at Fagudvalget har vægtet forskellen i overlevelseshastigheder ved 18 måneder som betydningsfuld. Det giver et utilstrækkeligt billede

at effektmålet OS, og effektmålet bør derfor evalueres med inddragelse af alle ovennævnte parametre, som Fagudvalget initialt fandt det relevant.

Roche har desuden følgende kommentarer til vurderingsrapporten:

Side 7, anvendelse af atezolizumab i kombination med carboplatin og etoposid: Fagudvalget estimerer, at omkring 200 ud af 441 patienter med SCLC; udvidet sygdom, vil være kandidater til behandling med atezolizumab i kombination med carboplatin og etoposid.

Roche mener, at dette estimat er for højt i og med, der vil være en række patienter med performance status (PS)0-1, der ikke vil være egnede til behandling med immunterapi [1]. Roche skønner således, at patientantallet mere korrekt er 150 patienter.

Side 16. Livskvalitet

I vurderingsrapporten anføres det, at "ansøger har ikke indleveret data, som muliggør en kvantitativ vurdering af dette effektmål".

Ud over final EPAR har Roche i den endelige ansøgning indsendt følgende publikation: Mansfield A. S, Kaźarnowicz A, Karaseva N, Sánchez A, Boer R. De, Andric Z, et al. Safety and patient-reported outcomes of atezolizumab, carboplatin, and etoposide in extensive-stage small-cell lung cancer (IMpower133): a randomized phase I/III trial. Ann Oncol. 2019 [2] (to be published Febr.20) **samt** E-mail fra Annals of Oncology, hvori det klart fremgår, at artiklen Mansfield et al. Safety and patient-reported outcomes of atezolizumab, carboplatin, and etoposide in extensive-stage small-cell lung cancer (IMpower133): a randomized phase I/III trial **er peer-reviewed og accepteret for publication**. Publikation ville forventes januar/februar 2020.

Den 15. januar 2020 sendte Roche publikationen, da den er publiceret online.

Roche mener således, at med den behandlingstid, der har været i denne sag burde der have været anført, at denne publikation kunne være taget i betragtning.

Samlet set mener Roche, at der i denne ansøgning ikke er taget tilstrækkelig højde for de kliniske vurderinger fra Fagudvalget.

Med venlig hilsen

Marianne Wigant Andersen

Strategic Access Partner

Roche a/s

[1] Dayen C, Debieuvre D, Molinier O, Raffy O, Paganin F, Virally J, et al. New insights into stage and prognosis in small cell lung cancer: an analysis of 968 cases J Thorac Dis. 2017 Dec; 9(12):5101-5111

[2] Mansfield A. S, Kaźarnowicz A, Karaseva N, Sánchez A, Boer R. De, Andric Z, et al. Safety and patient-reported outcomes of atezolizumab, carboplatin, and etoposide in extensive-stage small-cell lung cancer (IMpower133): a randomized phase I/III trial. Ann Oncol. 2019

Medicinrådets vurdering af atezolizumab i kombination med carboplatin og etoposid til behandling af småcellet lungekræft

Om Medicinrådet

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

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

Nye lægemidler og indikationsudvidelser 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.

Om vurderingen

Vurderingen af et nyt lægemiddel er Medicinrådets vurdering af, hvor effektiv og sikkert lægemidlet er i forhold til andre lægemidler til den samme gruppe patienter.

Vurderingen indgår, når Medicinrådet skal beslutte, om lægemidlet anbefales som mulig standardbehandling.

Lægemidlet vurderes efter Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser – version 2. Se Medicinrådets [metodehåndbog](#) for yderligere information.

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	24. marts 2020
Ikrafttrædelsesdato	24. marts 2020
Dokumentnummer	73779
Versionsnummer	1.0

© Medicinrådet, 2020. Publikationen kan frit refereres med tydelig kildeangivelse.

Medicinrådet, Dampfærgevej 27-29, 3. th., 2100 København Ø

www.medicinraadet.dk

Sprog: dansk

Format: pdf

Udgivet af Medicinrådet, 24. marts 2020

Indhold

1	Lægemiddelinformationer.....	3
2	Medicinrådets konklusion.....	3
3	Forkortelser.....	5
4	Formål.....	6
5	Baggrund.....	6
6	Metode.....	7
7	Litteratursøgning.....	8
8	Databehandling.....	8
9	Lægemidlets værdi.....	9
9.1	Konklusion klinisk spørgsmål 1.....	9
9.1.1	Gennemgang af studier.....	11
9.1.2	Resultater og vurdering.....	12
9.1.3	Evidensens kvalitet.....	16
9.1.4	Konklusion for klinisk spørgsmål 1.....	16
10	Andre overvejelser.....	17
11	Fagudvalgets vurdering af samlet værdi og samlet evidensniveau.....	17
12	Rådets vurdering af samlet værdi og samlet evidensniveau.....	18
13	Relation til eksisterende behandlingsvejledning.....	18
14	Referencer.....	19
15	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet.....	20
16	Versionslog.....	21
17	Bilag 1: GRADE-evidensprofiler.....	22
17.1	Cochrane Risk of Bias.....	22
17.2	GRADE-evaluering af evidenskvaliteten.....	23

1 Lægemiddelinformationer

Lægemidlets oplysninger	
Handelsnavn	Tecentriq
Generisk navn	Atezolizumab (i kombination med carboplatin og etoposid)
Firma	Roche
ATC-kode	Atezolizumab: L01XC32
Virkningsmekanisme	Atezolizumab: monoklonalt antistof mod PD-L1
Administration/dosis	Intravenøs infusion af atezolizumab 1.200 mg, i kombination med carboplatin <i>area under the curve</i> (AUC) 5 mg/ml/min. hver 3. uge og etoposid 100 mg /m ² , dag 1, 2 og 3 af hver 3-ugers serie. Vedligeholdelse med atezolizumab; 1.200 mg, hver 3. uge.
Forventet EMA-indikation	<i>Tecentriq, in combination with carboplatin and etoposide, is indicated for the first line treatment of adult patients with extensive stage small cell lung cancer.</i>

2 Medicinrådets konklusion

Medicinrådet finder, at atezolizumab i kombination med carboplatin og etoposid sammenlignet med carboplatin og etoposid giver en **værdi, som ikke kan kategoriseres**. Medicinrådet vurderer, at effekten af atezolizumab i kombination med carboplatin og etoposid samlet set er bedre, end effekten af carboplatin og etoposid alene. Evidensens kvalitet er lav.

Medicinrådet kategoriserer lægemidlers værdi i en af følgende kategorier:

- **Stor merværdi:** Der er påvist en stor forbedring i effektforhold i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis markant forbedret overlevelse, markant reduktion i forekomsten af alvorlige symptomer og/eller alvorlige bivirkninger.
- **Moderat merværdi:** Der er påvist en moderat forbedring i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis moderat forbedret overlevelse, moderat reduktion i forekomsten af symptomer og/eller bivirkninger.
- **Lille merværdi:** Der er påvist en lille forbedring i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis en dokumenteret forbedret overlevelse, en reduktion i forekomsten af symptomer og/eller bivirkninger.
- **Merværdi af ukendt størrelse:** Der er påvist en forbedring i forhold til gældende standardbehandling, men størrelsen af forbedring kan ikke bestemmes. Lægemidlets merværdi er som minimum lille, men kunne også være moderat eller stor.
- **Ingen dokumenteret merværdi:** Der er ikke påvist en merværdi i forhold til gældende standardbehandling. Omvendt tyder den tilgængelige evidens heller ikke på, at der er en negativ værdi.
- **Negativ værdi:** Der er påvist en negativ værdi i forhold til gældende standardbehandling.
- **Samlet værdi kan ikke kategoriseres:** På grund af usikkerheder omkring effektforhold, er det ikke muligt at kategorisere lægemidlets samlede værdi.

3 Forkortelser

ARR:	Absolut risikoreduktion
AUC:	<i>Area under the curve</i>
CI:	Konfidensinterval
EMA:	<i>European Medicines Agency</i>
EORTC– CTAE:	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
EORTC QLQ-C30:	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-life Questionnaire-Core 30</i>
EPAR:	<i>European public assessment report</i>
GRADE:	System til vurdering af evidens (<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>)
HR:	<i>Hazard ratio</i>
ITT:	<i>Intention-to-treat</i>
MKRF:	Mindste klinisk relevante forskel
NSCLC:	Ikke-småcellet lungekræft (<i>non small-cell lung cancer</i>)
OR:	<i>Odds ratio</i>
ORR:	Objektiv responsrate
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>
PICO:	<i>Population, intervention, comparator, intervention</i>
PS:	<i>Performance status</i>
RECIST:	<i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i>
RR:	Relativ risiko
SCLC:	Småcellet lungekræft (<i>small-cell lung cancer</i>)
TMB:	<i>Tumor mutational burden</i>
VALG:	<i>Veterans Administration Lung Group</i>

4 Formål

Formålet med Medicinrådets vurdering af atezolizumab i kombination med carboplatin og etoposid til småcellet lungekræft er at vurdere den værdi, lægemidlet har i forhold til et eller flere lægemidler til samme patientgruppe.

Med udgangspunkt i vurderingen og en omkostningsanalyse udarbejdet af Amgros beslutter Medicinrådet, om atezolizumab i kombination med carboplatin og etoposid kan anbefales som mulig standardbehandling.

5 Baggrund

Småcellet lungekræft

I 2017 blev 4.856 danskere diagnosticeret med lungekræft [1], og dermed er lungekræft en af de hyppigst forekommende kræftsygdomme i Danmark [2]. Der findes to overordnede typer lungekræft: småcellet lungekræft (SCLC) og ikke-småcellet lungekræft (NSCLC). 631 (dvs. ca. 13 %) af de patienter, som blev diagnosticeret med lungekræft i Danmark i 2017, havde SCLC [2]. SCLC er en aggressiv sygdom karakteriseret ved hurtig progression og høj sandsynlighed for tidlig metastatisk sygdom.

Stadieinddeling af SCLC kan foretages jævnfør *Tumor, Node, Metastasis* (TNM)-klassifikation for lungekræft, men af behandlingsmæssige årsager bruges en simplere inddeling. Ifølge *Veterans Administration Lung Group* (VALG) klassifikationssystemet inddeles SCLC i: *limited-stage* (på dansk, begrænset sygdom) og *extended-stage* (på dansk, udvidet sygdom). Diagnosen begrænset sygdom benyttes, hvis sygdommen er lokaliseret til et område, der kan indeholdes i et strålefelt. Er sygdommen udbredt, benyttes diagnosen udvidet sygdom. 70 % af patienter med SCLC diagnosticeres med udvidet sygdom, dermed var der i 2017 i Danmark 441 nydiagnosticerede patienter med udvidet sygdom.

Patienter med SCLC, udvidet sygdom, har en dårlig prognose og betragtes som uhelbredelige [3]. 50-85 % af patienter med udvidet sygdom opnår respons ved behandling med platinholdig kemoterapi [4], men median overlevelse er kun ca. 9-10 måneder. En metaanalyse viste således, at medianoverlevelsen var 9,6 måneder for patienter behandlet med cisplatin og 9,4 måneder for patienter behandlet med carboplatin [5]. Ca. 35 % af patienterne er i live efter 12 måneder [5]. Patienterne har ofte svære luftsvejssymptomer, såsom hoste og åndenød, samt brystmerter. Symptomerne skyldes, at patienterne ofte har en stor tumorbyrde, og da småcellede tumorer generelt er centralt placerede, vokser de ind i og komprimerer centrale strukturer i mediastinum.

Nuværende behandling

Målet med behandling af patienter med uhelbredelig lungekræft, deriblandt SCLC, udvidet sygdom, er levetidsforlængelse og symptomlindring. I dansk klinisk praksis består medicinsk standardbehandling af kemoterapi i form af carboplatin og etoposid. Der gives 4-6 serier. Patienterne oplever ofte et hurtigt respons på kemoterapi, med reduktion af tumorstørrelse og lindring af symptomerne.

Yngre patienter i god almen tilstand, som responderer på behandling med carboplatin og etoposid, kan modtage profylaktisk helhjernebestråling. Profylaktisk helhjernebestråling mindsker risikoen for at udvikle hjernemetastaser [6].

Ligeledes kan patienter i god almen tilstand, med restsygdom i brystkassen efter behandling med carboplatin og etoposid modtage konsoliderende strålebehandling af brystkassen [7].

Anvendelse af atezolizumab i kombination med carboplatin og etoposid

Den store mængde af mutationer, der ses i mange typer kræftceller, gør dem til mål for angreb fra immunsystemets T-celler. Imidlertid har kræftcellerne mange måder at afværge disse angreb på, blandt andet ved hjælp af et overfladeprotein, der er benævnt Programmed Death-Ligand 1 (PD-L1). Det interagerer med Programmed Death-1 (PD-1), som findes på overfladen af T-lymfocytterne. Interaktionen gør, at T-lymfocytter inaktiveres. PD-L1 udtrykkes i en varierende mængde mellem forskellige tumorer.

Atezolizumab er et monoklonalt humaniseret antistof mod PD-L1. Tumorceller kan ved binding imellem PD-L1 (på tumorcellen) og PD-1 (på immuncellen) nedregulere immunforsvarets angreb. Specifikke antistoffer, såsom atezolizumab, der blokerer PD-1 eller PD-L1, kan derfor genetablere immunsystemets angreb af tumorceller. Atezolizumab er den første såkaldte *check point inhibitor* immunterapi, som har fået EMA indikation til behandling af SCLC¹. EMA-indikationen gælder alle patienter med udvidet sygdom, uanset PD-L1-status. En mulig korrelation mellem PD-L1-ekspression og effekt af immunterapi hos patienter med SCLC er ikke dokumenteret².

Kombinationsbehandlingen med atezolizumab, carboplatin og etoposid giver mulighed for en potentiel synergistisk (gensidigt forstærkende) effekt.

For at blive taget i betragtning til behandling med atezolizumab, skal patienterne have performance status (PS) 0-1, og må desuden ikke have kontraindikationer. Fagudvalget estimerer derfor, at omkring 200 ud af 441 af patienter med SCLC, udvidet sygdom, vil være kandidater til behandling med atezolizumab i kombination med carboplatin og etoposid.

6 Metode

De præspecificerede metoder i protokollen er udarbejdet af Medicinrådet.

Ansøger har anvendt og fulgt den præspecificerede metode, jf. protokol som blev godkendt i Medicinrådet den 14. oktober 2019.

I protokollen opstillede fagudvalget det kliniske spørgsmål, som vil blive besvaret i denne rapport:

Hvad er værdien af atezolizumab i kombination med carboplatin og etoposid sammenlignet med carboplatin og etoposid til patienter med SCLC, udvidet sygdom?

Ansøgers endelige ansøgning blev modtaget den 22. november 2019. Vurderingen af atezolizumab i kombination med carboplatin og etoposid til behandling af småcellet lungekræft er behandlet i Medicinrådets 12-ugersproces. Ansøgningen er valideret af Medicinrådet.

Fra evidens til kategori. Medicinrådet vurderer værdien 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 vægter de kritiske højest, de vigtige næsthøjest og de mindre vigtige indgår ikke.

¹ EMA indikation: Atezolizumab monoterapi er desuden indikeret til metastatisk blærekræft (urothelial carcinom) og metastatisk uhelbredelig NSCLC. Atezolizumab i kombination med paclitaxel, carboplatin og bevacizumab er indikeret til patienter med metastatisk ikke-planocellulær NSCLC. Atezolizumab i kombination med nabpaclitaxel er indikeret til patienter med fremskreden triplenegativ brystkræft.

² Flere studier har undersøgt, i hvor høj grad tumorer af typen småcellet lungekræft udtrykker PD-L1. I et studie var der ikke udtryk af PD-L1 på kræftcellerne, men i det omgivende væv [15]. I et andet studie blev der ikke skelnet mellem kræftceller og lymfocytter, og her blev der detekteret PD-L1-ekspression i 71,6 % af de undersøgte tumorer [16].

Både den relative og absolutte effekt indgår i kategoriseringen af et lægemiddel. Dette foregår i en trinvis proces. Fagudvalget kategoriserer først den relative foreløbige kategori på baggrund af væsentlighedskriterierne og den absolutte foreløbige kategori på baggrund af de præspecificerede mindste klinisk relevante forskelle. Her er der tale om en ren kvantitativ proces. Herefter fastlægger fagudvalget den aggregerede kategori for hvert effektmål ved at sammenholde de foreløbige kategorier. Her kan fagudvalget inddrage deres kliniske indsigt. Når den samlede kategori for lægemidlets værdi skal fastlægges, sammenvejer fagudvalget alle effektmål. Effektmålenes kategorier kombineres med effektmålenes vægt, og eventuelle kliniske overvejelser inddrages. Den samlede kategorisering af lægemidlets værdi er således delvis en kvantitativ og delvis en kvalitativ proces, hvor der foretages en klinisk vurdering af det foreliggende datagrundlag. Vurdering af evidensens kvalitet foretages med udgangspunkt i GRADE og udtrykker tiltroen til evidensgrundlaget for de enkelte effektstørrelser og den endelige kategori for klinisk værdi. Evidensens kvalitet inddeles 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.

7 Litteratursøgning

Ansøger har ikke foretaget en systematisk søgning, da sekretariatet havde kendskab til en relevant publikation [8], som indeholdt data for alle effektmål, jf. protokollen.

Ansøger har desuden konsulteret det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA)s European Public Assessment Report (EPAR) for atezolizumab [9] for data med længere opfølgningstid.

Datagrundlaget for besvarelsen af det kliniske spørgsmål er derfor baseret på det kliniske studie og EPAREN for lægemidlet.

8 Databehandling

Direkte sammenligning

Ansøger har foretaget en direkte sammenligning af atezolizumab i kombination med carboplatin og etoposid mod carboplatin, etoposid og placebo.

Opfølgningstid

I den publicerede artikel er den mediane opfølgningstid 13,9 måneder. I EPAREN indgår data for overlevelse (OS) med median opfølgningstid på 22,9 måneder. Fagudvalget har benyttet sig af data med længst mulig opfølgningstid.

Vurdering af datagrundlag

Fagudvalget vurderer, at datagrundlaget og tidshorizonten er tilstrækkeligt til at foretage en vurdering af atezolizumab i kombination med carboplatin og etoposid.

Der er ikke indleveret data for livskvalitet, som muliggør en kvantitativ sammenligning. Derfor har fagudvalget vurderet livskvalitet narrativt.

Sammenligning med dansk standardbehandling

Interventionen i ansøgers endelige ansøgning er intravenøs infusion af atezolizumab 1.200 mg, i kombination med carboplatin AUC 5 mg/ml/min. dag 1 og etoposid i.v. 100 mg /m² dag 1, 2 og 3 hver 3. uge. Herefter

behandles med vedligeholdelse med atezolizumab 1.200 mg hver 3. uge. Kemoterapiregimet i studiet er sammenligneligt med dansk standardbehandling, hvorfor kemoterapi-armen kan bruges som komparator. Fagudvalget bemærker dog, at i dansk klinisk praksis er etoposiddosis lidt højere og det gives peroralt. Desuden kan danske patienter modtage bestråling af brystkassen som konsolidering, i modsætning til i det kliniske studie. Fagudvalget estimerer, at ca. 30 % af patienter får konsoliderende strålebehandling af brystkassen.

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

9 Lægemidlets værdi

9.1 Konklusion klinisk spørgsmål 1

Hvad er værdien af atezolizumab i kombination med carboplatin og etoposid sammenlignet med carboplatin og etoposid til patienter med SCLC, udvidet sygdom?

Fagudvalget finder, at atezolizumab i kombination med carboplatin og etoposid til behandling af småcellet lungekræft sammenlignet med carboplatin og etoposid har en **værdi, der ikke kan kategoriseres**. Fagudvalget vurderer, at effekten af atezolizumab i kombination med carboplatin og etoposid samlet set er bedre, end effekten af carboplatin og etoposid alene. Evidensens kvalitet er lav.

I tabel 1 herunder fremgår den samlede kategori for lægemidlet og kvaliteten af den samlede evidens. Man kan også se både absolutte og relative effektforskelle samt foreløbige og aggregerede værdier.

Table 1: Kategorier og resultater

Effekt mål	Måleenhed (MKRF)	Vigtighed	Forskel i absolutte tal		Forskel i relative tal		Aggregeret værdi pr. effekt mål
			Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	
Overlevelse	Median overlevelse i måneder (3 mdr.)	Kritisk	2,0 mdr.	Kan ikke kategoriseres	HR: 0,76 [0,60; 0,95]	Merværdi af ukendt størrelse	Kan ikke kategoriseres
Uønskede hændelser	Andel af patienter der oplever grad 3-4 uønskede hændelser (5 %-point)	Kritisk	3,4 %-point [-5,95; 12,67]	Kan ikke kategoriseres	1,05 [0,91; 1,21]	Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres
	Kvalitativ gennemgang		IR				
Symptombyrde	Median progressionsfri overlevelse (PFS) i måneder (3 mdr.)	Vigtig	0,9 mdr.	Kan ikke kategoriseres	HR: 0,77 [0,62; 0,96]	Merværdi af ukendt størrelse	Kan ikke kategoriseres
	Objektiv responsrate Andel patienter der oplever RECIST defineret respons (5 %-point)		- 2,6 [-11,5; 6,3]	Kan ikke kategoriseres	RR: 0,97 [0,86; 1,08]	Ingen dokumenteret merværdi	
Livskvalitet	Gennemsnitlig ændring over tid i EORTCQLQC30	Vigtig	IO	Kan ikke kategoriseres	IO	Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres
Samlet kategori for lægemidlets værdi		Kan ikke kategoriseres					
Kvalitet af den samlede evidens		Lav					

*IO: ikke oplyst. MKRF: mindste klinisk relevante forskel. IR: ikke relevant

9.1.1 Gennemgang af studier

Karakteristika

IMpower133: Er et randomiseret, dobbeltblindet fase I-III studie der undersøgte effekt og sikkerhed af atezolizumab i kombination med carboplatin og etoposid, sammenlignet med placebo i kombination med carboplatin og etoposid, til patienter som endnu ikke havde modtaget behandling for SCLC, udvidet sygdom. Patienterne var randomiseret 1:1 til atezolizumab i kombination med carboplatin og etoposid (n = 201) eller placebo i kombination med carboplatin og etoposid (n = 202). Randomiseringen var stratificeret efter køn, *performance status* og tilstedeværelse af hjernemetastaser. Effektanalyser er baseret på alle randomiserede patienter (n = 403), og sikkerhedsanalyser er baseret på alle randomiserede patienter, der modtog mindst én studiedosis (n = 394). Studiets primære effektmål var OS og PFS, sekundære effektmål inkluderede ORR, livskvalitet og uønskede hændelser.

Population

I Tabel 2 fremgår baselinekarakteristika for patienter i det inkluderede studie.

Tabel 2 – Baselinekarakteristika

	Atezolizumab (n = 201)	Placebo (n = 202)
Alder, median (range)	64 (28-90)	64 (26-87)
Køn (% mænd)	64,2	65,3
<i>Performance status</i> 0/1 (%)	36,3/63,7	33,2/66,8
Hjernemetastaser ved inklusion (%)	8,5	8,9
Rygere (%)		
Aldrig	4,5	1,5
Tidligere	36,8	37,1
Nuværende	58,7	61,4
Tidligere kræftbehandlinger (%)		
Kemoterapi	4	5,9
Radioterapi	12,4	13,9
Kirurgi	16,4	12,4

Fagudvalget vurderer, at de to studie-arme er sammenlignelige, og at der er en acceptabel overensstemmelse imellem studiepopulationerne og den danske patientpopulation. Fagudvalget gør dog opmærksom på, at der i dansk klinisk praksis kan gives konsoliderende strålebehandling af brystkassen samtidig med kemobehandlingen. Fagudvalget kan derfor ikke udelukke, at effektestimaterne i komparatorarmen muligvis er underestimerede i forhold til dansk klinisk praksis. Fagudvalget skønner dog ikke, at det har væsentlig betydning for vurderingen af lægemidlet, da det er et mindretal af patienterne i dansk praksis, som får konsoliderende strålebehandling af brystkassen.

Der er også en højere andel af patienter i studiet, som er blevet opereret, end i dansk klinisk praksis. Da antallet af opererede patienter er ens i de to arme af studiet, forventer fagudvalget ikke, at det har indflydelse på resultaterne.

9.1.2 Resultater og vurdering

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

Overlevelse (kritisk)

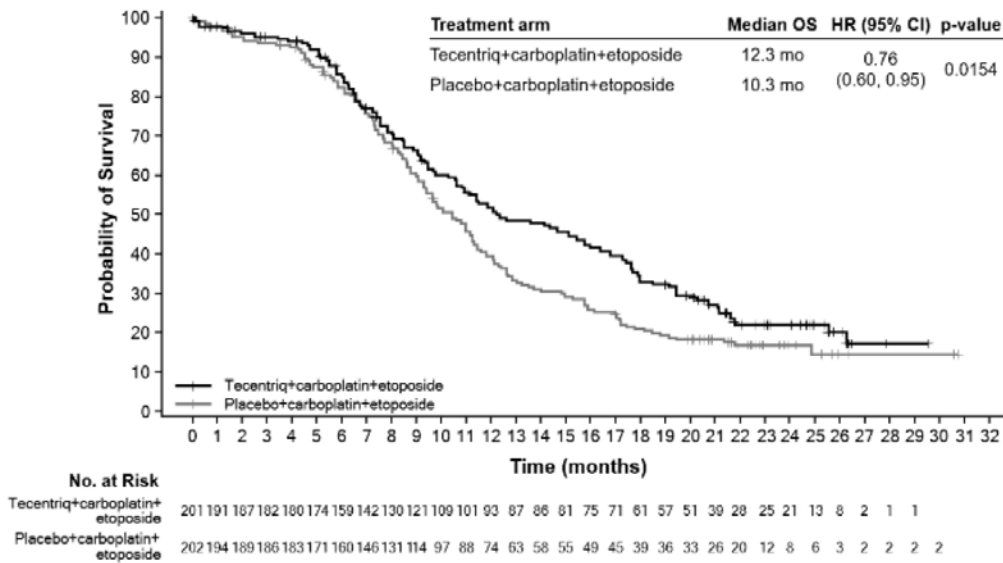
Da SCLC, udvidet sygdom er uhelbredelig, vurderer fagudvalget at forbedret samlet overlevelse med mindst mulig toksicitet er afgørende for patienterne. Derfor vurderer fagudvalget, at OS er et kritisk effektmål. Der findes mange relevante effektmål for overlevelse, heriblandt overlevelseshastighed efter f.eks. 12 måneder, men i denne sammenhæng er median OS vurderet som det mest relevante effektmål. Den mediane overlevelse for udvidet sygdom SCLC er kun 9-10 måneder [5]. Derfor vurderer Medicinrådet, at 3 måneder er den mindste klinisk relevante forskel for median OS.

Median OS var 12,3 måneder for patienter behandlet med atezolizumab, carboplatin og etoposid, sammenlignet med 10,3 måneder i kemoterapi-armen. Den absolutte effektforskel i median OS er 2,0 måneder, hvilket er mindre end den mindste klinisk relevante forskel. Der er ikke noget konfidensinterval for den absolutte effektforskel, da der ikke findes veletablerede metoder til beregning af et konfidensinterval omkring forskelle i medianer. Baseret på den absolutte effektforskel har atezolizumab i kombination med carboplatin og etoposid en **værdi, der ikke kan kategoriseres**, sammenlignet med carboplatin og etoposid alene.

Den relative effektforskel er i EPAR'en opgjort som en Hazard Ratio (HR) på 0,76 [0,60; 0,95] efter 22,9 måneders follow-up [9]. Fagudvalget har valgt at benytte data med længst mulig opfølgningstid, hvorfor denne HR benyttes, fremfor den HR som fremgår af primærpublikationen efter 13,9 måneders opfølgningstid [8]. Baseret på den relative effektforskel har atezolizumab i kombination med carboplatin og etoposid en **merværdi af ukendt størrelse**, sammenlignet med carboplatin og etoposid alene.

På overlevelseskurven fra studiet (nedenfor) ses det, at de to kurver adskiller sig efter 7-8 måneder og forbliver adskilt indtil censureringerne indtræder efter ca. 20 måneder. Efter at kurverne adskiller sig ved 7-8 måneder, viser figuren at flere patienter overlever længere i atezolizumab-armen.

Figur 1. Overlevelseskurve, IMPower133 studiet fra EPAR'en



Der er ikke overensstemmelse mellem den absolutte og den relative effektforskel. Den relative effektforskel indikerer en merværdi af ukendt størrelse. Den absolutte effektforskel er mindre end den mindste klinisk relevante forskel på 3 måneder. Fagudvalget sammenstiller i den aggregerede værdi den relative og den absolutte effektforskel. Da den absolutte effektforskel indikerer at der ikke er en positiv merværdi ud fra den fastsatte mindste kliniske relevante forskel, vurderer fagudvalget, at atezolizumab på aggregeret niveau har en **værdi, der ikke kan kategoriseres**, for effektmålet overlevelse. Fagudvalget understreger, at ud fra kurvernes forløb i perioden hvor der er modne data, ser atezolizumab i kombination med carboplatin og etoposid ud til at være bedre end carboplatin og etoposid alene.

Uønskede hændelser (kritisk)

Forekomst af uønskede hændelser grad 3-4 er et udtryk for alvorlig toksicitet af lægemidlet [10]. På den baggrund vurderes det, at uønskede hændelser er et kritisk effektmål. Fagudvalget ønsker kvantitative data på uønskede hændelser grad 3-4, suppleret med en kvalitativ gennemgang af uønskede hændelser.

Uønskede hændelser grad 3-4

Fagudvalget finder, at forskellen i andelen af patienter, som i løbet af opfølgningstiden oplever én eller flere uønskede hændelser af grad 3 eller 4, er relevant for vurderingen. Uønskede hændelser af grad 3-4 er defineret i henhold til National Cancer Institute CTCAE version 4.03 [10]. Fagudvalget vurderer, at en forskel på 5 %-point i andelen af patienter, der får uønskede hændelser af grad 3-4, er klinisk relevant.

I alt 67,2 % af patienterne, som blev behandlet med atezolizumab i kombination med carboplatin og etoposid, fik uønskede hændelser af grad 3-4, sammenlignet med 63,8 % af patienterne i kemoterapi-armen. Den absolutte effektforskel i andel af patienter, der får uønskede hændelser af grad 3-4, er 3,4 %-point [-5,95; 12,67]. Punkttestimatet er mindre end den mindste klinisk relevante forskel, og konfidensintervallet rummer både positive og negative værdier, større end den justerede mindste kliniske relevante forskel. Baseret på den absolutte effektforskel har atezolizumab i kombination med carboplatin og etoposid en **værdi, der ikke kan kategoriseres**, sammenlignet med carboplatin og etoposid alene.

Den relative effektforskel er opgjort som en RR på 1,05 [0,91; 1,21]. Baseret på den relative effektforskel har atezolizumab i kombination med carboplatin og etoposid en **værdi, der ikke kan kategoriseres**, sammenlignet med carboplatin og etoposid alene.

Kvalitativ gennemgang af uønskede hændelser

Det fremgår af det kliniske studie [8], at der forekommer flere immunrelaterede uønskede hændelser hos patienter behandlet med atezolizumab i kombination med carboplatin og etoposid (79 patienter, 39,9 %) end hos patienter behandlet med carboplatin og etoposid alene (48 patienter, 24,5 %). De fleste immunrelaterede uønskede hændelser var udslæt, hypothyroidisme, hepatitis, hyperthyroidisme og infusions-relaterede reaktioner. De fleste immunrelaterede uønskede hændelser var reversible, men ikke alle. Produktresumeeet for atezolizumab, indeholder specifikke advarsler og instruktioner om håndtering af immunrelaterede uønskede hændelser. Fagudvalget vurderer, at de immunrelaterede uønskede hændelser hos patienter behandlet med atezolizumab, generelt er velkendte og håndterbare.

I det kliniske studie beskrives tre dødsfald relateret til behandlingen i hver af studiets arme [8].

På aggregeret niveau vurderer fagudvalget, at atezolizumab i kombination med carboplatin og etoposid har en **værdi, der ikke kan kategoriseres**. Den absolutte effektforskel kan ikke kategoriseres, da konfidensintervallet omfatter både positiv og negativ værdi. Den relative effektforskel kan ikke kategoriseres, da der er et bredt konfidensinterval, der både rummer positiv og negativ værdi. Den kvalitative gennemgang af uønskede hændelser viser, at der er flere immunrelaterede uønskede hændelser når atezolizumab lægges til carboplatin og etoposid, hvilket også er biologisk plausibelt. Selvom de uønskede hændelser generelt er velkendte og håndterbare, vurderer fagudvalget at de kan være til gene for patienterne. Fagudvalget vurderer derfor, at der er en dårligere sikkerhedsprofil ved atezolizumab i kombination med carboplatin og etoposid, end ved carboplatin og etoposid alene.

Symptombyrde (vigtig)

Dette effektmål opgøres både ved progressionsfri overlevelse (PFS) og ved objektiv responsrate (ORR), og den samlede kategorisering afspejler en samlet vurdering af delelementerne.

PFS

PFS bliver anvendt til at vurdere, hvor lang tid der går, inden sygdommen udvikler sig. PFS er defineret som tiden fra randomisering til første dokumentation af progression i henhold til Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) v1.1 [11] eller dødsfald.

Fagudvalget vurderer, at det er vigtigt for patienterne ikke at have sygdomsprogression så længe som muligt. Patienter med sygdomsprogression kan få generende symptomer, og da de efterfølgende behandlinger ofte er mindre effektive, betragter fagudvalget PFS som et vigtigt effektmål. PFS er i dette tilfælde ikke et surrogat for overlevelse, men er derimod et udtryk for fravær af symptomer og for varighed af respons. Medicinrådet vurderer, at 3 måneder er den mindste klinisk relevante forskel.

Median PFS var 5,2 måneder for patienter behandlet med atezolizumab, carboplatin og etoposid, sammenlignet med 4,3 måneder i kemoterapi-armen. Den absolutte effektforskel i median PFS er 0,9 måneder, hvilket er mindre end den mindste klinisk relevante forskel. Der er ikke noget konfidensinterval, da der ikke findes veletablerede metoder til beregning af et konfidensinterval omkring forskelle i medianer. Baseret på den absolutte effektforskel har atezolizumab i kombination med carboplatin og etoposid en **værdi, der ikke kan kategoriseres**, sammenlignet med carboplatin og etoposid alene.

Den relative effektforskel er opgjort som en HR på 0,77 [0,62; 0,96] efter 13,9 måneders opfølgning. Baseret på den relative effektforskel har atezolizumab i kombination med carboplatin og etoposid en **merværdi af ukendt størrelse** med carboplatin og etoposid alene.

Der er ikke overensstemmelse mellem den absolutte og den relative effektforskel. Den relative effektforskel indikerer en merværdi af ukendt størrelse. Den absolutte effektforskel er mindre end den mindste klinisk relevante forskel på 3 måneder. Fagudvalget sammenstiller i den aggregerede værdi den relative og den absolutte effektforskel. Da den absolutte effektforskel indikerer at der ikke er en positiv merværdi ud fra den fastsatte mindste kliniske relevante forskel, vurderer fagudvalget, at atezolizumab på aggregeret niveau har en **værdi, der ikke kan kategoriseres**, for effektmålet PFS.

ORR

ORR anvendes til belysning af behandlingsrespons. Ved vurdering af ORR kategoriserer man ændringer af tumors størrelse under behandlingen, jf. standardiserede guidelines (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) version 1.1). 50-85 % af patienter med SCLC, udvidet sygdom, opnår respons ved behandling med carboplatin og etoposid.

Fagudvalget vurderer, at den nuværende standardbehandling giver en høj responsrate, hvilket er vigtigt for patienterne, da dette kan føre til reduktion af symptomer. Fagudvalget anser en forskel på 5 %-point i andel af patienter, som har respons, som klinisk relevant. Fagudvalget understreger, at det i vurderingen af atezolizumab er vigtigt, at ORR ikke er dårligere ved atezolizumab behandling end ved behandling med komparator.

I alt 74,1 % af patienterne som blev behandlet med atezolizumab i kombination med carboplatin og etoposid opnåede respons, sammenlignet med 76,7 % af patienterne i kemoterapi-armen. Den absolutte effektforskel i andel af patienter med respons er - 2,6 % [-11,5; 6,3]. Punkttestimatet er mindre end den mindste klinisk relevante forskel, og konfidensintervallet rummer både positive og negative værdier større end den justerede mindste kliniske relevante forskel. Baseret på den absolutte effektforskel har atezolizumab i kombination med carboplatin og etoposid en **værdi, der ikke kan kategoriseres**, sammenlignet med carboplatin og etoposid alene.

Den relative effektforskel er opgjort som en RR på 0,97 [0,86; 1,08]. Baseret på den relative effektforskel har atezolizumab i kombination med carboplatin og etoposid **ingen dokumenteret merværdi**, sammenlignet med carboplatin og etoposid alene.

Fagudvalget vægter i den samlede værdi for ORR den relative forskel højest. For ORR vurderer fagudvalget derfor at atezolizumab i kombination med carboplatin og etoposid har **en værdi, der ikke kan kategoriseres**.

Samlet vurdering af effektmålet

På aggregeret niveau vurderer fagudvalget, at atezolizumab har en **værdi, der ikke kan kategoriseres**.

For ORR havde atezolizumab i kombination med carboplatin og etoposid en værdi som ikke kan kategoriseres sammenlignet med carboplatin og etoposid. For PFS havde atezolizumab i kombination med carboplatin og etoposid en værdi, der ikke kan kategoriseres. Derfor vurderer fagudvalget, at den samlede værdi af atezolizumab i kombination med carboplatin og etoposid ikke kan kategoriseres for effektmålet symptombyrde. Fagudvalget vurderer dog, at resultaterne for dette effektmål indikerer, at atezolizumab i kombination med carboplatin og etoposid ikke er dårligere end carboplatin og etoposid alene.

Livskvalitet (vigtig)

Livskvalitet kan for patienter med SCLC måles med flere forskellige instrumenter. I dette tilfælde vil vurdering af livskvalitet blive baseret på følgende: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30) [12,13].

EORTC QLQ-C30 består af 30 spørgsmål omhandlende funktionsniveau, symptomer samt selvevalueret globalt helbred og livskvalitet. Data fra hvert domæne konverteres til en scoringsskala fra 0-100 [12]. Fagudvalget vil i deres vurdering tage udgangspunkt i resultater for global livskvalitet. Den mindste klinisk relevante forskel baserer sig på en lille ændring, defineret som 5-10 point på den globale skala [14]. En moderat ændring er 10-20 point, og en stor ændring er > 20 point. Fagudvalget har defineret den mindste klinisk relevante forskel som ≥ 10 point, da dette vil overstige mindstegrænsen for en lille ændring.

Ansøger har ikke indleveret data som muliggør en kvantitativ vurdering af dette effektmål. I EPARen indgår en række oversigter af "tid til forværring"-analyser, for forskellige domæner af EORTC QLQ-C30.

På aggregeret niveau vurderer fagudvalget, at atezolizumab har en **værdi, der ikke kan kategoriseres**.

9.1.3 Evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet er samlet set vurderet som værende **lav**. Fagudvalget har foretaget en vurdering af evidensens kvalitet i overensstemmelse med GRADE-retningslinjer. Den samlede evidenskvalitet er nedgraderet et niveau for inkonsistens ('inconsistency') for alle effektmålene, da vurderingen er baseret på ét studie. Desuden er der på flere effektmål nedgraderet for unøjagtighed ('imprecision'), grundet brede konfidensintervaller. Den samlede evidenskvalitet er den laveste evidenskvalitet for et kritisk effektmål (uønskede hændelser). Yderligere overvejelser vedrørende evidensens kvalitet kan ses i bilag 2.

9.1.4 Konklusion for klinisk spørgsmål 1

Fagudvalget har vurderet atezolizumab i kombination med carboplatin og etoposid på to kritiske og to vigtige effektmål.

På det første kritiske effektmål, OS, fandt fagudvalget at atezolizumab har en værdi som ikke kan kategoriseres. Den relative effektforskel, udtrykt som en HR, viste en merværdi af ukendt størrelse. Punkttestimatet for den absolutte effektforskel var mindre end den mindste klinisk relevante forskel, hvilket indikerer, at der ikke er en positiv merværdi ud fra den fastsatte mindste kliniske relevante forskel. Der var ikke overensstemmelse mellem den absolutte og den relative effektforskel. Derfor konkluderede fagudvalget samlet, at atezolizumab i kombination med carboplatin og etoposid har atezolizumab har en værdi, der ikke kan kategoriseres på effektmålet OS. Fagudvalget understreger, at ud fra kurvernes forløb i perioden hvor der er modne data, ser atezolizumab i kombination med carboplatin og etoposid ud til at være bedre end carboplatin og etoposid alene.

På det andet kritiske effektmål, uønskede hændelser, kunne værdien ikke kategoriseres. Der var ikke kvantitative forskelle på atezolizumab i kombination med carboplatin og etoposid og carboplatin og etoposid alene, men der var flere immunrelaterede uønskede hændelser hos de patienter, som fik atezolizumab. De uønskede hændelser er generelt velkendte og håndterbar. Fagudvalget vurderer dog, at der er en dårligere sikkerhedsprofil ved atezolizumab i kombination med carboplatin og etoposid, end ved carboplatin og etoposid alene.

På det første vigtige effektmål, symptombyrde, som blev vurderet på PFS og ORR, kunne værdien ikke kategoriseres. Den aggregerede kategori var for begge ”kan ikke kategoriseres”. Derfor vurderer fagudvalget, at den samlede værdi af atezolizumab i kombination med carboplatin og etoposid ikke kan kategoriseres for effektmålet symptombyrde. Fagudvalget vurderer dog, at resultaterne for dette effektmål indikerer, at atezolizumab i kombination med carboplatin og etoposid ikke er dårligere end carboplatin og etoposid alene.

På det andet vigtige effektmål, livskvalitet, kunne værdien heller ikke kategoriseres, da der ikke var indleveret data som gav grundlag for en kvantitativ sammenligning. Dette effektmål trækker hverken op eller ned for atezolizumab i kombination med carboplatin og etoposid.

I den samlede vurdering lægger fagudvalget vægt på, at værdien af atezolizumab ikke kunne kategoriseres på de enkelte effektmål. På OS var der en relativ forskel som indikerede en merværdi, og der sås en adskillelse af overlevelseskurverne. Punkttestimatet for den absolutte forskel i median overlevelse var dog mindre end den mindste klinisk relevante forskel. Der var ved effektmålet symptombyrde resultater, som indikerede, at effekten af atezolizumab kombinationen ikke var dårligere end carboplatin og etoposid alene. Der er flere immunrelaterede uønskede hændelser, når atezolizumab tillægges carboplatin og etoposid, men de er velkendte og håndterbare. Fagudvalget vurderer, at balancen mellem effekt og bivirkninger samlet set er bedre for atezolizumab i kombination med carboplatin og etoposid, end for carboplatin og etoposid alene. Der foreligger dog ikke dokumentation for, at effekten af atezolizumab i kombination med carboplatin og etoposid har en størrelse, der er klinisk betydningsfuld, set i lyset af de mindste klinisk relevante forskelle defineret i protokollen.

Fagudvalget finder, at atezolizumab i kombination med carboplatin og etoposid sammenlignet med carboplatin og etoposid giver en **værdi, der ikke kan kategoriseres**. Fagudvalget vurderer, at effekten af atezolizumab i kombination med carboplatin og etoposid samlet set er bedre, end effekten af carboplatin og etoposid alene. Evidensens kvalitet er lav.

10 Andre overvejelser

I protokollen gjorde fagudvalget opmærksom på, at i dansk klinisk praksis tillades konsoliderende strålebehandling af brystkassen samt forebyggende strålebehandling af hjernen. Ansøger skriver i den endelige ansøgning, at profylaktisk strålebehandling af hjernen var tilladt i studiet efter lokal standard, og skulle rapporteres. Palliativ bestråling blev også tilladt i et tillæg til studieprotokollen. Fagudvalget kan ikke udelukke, at forskellen angående konsoliderende strålebehandling af brystkassen muligvis kan overestimere effekten af atezolizumab i kombination med carboplatin og etoposid, men skønner ikke, det har væsentlig betydning for vurderingen af lægemidlet, da det er et mindretal af patienterne i dansk praksis, som får konsoliderende behandling.

11 Fagudvalgets vurdering af samlet værdi og samlet evidensniveau

Fagudvalget finder, at atezolizumab i kombination med carboplatin og etoposid til behandling af små-cellet lungekræft sammenlignet med carboplatin og etoposid giver en **værdi, der ikke kan kategoriseres**. Fagudvalget vurderer, at effekten af atezolizumab i kombination med carboplatin og etoposid samlet set er bedre, end effekten af carboplatin og etoposid alene. Evidensens kvalitet er **lav**.

12 Rådets vurdering af samlet værdi og samlet evidensniveau

Medicinrådet finder, at atezolizumab i kombination med carboplatin og etoposid sammenlignet med carboplatin og etoposid giver en **værdi, som ikke kan kategoriseres**. Medicinrådet vurderer, at effekten af atezolizumab i kombination med carboplatin og etoposid samlet set er bedre, end effekten af carboplatin og etoposid alene. Evidensens kvalitet er lav.

13 Relation til eksisterende behandlingsvejledning

Der er ingen eksisterende behandlingsvejledning for småcellet lungekræft fra RADS eller Medicinrådet.

14 Referencer

1. Dansk Lunge Cancer Gruppe. Dansk Lunge Cancer Register årsrapport. 2017. s. 1–150.
2. Engholm G, Ferlay J, Christensen N, Hansen HL, Hertzum-Larsen R, Johannesen TB, Kejs AMT, Khan S, Ólafsdóttir E, Petersen T, Schmidt LKH, Virtanen A SH. NORDCAN: Cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Survival in the Nordic Countries, Version 8.0. Association of the Nordic Cancer Registries. Danish Cancer Society.
3. Faglig G, Retningslinjer K, Planlagt R, Adjuverende I. Kliniske retningslinjer DOLG. 2019;2018(december 2018).
4. Pelayo Alvarez M, Westeel V, Cortés-Jofré M, Bonfill Cosp X. Chemotherapy versus best supportive care for extensive small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2013(11).
5. Rossi A, Di Maio M, Chiodini P, Rudd RM, Okamoto H, Skarlos DV, et al. Carboplatin- or cisplatin-based chemotherapy in first-line treatment of small-cell lung cancer: The COCIS meta-analysis of individual patient data. *J Clin Oncol.* 2012;30(14):1692–8.
6. Putora PM, Glatzer M, Belderbos J, Besse B, Blackhall F, Califano R, et al. Prophylactic cranial irradiation in stage IV small cell lung cancer: Selection of patients amongst European IASLC and ESTRO experts. *Radiother Oncol.* 2019;133:163–6.
7. Putora PM, Glatzer M, De Ruyscher D, Faivre-Finn C, Belderbos J, Besse B, et al. Consolidative thoracic radiotherapy in stage IV small cell lung cancer: Selection of patients amongst European IASLC and ESTRO experts. *Radiother Oncol.* 2019;135:74–7.
8. Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, Havel L, Krzakowski M, Hochmair MJ, et al. First-line atezolizumab plus chemotherapy in extensive-stage small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(23):2220–9.
9. EMA. EPAR atezolizumab, variation. 2019;
10. National Institute of Cancer. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) [internet]. NIH Publication. 2017. Tilgængelig fra: http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf
11. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* 2009;45(2):228–47.
12. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst.* 1993;85(5):365–76.
13. Polanski J, Jankowska-Polanska B, Rosinczuk J, Chabowska A. Quality of life of patients with lung cancer. *Onco Targets Ther.* 2016;9:1023–8.
14. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol.* 1998;16(1):139–44.
15. Schultheis AM, Scheel AH, Ozretić L, George J, Thomas RK, Hagemann T, et al. PD-L1 expression in small cell neuroendocrine carcinomas. *Eur J Cancer.* 2015;51(3):421–6.
16. Ishii H, Azuma K, Kawahara A, Yamada K, Imamura Y, Tokito T, et al. Significance of programmed cell death-ligand 1 expression and its association with survival in patients with small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* [internet]. 2015;10(3):426–30.

15 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende lungekræft

Formand	Indstillet af
Halla Skuladottir Overlæge, dr.med.	Lægevidenskabelige Selskaber
Medlemmer	Udpeget af
<i>Kan ikke opfylde Medicinrådets habilitetskrav</i>	Region Nordjylland
<i>Udpegning i gang</i>	Region Midtjylland
Stefan Starup Jeppesen Overlæge, ph.d.	Region Syddanmark
Jeanette Haar Ehlers Overlæge	Region Sjælland
Lotte Engell-Nørregård overlæge, ph.d.	Region Hovedstaden
Nille Behrendt Overlæge, dr.med.	Dansk Patologiselskab
Peder Fabricius Ledende overlæge	Dansk Selskab for Lungemedicin
Nina Hannover Bjarnason Overlæge, dr.med.	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Annie Lorenzen Klinisk farmaceut	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Morten Hiul Suppli Afdelingslæge, ph.d.	Dansk Selskab for Klinisk Onkologi
<i>Ønsker ikke at udpege yderligere medlemmer</i>	Dansk Onkologisk Lungecancer Gruppe
<i>Ønsker ikke at udpege yderligere medlemmer</i>	Dansk Lunge Cancer Gruppe
Finn Klausen Patient	Danske Patienter
Lisbeth Søbæk Hansen Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter

Overlæge Christa Haugaard Nyhus bidrog til vurderingen af lægemidlet som formand for fagudvalget indtil januar 2020.

Medicinrådets sekretariat

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

Sekretariatets arbejdsgruppe:
Jane Skov (projekt- og metodeansvarlig)
Vibe Charlotte Nylander (projektdeltager)
Kathrine Juelsgaard Kenting (fagudvalgskordinator)
Bettina Christensen (informationsspecialist)
Jan Odgaard Jensen (biostatistiker)
Tenna Bekker (teamleder)

16 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	24. marts 2020	Godkendt af Medicinrådet.

17 Bilag 1: GRADE-evidensprofiler

17.1 Cochrane Risk of Bias

Cochrane Risk of Bias IMPower133 studiet

Risk of bias – IMPower133	Vurdering	Begrundelse
Random sequence generation (selection bias)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> 	Stratificeret randomisering. Stratificeret efter køn, ECOG performance status og hjernemetastaser
Allocation concealment (selection bias)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> 	Randomisering med et IxRS (interactive voice response system), hvor patienter blev randomiseret 1:1 til en af de to behandlingsgrupper.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> 	Både patienter og personale var blindede.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> 	Study management team og studiets statistikere var blindede.
Incomplete outcome data (attrition bias)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lav risiko for bias</u> 	Alle effektmål blev analyseret i "intention-to-treat-population" og sikkerhedsmål i "safety population" som rummer alle patienter, der modtog en dosis af lægemidlet
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> 	

17.2 GRADE-evaluering af evidenskvaliteten

IMPower133

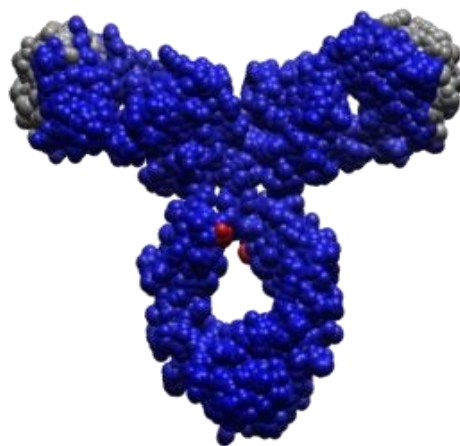
Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	atezolizumab	Placebo	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		
Overlevelse												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	Not serious	Not serious	none	NA	NA	HR 0,76 [0,60; 0,95]	2,0 mdr	⊕⊕⊕○ MODERATE	Kritisk
Bivirkninger - andel af patienter, som oplever en eller flere grad 3-4 uønskede hændelse												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	Not serious	serious	none	133/198 (67,2 %)	125/196 (63,8 %)	RR 1,05 (0,91 to 1,21)	3,4 %-point [-5,95; 12,67]	⊕⊕○○ LOW	Kritisk
Symptombyrde – PFS og ORR												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	Not serious		none	NA 149/201 (74,1 %)	NA 155/202 (76,7 %)	HR 0,77 [0,62; 0,96] RR 0,97 [0,84; 1,07]	0,9 mdr - 2,6 %-point [-11,5; 6,3]	⊕⊕○○ LOW ^b	Vigtig
Quality of life												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	Not serious		none	NA	NA	NA	NA	⊕○○○ VERY LOW	Vigtig

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

A: only one study

b: her er valgt den laveste evidenskvalitet, da evidensens kvalitet er lav for ORR og moderat for PFS

Final application for the assessment of Tecentriq[®] (atezolizumab) in combination with etoposide and carboplatin for first line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (ES-SCLC)



IgG1 engineered (atezolizumab)

Content

1	Basic information.....	3
2	Abbreviations.....	5
3	Summary.....	6
4	Small- Cell Lung Cancer in Denmark.....	6
5	Rationale for immune therapy in small -cell lung cancer.....	7
6	Literature search.....	7
6.1	Relevant studies	8
6.2	Main characteristics of included studies	8
7	Clinical question	11
7.1	What is the value of atezolizumab in combination with carboplatin and etoposide compared with carboplatin and etoposide in patients with ES-SCLC?	11
7.1.1	Presentation of relevant study	11
7.1.2	Overall survival – critical outcome	11
7.1.3	Adverse Events – critical outcome	12
7.1.4	Symptom burden – important outcome	15
7.1.5	Quality of Life.....	16
8	Other considerations:.....	16
9	References.....	16
10	Appendices	18
11	Changelog.....	18
12	Main characteristics of included study.....	24
13	Results per study	28
14	Results per PICO (clinical question).....	31

1 Basic information

Table 1 Contact Information	
Name	Pia Poulsen
Title	Scientific Advisor
Area of responsibility	Medical for Lung Cancer
Phone	+45 40110129
E-mail	pia.poulsen@roche.com
Name	Thomas Biener Banke
Title	Scientific Advisor
Area of responsibility	Calculation
Phone	+4524886044
E-mail	thomas.banke@roche.com
Name	Marianne Wigant Andersen
Title	Strategic Access Manager
Area of responsibility	Market Access, Negotiation
Phone	+4540905214
E-mail	Marianne.wigant@roche.com

Table 2 Product overview	
Proprietary name	Tecentriq Carboplatin Etoposide
Generic name	Atezolizumab Carboplatin Etoposide
Marketing authorization holder in Denmark	Roche A/S
ATC code	L01XC32 (atezolizumab) L01XA02 (carboplatin) L01CB01 (etoposide)
Pharmacotherapeutic group	Monoclonal antibody (atezolizumab) Cytostatikum (carboplatin) Cytostaticum, topoisomeraseinhibitor (etoposide)
Active substance(s)	Atezolizumab Carboplatin Etoposide
Pharmaceutical form(s)	Atezolizumab: Concentrate for solution for infusion Carboplatin: Concentrate for solution for infusion Etoposide: Concentrate for solution for infusion
Mechanism of action	Atezolizumab is an Fc-engineered, humanized immunoglobulin G1 (IgG1) monoclonal antibody that directly binds to PD-L1 and provides a dual blockade of the PD-1 and B7.1 receptors, releasing PD-L1/PD-1 mediated inhibition of the

	immune response, including reactivating the antitumor immune response without inducing antibody-dependent cellular cytotoxicity.
Dosage regimen	During induction phase, Tecentriq 1200 mg is administered by intravenous infusion followed by carboplatin area under the curve (AUC) 5mg/ml/min and then etoposide administered by intravenous infusion 100mg/m ² on day 1, 2 and 3. This regimen is administered every three weeks for four cycles. In the following maintenance phase without chemotherapy, Tecentriq 1200 mg is administered by intravenous infusion every three weeks.
Therapeutic indication relevant for assessment (as defined by the European Medicines Agency, EMA)	Tecentriq, in combination with carboplatin and etoposide, is indicated for the first line treatment of adult patients with extensive-stage small cell lung cancer (ES-SCLC)
Other approved therapeutic indications[22]	<p>Tecentriq as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (UC):</p> <ul style="list-style-type: none"> •after prior platinum containing chemotherapy, or •who are considered cisplatin ineligible, and whose tumours have a PD-L1 expression $\geq 5\%$ <p>Tecentriq as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with locally advanced or metastatic NSCLC after prior chemotherapy. Patients with EGFR mutant or ALK positive NSCLC should also have received targeted therapies before receiving Tecentriq</p> <p>Tecentriq, in combination with bevacizumab, paclitaxel and carboplatin, is indicated for the first-line treatment of adult patients with metastatic non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC). In patients with EGFR mutant or ALK-positive NSCLC, Tecentriq, in combination with bevacizumab, paclitaxel and carboplatin, is indicated only after failure of appropriate targeted therapies</p> <p>Tecentriq, in combination with nab-paclitaxel and carboplatin, is indicated for the first-line treatment of adult patients with metastatic non-squamous NSCLC who do not have EGFR mutant or ALK-positive NSCLC</p> <p>TECENTRIQ in combination with nab-paclitaxel is indicated for the treatment of adult patients with unresectable locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (TNBC) whose tumors have PD-L1 expression $\geq 1\%$ and who have not received prior chemotherapy for metastatic disease</p> <p>In process at the Medicine Council is as well:</p> <p>“TECENTRIQ in combination with nab-paclitaxel is indicated for the treatment of adult patients with unresectable locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (TNBC) whose tumors have PD-L1 expression $\geq 1\%$ and who have not received prior chemotherapy for metastatic disease”.</p>
Will dispensing be restricted to hospitals?	Yes
Combination therapy and/or co-medication	NA
Packaging – types, sizes/number of units, and concentrations	One 20 ml vial of infusion concentrate contains 1200 mg atezolizumab. After dilution one ml of the solution contains approximately 4.4 mg of atezolizumab.

Orphan drug designation	NA
-------------------------	----

2 Abbreviations

ADR	Adverse Drug Reaction
AE	Adverse Event
AESI	Adverse Event of Special Interest
ARR	Absolute risk reduction
AUC	Area under the curve
CI	Confidence interval
DOLG	Danish Oncology Lung Cancer Group
DOR	Duration of response
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	European Medicines Agency
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
EPAR	European-Public Assessment Report
ES	Extensive-stage
ESMO	European Society for Medical Oncology
HR	Hazard ratio
HRQoL	Health related quality of life
irRC	Immune-related response criteria
irPR	Partial response according to immune-related response criteria
ITT	Intention-to-treat
LS	Limited-stage
MC	Medicine Council
MKRF:	Minimal Clinical Relevant Difference
mUC	Metastatic urothelial carcinoma
NSCLC	Non-small-cell lung cancer
OS	Overall survival
ORR	Objective response rate
PD	Progressive Disease
PCI	Prophylactic cranial irradiation
PD-1	Programmed cell death protein 1
PD-L1	Programmed death-ligand 1
PFS	Progression free survival
PICO	Population, intervention, comparison, outcome
PS	Performance status
QoL	Quality of Life
RECIST	Response Evaluation Criterial in Solid Tumors
RR	Relative risk
SAE	Serious Adverse Event
SCLC	Small-cell lung cancer
SmPC	Summary of product characteristics
TC	Tumor cell
TMB	Tumor mutational burden
bTMB	Blood-based tumor mutational burden

3 Summary

This application concerns Tecentriq (atezolizumab) in combination with carboplatin and etoposide for first line treatment of patients with extensive-stage small-cell lung cancer (ES-SCLC).

AIM: To assess the added clinical value of Tecentriq (atezolizumab) in combination with carboplatin and etoposide for first line treatment of patients with extensive-stage small-cell lung cancer (ES-SCLC).

METHODS: In accordance with the protocol defined by the Medicine Council [1], the outcome measures evaluated were: Median overall survival (mOS), OS rate, proportion of patients experiencing grade 3 and 4 adverse events (AEs), a qualitative summary of AEs, progression free survival (PFS), objective response rate (ORR), and quality of life (QoL). As defined in the protocol provided by the Medicine Council, only one publication, Horn et al N Engl J Med 2018 [2] was relevant for the application and therefore no further systematical literature search was required. The application is based on the IMpower133 study (NCT02763579) [2] evaluating the safety and efficacy of first line atezolizumab or placebo, plus carboplatin and etoposide, in patients with chemotherapy-naïve extensive stage-small-cell lung cancer. The results of this study are found to be adequate to answer the clinical question raised in the Medicine Council protocol. Additionally, the relevant EPARs were included in the literature that forms the basis for this application

RESULTS (critical outcomes): mOS (ITT population) in the atezolizumab arm vs the placebo arm was 12.3 months and 10.3 months respectively with an absolute difference of 2.0 months in favor of atezolizumab. The hazard ratio (HR) at interim analysis (13.9 months follow-up) and at final analysis (22.9 months follow-up) were both significant and in favor of atezolizumab. The hazard ratios were HR 0.70 (95% CI [0.54-0.91]) and HR 0.76 (95% CI [0.60-0.95]) respectively corresponding to a relative reduction in the risk of death of 30% and 24%. OS rates of atezolizumab vs placebo arm at 12, 18 and 24 months were 51.9 vs. 39.0%; 34.0 vs. 21.0% and 22.0 vs. 16.8% respectively. This corresponds to differences of 12.9, 13.0 and 5.2% respectively in favor of atezolizumab.

The proportion of grade 3-4 adverse events in atezolizumab arm vs placebo arm are 67.2% vs. 63.8% respectively with a numerical difference of 3.4% (95% CI [-5.95-12.67]) in favor of placebo. The relative risk (RR) showed no significant difference between the study arms with RR 1.05 (95% CI [0.91-1.21]). No new safety concerns were identified from the use of atezolizumab in combination with carboplatin and etoposide in ES-SCLC patients.

CONCLUSION: In summary, the addition of atezolizumab to carboplatin and etoposide is associated with significantly longer overall survival and with a safety profile consistent with the individual treatments. This is the first phase III study demonstrating benefit of first line immunotherapy for patients with ES-SCLC.

4 Small-Cell Lung Cancer in Denmark

Lung cancer is comprised of two main forms, non-small-cell lung cancer (NSCLC) and small-cell lung cancer (SCLC). NSCLC is the predominant subtype, accounting for approximately 85% of all cases [3] whereas small-cell lung cancer accounts for app. 15%.

SCLC is distinct from NSCLC by its rapid growth, early development of metastatic disease, and initial responsiveness to platinum-based doublet chemotherapy [4, 5]. SCLC are classified as limited stage disease (LS) and extensive-stage (ES) disease. Two-thirds 2/3 [6] of patients with SCLC are diagnosed with ES-SCLC.

The number of SCLC patients in Denmark, eligible for treatment with Tecentriq in combination with carboplatin and etoposide are estimated as follows: In 2017, 13.0% of all registered lung cancers in Denmark were of SCLC histology equivalent to 631 patients [7]. Approximately Two-thirds of SCLC patients are diagnosed with extensive stage disease (ES) resulting in approx. 421 patients. The PICO defined in the Medicine Council protocol [1] limits the population to performance status (PS) 0-1 patients which comprises approx. 49% of ESD-SCLC patients resulting in approx. 221 patients potentially eligible for treatment. About 75% of these patients are estimated to be eligible for treatment indicating that approx. 158 patients will be initiating treatment with the new treatment combination per year (see appendix 6, SCLC Patient Flow) [7-10].

The standard treatment for ES-SCLC patients in Denmark today is carboplatin in combination with etoposide for 4-6 cycles [11]. Despite impressive response rates with carboplatin in combination with etoposide (ranging from 60-75%) the median overall survival (OS) is only 10 months [6, 12] and the 5-year survival is below 3% [13]. Without treatment, the median survival time for SCLC (LS + ES) is only 2 to 4 months.

Patients with SCLC usually experience a multitude of symptoms. Cough is the most common and persistent symptom, occurring in about 75% of the patients; the other common symptoms are dyspnea, chest pain, and hemoptysis. SCLC has a negative impact on the HRQoL of patients.

The SCLC treatment landscape has remained disappointingly static for more than 2 decades with the failure of over 60 agents in clinical trials [14, 15, 16]. Moreover, being an aggressive neuroendocrine tumor characterized by early metastasis, SCLC requires rapid intervention. Therefore, there is a significant need for new agents with novel mechanisms of action and non-overlapping toxicity, which can be combined with established treatments.

5 Rationale for immune therapy in small -cell lung cancer

Combination of carboplatin and etoposide is standard of care for first line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer worldwide and it is widely used first line treatment in Denmark [11]. Small-cell lung cancer has a high mutation rate, which suggests that these tumors are immunogenic and will respond to immune-checkpoint inhibitors. In addition, tumor cell killing by cytotoxic chemotherapy like carboplatin and etoposide exposes the immune system to high levels of tumor antigens. Therefore, invigorating tumor-specific T-cell immunity by inhibiting PD-L1/PD-1 signaling with atezolizumab and combining with carboplatin and etoposide can be expected to have a synergistic effect and to result in a deeper and more durable response compared with standard chemotherapy alone [17,18].

6 Literature search

The protocol version 1.0 of 15. October 2019 [1] is used as guide in relation to the relevance of performing a literature search. Based on the preliminary application, the Secretariat of the Medicine Council has investigated whether one or more peer-reviewed published full-text articles exist, where atezolizumab in

combination with chemotherapy (carboplatin and etoposide) is directly compared with chemotherapy (carboplatin and etoposide).

The Secretariat found the following publication, which was deemed relevant and should be used for direct comparison of all defined clinical endpoints: Horn et al., NEJM 2018: First-line atezolizumab plus chemotherapy in extensive-stage small-cell lung cancer [2].

The Secretariat of the Medicine Council therefore states that the company should therefore not look for further studies. However, EMA's European public assessment reports (EPAR) have been consulted for both the current drug and comparator(s).

Databases and search strategy

NA

6.1 Relevant studies

Table 3 Relevant studies included in assessment				
Reference (title, author, journal, year)	Trial name	NCT number	Dates of study (start and expected completion date)	Relevant for clinical question 1
Horn L et al. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer, N Engl J Med, 2018; 379:2220-2229[2]	IMpower133	02763579	Study Start Date: June 7, 2016 Expected Study completion date: March 24, 2020.	All

6.2 Main characteristics of included studies

IMpower133 is a multicenter, double blind, phase I/III randomized, placebo controlled trial evaluating the safety and efficacy of first line atezolizumab or placebo, plus carboplatin and etoposide, in patients with chemotherapy-naïve extensive stage-small -cell lung cancer [2].

Phase I safety

Phase I of the trial was a safety run-in period to establish the safety profile of the treatment regimens. Twelve patients were assigned to each group and they received at least two cycles of treatment. The trial treatment was administered at full dose according to the protocol. Unblinded safety data was reviewed by an independent data and safety monitoring committee for assessment of the safety profile. Based on the findings, the committee decided to let the trial continue as a randomized phase III trial.

Phase III efficacy

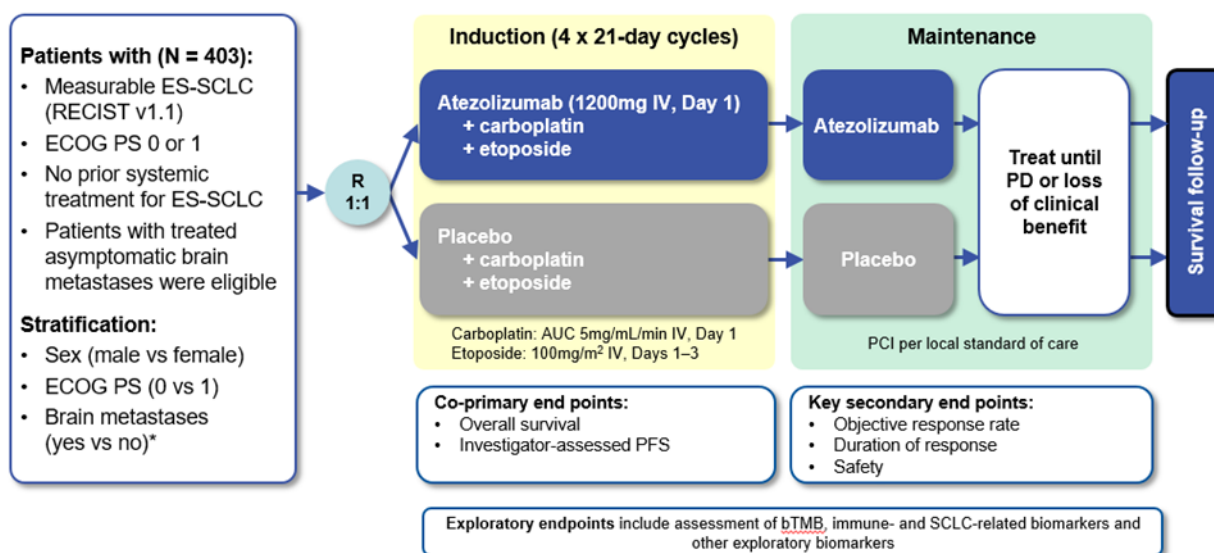
Eligible patients were adults with histologically or cytologically confirmed extensive-stage small-cell lung cancer as defined according to VALG staging system measurable extensive stage small-cell lung cancer, according to RECIST version 1.1 and ECOG Performance Status 0-1, who had not received previous systemic treatment for SCLC. Patients with treated asymptomatic central nervous system metastases were eligible.

A total of 403 patients were enrolled and randomized (1:1) to receive one of the treatment regimens. Randomization was stratified by gender, ECOG Performance Status (PS), and the presence of brain metastases. The study excluded patients who had active or untreated CNS metastases; history of autoimmune disease; administration of a live, attenuated vaccine within 4 weeks prior to randomization; or administration of systemic immunosuppressive medications within 1 week prior to randomization. During the maintenance phase, prophylactic cranial irradiation was permitted, but thoracic radiation therapy was not permitted. The demographic and baseline characteristics were well balanced between the two groups. The median age was 64 years (26 to 90), with 10 % of patients ≥ 75 years of age and most patients were current or previous smokers (97%).

During induction, patients were assigned to receive carboplatin AUC 5 mg/mL/min on Day 1 and etoposide 100 mg/m² on Days 1 to 3 of each 21-day cycle for a maximum of 4 cycles, with either atezolizumab 1200 mg or placebo intravenously (IV) on Day 1 of each cycle. The induction phase was followed by a maintenance phase during which patients received either atezolizumab or placebo every 3 weeks until disease progression according to RECIST or unacceptable toxicity. Continuation of the trial regimen after occurrence of disease progression was allowed during either phase, if evidence of clinical benefit existed.

Tumor assessments were conducted at screening; every 6 weeks for the first 48 weeks starting from day 1 of cycle 1, and every 9 weeks thereafter until occurrence of disease progression according to RECIST. Patients who continued treatment beyond disease progression, continued to undergo tumor assessment every 6 weeks until discontinuation.

Figure 1: Study design [2]



*Only patients with treated brain metastases were eligible

PCI, prophylactic cranial irradiation; VALG, Veterans Administration Lung Study Group

* constructed by Roche from Figure S1 [2]

Co-primary endpoints were overall survival (the time from randomization to death of any cause, OS) and investigator assessed progression-free survival (time from randomization to disease progression according to RECIST 1.1 or death from any cause, PFS) in the intention-to-treat population (ITT). Key secondary efficacy endpoints included investigator-assessed objective response rate (ORR) and the duration of response (DOR). Evaluation of PFS rate was done at 6 months and 1 year and OS at 12 months and 24 months in each treatment arm for the ITT population. Patient Reported Outcomes (PRO) were evaluated as secondary and exploratory end points. These were measured using the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire – Core 30 (QLQ-C30), version 3 and the supplemental lung cancer module, QLQ-LC13 (supplementary Methods). The ITT population was used for Time to Deterioration (TTD) analyses and to document completion rates [19].

Statistical analyses: For the analysis of PFS, data for patients, who were alive and had no disease progression, were censored at the time of the last tumor assessment. OS data for patients, who were alive, were censored at the time of last contact. Analysis of overall survival determined the sample size of the trial.

The assessment of adverse events was done according to National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.0. The investigators determined whether adverse events were related to the trial regimen.

One interim analysis of overall survival was performed when 238 deaths (OS events) had occurred at a median follow-up time of 13.9 months (data cutoff 24 April 2018). The primary analysis of progression-free survival was conducted at the time of the interim analysis of overall survival. No interim analysis of

progression-free survival was planned. Final analysis was undertaken when 302 deaths had occurred at median follow-up time of 22.9 months (data cutoff 24 January 2019).

7 Clinical question

7.1 What is the value of atezolizumab in combination with carboplatin and etoposide compared with carboplatin and etoposide in patients with ES-SCLC?

7.1.1 Presentation of relevant study

IMpower133 is a phase III study evaluating atezolizumab in combination with carboplatin and etoposide (referred to as atezolizumab arm) compared with placebo in combination with carboplatin and etoposide (referred to as placebo arm) in patients with extensive-stage small-cell lung cancer [2]. The results of this study are judged adequate to answer the clinical question raised in the Medicine Council protocol [1] and the results are presented in the following.

The relevant results of the study are presented in table 10 and the comparative analyses are outlined in table 11.

7.1.2 Overall survival – critical outcome

For sufficient analyzes of the critical endpoint on OS, the data on median OS at interim analysis, at final analysis as well as the long-term OS rates at 12 months, 18 months and 24 months are presented. 24 month data are included although the “number of patients at risk” is relatively low (21 patients in atezolizumab arm and 8 patients in placebo arm), thus it (see figure 3 OS Kaplan Meier 22.9 md, appendix 2) [22] is associated with uncertainty. It is important to weigh-in the hazard ratios and long-term OS rates in the analysis to obtain a proper estimation of the effect over time. Therefore, both interim and final analyses of OS at 13.9 months and 22.9 months (see figure 2 appendix 1 figure 3 OS Kaplan Meier 22.9 md, appendix 2) [2,22] are reported.

No confidence intervals are calculated for the absolute difference in median overall survival and the absolute difference in overall survival rates as we only report data from one study. This is in alignment with the Medicine Council manual version 2.2 (MC manual) [20]

Median OS (mOS) in ITT at interim analysis (13.9 months follow-up)

mOS in atezolizumab vs placebo arm is 12.3 months vs. 10.3 months respectively. Absolute difference is 2.0 months in favor of atezolizumab. The hazard ratio (HR) is significantly in favor of atezolizumab with HR 0.70 (95% CI [0.54-0.91]) corresponding to a relative reduction in the risk of death of 30%. In accordance with the MC manual [20] and the minimal clinically relevant differences defined in the MC protocol version 1.0 (MC protocol) [1], the median OS difference is categorized as no documented added value but the HR is categorized as providing moderate added value.

Median OS (mOS) in ITT at final analysis (22.9 months follow-up)

mOS in atezolizumab vs placebo arm is 12.3 months vs. 10.3 months respectively. Absolute difference is 2.0 months in favor of atezolizumab. The hazard ratio (HR) is significantly in favor of atezolizumab with HR 0.76 (95% CI [0.60-0.95]) corresponding to a relative reduction in the risk of death of 24%. In accordance with the MC manual [20] and the minimal clinically relevant differences defined in the MC protocol version 1.0

(MC protocol) [1], the median OS difference is categorized as no documented added value but the HR is categorized as providing added value of unknown magnitude.

OS rates at 12, 18 and 24 months in ITT at final analysis (22.9 months follow-up)

OS rates of atezolizumab vs placebo arm at 12, 18 and 24 months are 51.9 vs. 39.0%; 34.0 vs. 21.0% and 22.0 vs. 16.8% corresponding to differences of 12.9, 13.0 and 5.2% respectively in favor of atezolizumab. The difference in OS rates are all above the minimal clinical relevant difference defined in the MC protocol version 1.0 (MC protocol) [1], corresponding to an additional value of atezolizumab.

In conclusion, atezolizumab in combination with carboplatin and etoposide shows an increase in median OS of 2 months and improvements in overall survival rates greater than the minimal clinically relevant differences as defined in the MC protocol version 1.0 (MC protocol) [1]. Furthermore, it shows a relative reduction in the risk of death of 24% at 22.9 months follow up.

7.1.3 Adverse Events – critical outcome

Proportion of grade 3-4 adverse events in ITT at interim analysis (13.9 months follow-up)

The proportion of grade 3-4 adverse events in atezolizumab arm vs placebo arm is 67.2% vs. 63.8% respectively. Absolute difference is 3.4% (95% CI [-5.95-12.67]) in favor of placebo. The relative risk (RR) does not show a significant difference between the study arms with RR 1.05 (95% CI [0.91-1.21]). The difference in proportion of grade 3-4 adverse events cannot be categorized via the criteria defined in the MC manual (version 2.2) [20] as providing either positive or negative value due to the widespan of the confidence interval.

Narrative of the adverse events profile – critical outcome (13.9 months follow-up)

The narrative analysis is based on data from the publication of IMpower133 including the supplementary appendix and Tecentriq European Public Assessment Report [2, 19]. Overall, atezolizumab in combination with carboplatin and etoposide was well-tolerated [19]. No new safety signals related to the atezolizumab arm were identified or beyond the established safety profile for each individual treatment.

The population available for evaluation of safety included 198 patients who received at least one dose of atezolizumab and 196 patients who received placebo. The median duration of treatment with atezolizumab was 4.7 months [range; 0: 21], and the median number of atezolizumab doses received was 7 [range; 1:30]. The median number of doses of chemotherapy was the same in the two groups (median 4 doses of carboplatin and 12 doses of etoposide). The median dose intensity and total cumulative dose of chemotherapy were similar in the two arms [2].

Total number of patients with at least one adverse event was 198 (100%) in the atezolizumab arm and 189 (96.4 %) in the placebo arm. Treatment-related adverse events – i.e. adverse events related to any component of the trial regimen occurred in 188 patients (94.9%) in the atezolizumab arm and in 181 patients (92.3%) in the placebo arm [2].

Key findings concerning safety from IMpower133:

The most common adverse events of any grade that occurred in the trial were anaemia (39 %), neutropenia (36%), alopecia (36%), nausea (35%), constipation (28%) and fatigue (26%) likely corresponding to the carboplatin + etoposide backbone [19].

Adverse events with a higher frequency in the atezolizumab arm were hypothyroidism (10 % vs. 0.5 %), decreased appetite (27% vs. 18%), anaemia (43 % vs. 35 %) and nausea (38 % vs. 33 %). Hypokalaemia occurred more often in placebo arm (4% vs. 9 %) [19].

The proportion of patients experiencing SAEs was comparable between treatment arms with respect to type and frequency of events, in atezolizumab arm 37.4 % experienced SAEs and for placebo arm 34.7% [19].

The incidence of grade 5 adverse events was lower in the atezolizumab arm, 4 (2.0%), compared with the placebo arm, 11 (5.6%). Three out of 4 grade 5 AEs in the atezolizumab arm were considered by the investigator as related to any treatment (1 death related to all study treatment; 2 deaths related to carboplatin and etoposide). Three out of 11 grade 5 AEs in the placebo arm were considered by the investigator as related to any treatment (one death related to all study treatment; one death to placebo; one death to carboplatin).

Deaths related to the trial regimen occurred in 3 patients (1.5%) in atezolizumab arm, due to neutropenia in 1 patient, pneumonia in 1 patient, and an unspecified cause in 1 patient; and in 3 patients (1.5%) in the placebo arm, due to pneumonia in 1 patient, septic shock in 1 patient, and cardiopulmonary failure in 1 patient [2].

Treatment-related adverse events

The most common treatment-related grade 3-4 adverse events were neutropenia, anemia, decreased neutrophil count and thrombocytopenia (Appendix 5) [2]. The majority of grade 3-4 and serious adverse events were related to myelotoxicity, and likely associated to the chemotherapy backbone [19]. Grade 3-4 gastrointestinal disorders, e.g. diarrhea, vomiting and nausea occurred more in atezolizumab arm vs. placebo (9% vs 6%) [19].

The incidences of grade 3-4 adverse events related to any study treatment were also comparable between treatment arms, for atezolizumab arm 56.6% and for placebo arm 56.1%, corresponding to a difference of 0.5% [19].

Immune-related adverse events occurred in 79 patients (39.9%) in the atezolizumab arm and in 48 patients (24.5%) in the placebo arm, with rash and hypothyroidism being the most common [2].

The most frequent Adverse Events of Special interest (AESI) were rash, hypothyroidism, hepatitis, hyperthyroidism and infusion-related reactions and not all incidences of hypothyroidism, hepatitis, hyperthyroidism and pneumonitis could be resolved during the course of the study. One incidence of Gullain-Barré Syndrome and one Diabetes mellitus were unresolved [2, 19].

Regarding reversibility, the summary of safety information for important AESI for atezolizumab in IMpower133 trial showed (Table 4) [19] that many AESIs were resolved, when handled according to IMpower133 protocol [21] and SmPC, table 1 page 41 [22] for Tecentriq). Most immune-related adverse reactions that occurred during treatment with atezolizumab were reversible upon interruption of atezolizumab and initiation of corticosteroids and/or supportive care. About a quarter of the patients from each arm required systemic corticosteroids [19].

Table 4 Summary of Safety information for important AESIs for atezolizumab* [19].

Important AESI (39.9%)	All Grades	Grade 3-4	Grade 5	Resolved All Grades
Immune-related				
Hypothyroidism	25 (12.6 %)	0	0	9 (32.0%)
Hepatitis (Laboratory Abnormality)	14 (7.1%)	3 (1.5%)	0	10 (71.4%)
Hyperthyroidism	11 (5.6%)	0	0	10 (90.9%)
Infusion-related reactions	11 (5.6%)	4 (2.0%)	0	11 (100%)
Pneumonitis	4 (2.0%)	1 (0.5 %)	0	2 (50 %)
Colitis	3 (1.5%)	2 (1.0%)	0	3 (100 %)
Guillain-Barré Syndrome	1 (0,5 %)	1 (0,5 %)	0	0
Pancreatitis	1 (0,5 %)	1 (0,5 %)	0	1 (100%)
Diabetes Mellitus	1 (0,5 %)	0	0	0
Hypophysitis	1 (0,5 %)	0	0	1 (100%)
Nephritis	1 (0,5 %)	1 (0,5 %)	0	1 (100%)

* constructed by Roche from EPAR Table 56 [19]. Data cut off April 24, 2018

When handling suspected immune-related adverse reactions, evaluation to confirm etiology or exclude other causes should be performed. Based on the severity of the adverse reaction, atezolizumab should be withheld and corticosteroids administered. Upon improvement to grade ≤ 1 , corticosteroid should be tapered over ≥ 1 month.

Atezolizumab must be permanently discontinued for any grade 3 immune-related adverse reaction that recurs and for any grade 4 immune-related adverse reactions, except for endocrinopathies that are controlled with replacement hormones. All immune-related AEs should be handled according to the specific part of SmPC, 4.4 Special warnings and precautions for use [22]. Overall, AESIs were manageable and resolved with treatment [19].

Discontinuation due to adverse events

The proportion of patients with AEs leading to any study treatment withdrawal was higher in the atezolizumab arm (11.1%) compared with the placebo arm (3.1%) (See table 5) [19].

Table 5: Numbers of withdrawals [19]*

AE leading to withdrawal from	Placebo+Carboplatin+Etoposide	Atezolizumab + Carboplatin+Etoposide
Any treatment	6 (3.1%)	22 (11.1%)
Atezolizumab/placebo	5 (2.6%)	21 (10.6%)
Carboplatin	1 (0.5 %)	5 (2.5 %)
Etoposide	2 (1.0 %)	8 (4.0 %)

* constructed by Roche from EPAR Table 42 [19]. Data cut off April 24, 2018.

Types of all adverse events leading to withdrawal are listed in Table 6, Appendix 3 [19]. The main reasons for discontinuing atezolizumab were infusion-related reactions (2.5%), which were not seen in placebo arm

(0%), gastrointestinal disorders (atezolizumab 2.0 % versus placebo 1.0%) and infections and infestations (atezolizumab 1.5 % versus placebo 0.5%). Other AEs leading to discontinuation of atezolizumab not seen in placebo arm include general physical health deterioration, leukopenia, neutropenia, thrombocytopenia, hypotension, superior vena cava syndrome, jaundice, anaphylactic reaction, transaminases increased, trigeminal neuralgia, tubulointerstitial nephritis and erythema, all with a frequency of 0.5 % (1 patient). AEs leading to discontinuation in placebo arm not seen in atezolizumab treated patients were atrial fibrillation, pericardial effusion and pneumonitis [19].

The amount of patients who required dose modification/interruption from any treatment was higher in the atezolizumab arm (69.7%) than in the placebo arm (60.7%) and the amount of patients who required dose interruption from atezolizumab/placebo was higher in the atezolizumab arm (59%) than in the placebo arm (52%) [19].

Despite discontinuation from treatments, the median number of doses received of chemotherapy was similar in both treatment arms, suggesting that the administration of atezolizumab did not impair the delivery of chemotherapy to patients in the atezolizumab arm. This is an important observation as the high response rates and potential symptom release provided by chemotherapy is maintained along with the added effect of atezolizumab.

Conclusion:

The safety profile from carboplatin+ etoposide in both arms corresponds to the known safety profile of the individual drugs in clinical practice. Adding atezolizumab to carboplatin + etoposide slightly increases the incidence of grade 3-4 and serious adverse events, and leads to a higher proportion of patients that required change in treatment. Nonetheless the majority of adverse events in the atezolizumab arm were manageable and resolved with treatment. The safety profile of atezolizumab in combination with carboplatin and etoposide was generally consistent with safety profile of atezolizumab in combination with platinum based chemotherapy in other lung studies. No new safety concerns arose from the use of atezolizumab in combination with carboplatin and etoposide in IMpower133 trial for ES- SCLC patients [19].

7.1.4 Symptom burden – important outcome

To analyze the important endpoint on symptom burden, the data on median progression free survival (mPFS) at interim analysis and objective response rate are discussed.

Median PFS (mPFS) in ITT population at interim analysis (13.9 months follow-up)

mPFS in the atezolizumab vs placebo arm are 5.2 months vs. 4.3 months respectively. Absolute difference is 0.9 months in favor of atezolizumab. The hazard ratio (HR) is significantly in favor of atezolizumab with HR 0.77 (95% CI [0.62-0.96]) corresponding to a relative reduction in the risk of progressive disease or death of 23%. In accordance with the MC manual [20] and MC protocol [1], the median PFS difference is categorized with no documented added value but the HR is categorized as providing added value of unknown magnitude.

Objective response rate (ORR) in ITT at interim analysis (13.9 months follow-up)

The analysis of ORR below is based on results of the secondary endpoint of ORR which is defined as investigator-assessed ORR according to RECIST v1.1. These data are reported in the EPAR [19]. However, in

the main publication [2] in NEJM, the ORR confirmed by modified RECIST is reported. This is an exploratory endpoint in the study and is not included in this analysis [19].

Objective response rate in atezolizumab vs placebo arm is 74.1% vs. 76.7% respectively, according to RECIST v1.1. Absolute difference is -2.6% (95% CI [-11.5-6.3]) in favor of placebo. The relative risk (RR) does not show significant difference between the study arms with RR 0.97 (95% CI [0.86-1.08]) and can not be categorized via the criteria defined in the MC manual [20] as providing either positive or negative value due to the wide confidence interval.

In summary, it can be concluded that the addition of atezolizumab to current standard treatment neither negatively nor positively affects symptom burden according to the criteria defined in the MC manual [20].

7.1.5 Quality of Life

One of the secondary efficacy objectives was to determine the impact of atezolizumab as measured by time to deterioration (TTD) in patient-reported lung cancer symptoms of cough, dyspnea (single-item and multi-item subscales), chest pain, arm/shoulder pain, or fatigue. PROs of HRQoL, lung cancer-related symptoms was measured using EORTC QLQC30 and EORTC QLQ-LC13 in patients treated with Atezo + CE compared with PBO + CE in the ITT population. PRO data “time to deterioration of lung cancer-related symptoms” did not demonstrate clinically meaningful consistent differences [19].

Conclusion

The addition of atezolizumab did not adversely affect patient-reported HRQoL. These findings to support the positive benefit–risk profile of first-line atezolizumab in combination with carboplatin and etoposide in ES-SCLC.

8 Other considerations:

The protocol mentions that in Danish clinical practice consolidation and palliative radiation of small-cell lung cancer patients are allowed.

In the IMpower133 trial [2], prophylactic cranial irradiation (PCI) was permitted per local standard-of-care and was to be reported. Thoracic radiation with curative intent or the intent to eliminate residual disease was not permitted, but palliative thoracic radiation was allowed as clarified in protocol amendment 2, August 25, 2016.

9 References

1. Medicinrådets protokol for vurdering af atezolizumab i kombination med carboplatin og etoposid til behandling af småcellet lungekræft. Version 1.0
2. Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, Havel L, Krzakowski M, Hochmair MJ et al. First-line atezolizumab plus chemotherapy in extensive-stage small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2018; 379:2220-2229 + Suppl Appendix
3. Howlander N, Krapcho M et al. Seer Cancer Statistics Review, 1975-2011, National Cancer Institute. Bethesda, MD; http://seer.cancer.gov/Csr/1975_2011/, Based on November 2013 Seer data submission, posted to the Seer Web Site, April 2014

4. Govindan R, Page N, Morgensztern D, Read W, Tierney R, Vlahiotis A et al. Changing epidemiology of Small-cell lung cancer in the United States over the last 30 years: Analysis of the Surveillance, Epidemiologic, and End results database. *J Clin Oncol*. 2006; 24 (28): 4539-44
5. Alvarado-Luna G, Morales-Espinosa D. Treatment for Small cell lung cancer, Where are we now? A Review. *Transl Lung Cancer Res*. 2016; 5(1): 26-28
6. Carter BW, Glisson BS, Truong MT, Erasmus JJ. Small cell lung carcinoma: Staging, imaging, and treatment considerations. *Radiographics* 2014; 34 (6): 1707-21
7. Dansk Lunge Cancer Gruppe (DLCG) Årsrapport 2017 (www.lungecancer.dk)
8. Caplin ME, Baudin E, Ferolla P, Filosso P, Garcia-Yuste M, Lim E et al. Pulmonary neuroendocrine (carcinoid) tumors: European Neuroendocrine Tumor Society expert consensus and recommendations for best practice for typical and atypical pulmonary carcinoids. *Ann Oncol* 2015; 26(8): 1604-1620.
9. Input from Danish therapeutic area experts
10. Dayen C, Dibieuvre D, Molinier O, Raffy O, Peganin F, Virally J et al, New insights into stage and prognosis in small cell lung cancer: an analysis of 968 cases *J Thorac Dis*, 2017 Dec; 9(12):5101-5111
11. Kliniske retningslinjer, Kræft. Pallierende behandling af småcellet lungekræft, vs. 1.0; 6. dec. 2018
12. Rossi A, Di Maio M, Chiodini P, Rudd RM, Okamoto H, Skarlos DV et al. Carboplatin-or Cisplatin based chemotherapy in first line treatment of Small-cell lung cancer: The Cocis Meta-analysis of individual patient data. *J Clin Oncol*. 2012; 30(14): 1692-8
13. Schabath, MB, Nguyen A, Wilson P, Sommerer KR, Thompson ZJ, Chiappori AA. Temporal Trends from 1986 to 2008 in Overall survival of small-cell lung cancer patients. *Lung cancer*. 2014;86(1):14-21
14. Oronsky B, Reid TR, Oronsky A, Carter CA. What´s New in SCLC? A Review. *Neoplasia*. 2017;19 (10): 842-7.
15. Sharp A, Bhosle J, Abdelraouf F, Popat S, O`Brian M, Yap TA. Development of Molecularly Targeted Agents and Immunotherapies in small -cell lung cancer. *Eur J Cancer*. 2016; 60: 26-39
16. Rekhtman N. Neuroendocrine tumors of the lung: An Update. *Arch. Pathol Lab Med*. 2010; 134(11): 1628-38
17. Mamdani H, Induru R, Jalal SI. Novel Therapies in small- cell lung cancer. *Transl Lung Cancer Res*. 2015; 4(5):533-44
18. Merritt RE, Mahtabifard A, Yamada RE, Crystal RG, Korst RJ. Cisplatin augments cytotoxic T-lymphocyte-mediated antitumor immunity in poorly immunogenic Murine Lung cancer. *J Thorac Cardiovasc. Surg*. 2003; 126(5): 1609-17
19. Apetoh L, Ghiringhelli F, Tesniere A, Obeid M, Ortiz C, Crillo A et al. Toll-like receptor 4-dependent contribution of the immune system to anticancer chemotherapy and radiotherapy. *Nat Med*. 2007;13(9): 1050-9
20. Final Tecentriq European Public Assessment Report EMA/CHMP/557475/2019 of 25th July 2019
21. Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedrørende nye lægemidler og indikationsudvidelser version 2
22. IMpower133 protocol
23. Tecentriq (atezolizumab) Summary of product characteristics September 2019
24. MedCalc

10 Appendices

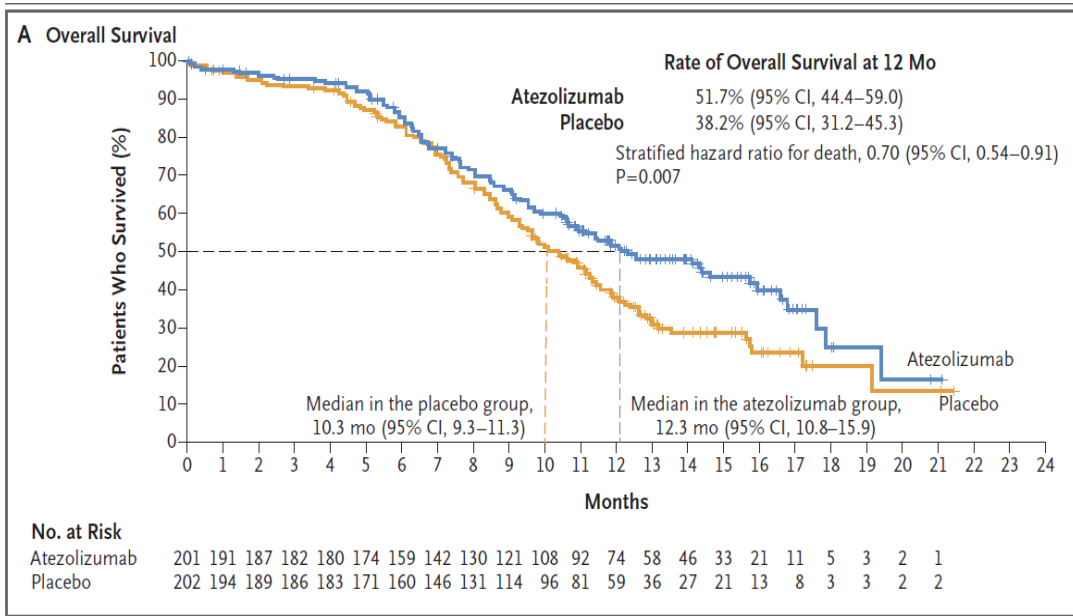
- Appendix 1 Figure 2 Kaplan-Meier curve for overall survival at 12 month [2]
- Appendix 2 Figure 3 Kaplan-Meier curves for overall survival – final analysis (ITT population) [19, 22]
- Appendix 3 Table 6: Discontinuation due to adverse events (Table 69 in EPAR) [19]
- Appendix 4 Table 7 Baseline characteristics of all enrolled patients (ITT population) [2]
- Appendix 5 Table 8 Treatment-Related Adverse Events (Table S8 in Supplementary) [2]
- Appendix 6 SCLC Patient Flow

11 Changelog

Version	
2.0 dateret 18.11.19	<p>I ansøgningen version 1.0 var vedlagt livskvalitetsdata fra en accepteret artikel, der endnu ikke er publiceret (vil blive publiceret i Febr 2020). Disse data ændrer ikke kategoriseringen på effektmålet. Sekretariatet henstillede til at artiklen og disse data blev fjernet fra ansøgningen.</p> <p>12 mdr. PFS rate udeladt. Korigeret cutoff dato s.10. Ny beregning af RR for ORR table 11.RR AE grade 3-4 tabel 11 rettet</p>
2.1 dateret 21.11.19	Ny beregning af RR for ORR table 11.RR AE grade 3-4 tabel 11 rettet

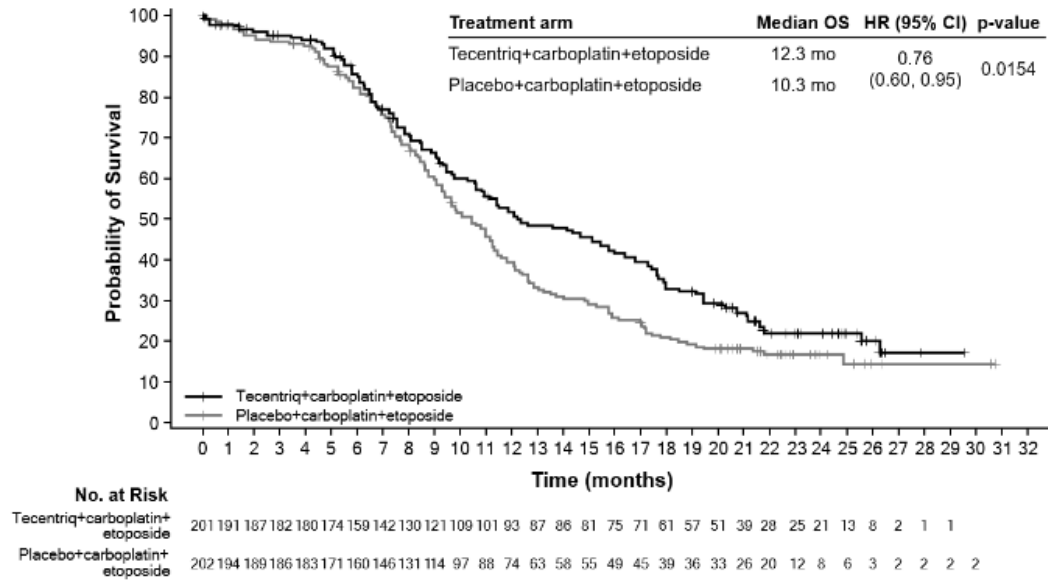
Appendix 1

Figure 2: Kaplan-Meier curves for overall survival at 12 month (ITT population) [2]



Appendix 2

Figure 3: Kaplan-Meier curves for overall survival – final analysis (ITT population) [19, 22]



Appendix 3 Table 6: Discontinuation due to adverse events [19]

Table 69: AEs leading to treatment withdrawal (safety evaluable population)

AEs leading to withdrawal from: MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Any treatment		Atezolizumab/Placebo*		Carboplatin or Etoposide**		All treatment	
	PBO+CE N=196	Atezo+CE N=198	PBO+CE N=196	Atezo+CE N=198	PBO+CE N=196	Atezo+CE N=198	PBO+CE N=196	Atezo+CE N=198
Total number of patients with at least one AE	6 (3.1%)	22 (11.1%)	5 (2.6%)	21 (10.6%)	2 (1.0%)	8 (4.0%)	1 (0.5%)	4 (2.0%)
GASTROINTESTINAL DISORDERS	2 (1.0%)	4 (2.0%)	1 (0.5%)	4 (2.0%)	0	0	0	1 (0.5%)
Abdominal distension	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0
Abdominal pain	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0
Anal haemorrhage	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0
Diarrhoea	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0
Gastritis	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0
Ileus	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)
Nausea	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0
Pancreatitis	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
Vomiting	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	0	5 (2.5%)	0	5 (2.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
Infusion related reaction	0	5 (2.5%)	0	5 (2.5%)	0	2 (1.0%)	0	1 (0.5%)
INFECTIONS AND INFESTATIONS	1 (0.5%)	3 (1.5%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	0	0	0	2 (1.0%)
Pneumonia	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)
Lower respiratory tract infection	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)	0	0
Urinary tract infection	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	1 (0.5%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	0	0	0	0
Asthenia	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0
General physical health deterioration	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	0	2 (1.0%)	0	0	0	1 (0.5%)	0	0
Leukopenia	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)	0	0
Neutropenia	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)	0	0
Thrombocytopenia	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)	0	0
CARDIAC DISORDERS	2 (1.0%)	0	2 (1.0%)	0	0	0	1 (0.5%)	0
Atrial fibrillation	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
Pericardial effusion	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
VASCULAR DISORDERS	0	2 (1.0%)	0	2 (1.0%)	0	0	0	0
Hypotension	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0
Superior vena cava syndrome	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0
HEPATOBIILIARY DISORDERS	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0
Jaundice	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0
IMMUNE SYSTEM DISORDERS	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0
Anaphylactic reaction	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0
INVESTIGATIONS	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0
Transaminases increased	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0
Trigeminal neuralgia	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0
RENAL AND URINARY DISORDERS	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0
Tubulointerstitial nephritis	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
Pneumonitis	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0
Erythema	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0

*: Atezolizumab/placebo withdrawal irrespective of chemotherapy

**: Carboplatin or etoposide withdrawal irrespective of other study treatment

Appendix 4: Table 7 Baseline characteristics of all enrolled patients (ITT population) [2]

Table 1. Baseline Characteristics of All Enrolled Patients (Intention-to-Treat Population).*

Characteristic	Atezolizumab Group (N=201)	Placebo Group (N=202)
Median age (range) — yr	64 (28–90)	64 (26–87)
Age group — no. (%)		
<65 yr	111 (55.2)	106 (52.5)
≥65 yr	90 (44.8)	96 (47.5)
Male sex — no. (%)†	129 (64.2)	132 (65.3)
ECOG performance-status score — no. (%)†‡		
0	73 (36.3)	67 (33.2)
1	128 (63.7)	135 (66.8)
Smoking status — no. (%)		
Never smoked	9 (4.5)	3 (1.5)
Current smoker	74 (36.8)	75 (37.1)
Former smoker	118 (58.7)	124 (61.4)
Brain metastasis at enrollment — no. (%)†	17 (8.5)	18 (8.9)
Blood-based tumor mutational burden — no./total no. (%)§		
<10 mutations/Mb	71/173 (41.0)	68/178 (38.2)
≥10 mutations/Mb	102/173 (59.0)	110/178 (61.8)
<16 mutations/Mb	133/173 (76.9)	138/178 (77.5)
≥16 mutations/Mb	40/173 (23.1)	40/178 (22.5)
Median sum of longest diameter of target lesions at baseline (range)	113.0 (12.0–325.0)	105.5 (15.0–353.0)
Previous anticancer treatments — no. (%)		
Chemotherapy or nonanthracycline¶	8 (4.0)	12 (5.9)
Radiotherapy	25 (12.4)	28 (13.9)
Cancer-related surgery	33 (16.4)	25 (12.4)

* The date of data cutoff was April 24, 2018.

† The data were determined from electronic case-report forms.

‡ Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance-status scores range from 0 to 5, with higher scores reflecting greater disability.

§ Of the 403 patients in the two groups, 374 had plasma available for blood-based analysis of tumor mutational burden; 351 of the samples (173 in the atezolizumab group and 178 in the placebo group) yielded high-quality data for analysis of tumor mutational burden.

¶ Previous chemotherapy or nonanthracycline treatments included cisplatin, etoposide, and concurrent radiation (in six patients in the atezolizumab group and seven patients in the placebo group) and carboplatin, etoposide, and concurrent radiation (in two patients in the atezolizumab group and six patients in the placebo group).

Appendix 5:

Table 8 Treatment related Adverse Events [22]

Table S8. Treatment-Related Adverse Events.*

Patients — no. (%)	Atezolizumab Group (N=198)			Placebo Group (N=196)		
	Grade 1–2	Grade 3–4	Grade 5	Grade 1–2	Grade 3–4	Grade 5
Treatment-related AEs	73 (36.9)	112 (56.6)	3 (1.5)	68 (34.7)	110 (56.1)	3 (1.5)
Treatment-related AEs with an incidence of ≥10% in any arm, grade 3–4 severity with incidence of ≥1% in any arm, or grade 5 severity						
Neutropenia	26 (13.1)	45 (22.7)	1 (0.5)	20 (10.2)	48 (24.5)	0
Anemia	49 (24.7)	28 (14.1)	0	41 (20.9)	24 (12.2)	0
Alopecia	69 (34.8)	0	0	66 (33.7)	0	0
Nausea	62 (31.3)	1 (0.5)	0	58 (29.6)	1 (0.5)	0
Fatigue	39 (19.7)	3 (1.5)	0	37 (18.9)	1 (0.5)	0
Neutrophil count decreased	7 (3.5)	28 (14.1)	0	12 (6.1)	33 (16.8)	0
Decreased appetite	39 (19.7)	2 (1.0)	0	26 (13.3)	0	0
Thrombocytopenia	12 (6.1)	20 (10.1)	0	14 (7.1)	15 (7.7)	0
Platelet count decreased	17 (8.6)	7 (3.5)	0	21 (10.7)	7 (3.6)	0
Vomiting	25 (12.6)	2 (1.0)	0	19 (9.7)	3 (1.5)	0
Constipation	19 (9.6)	1 (0.5)	0	25 (12.8)	0	0
Leukopenia	15 (7.6)	10 (5.1)	0	10 (5.1)	8 (4.1)	0
White blood cell count decreased	10 (5.1)	6 (3.0)	0	16 (8.2)	9 (4.6)	0
Diarrhea	15 (7.6)	4 (2.0)	0	18 (9.2)	1 (0.5)	0
Asthenia	14 (7.1)	3 (1.5)	0	12 (6.1)	2 (1.0)	0
Febrile neutropenia	0	6 (3.0)	0	0	12 (6.1)	0
Infusion-related reaction	6 (3.0)	4 (2.0)	0	9 (4.6)	1 (0.5)	0
Hypomagnesemia	7 (3.5)	0	0	5 (2.6)	2 (1.0)	0

Patients — no. (%)	Atezolizumab Group (N=198)			Placebo Group (N=196)		
	Grade 1–2	Grade 3–4	Grade 5	Grade 1–2	Grade 3–4	Grade 5
Peripheral neuropathy	4 (2.0)	2 (1.0)	0	4 (2.0)	0	0
Hypokalemia	2 (1.0)	0	0	4 (2.0)	2 (1.0)	0
Pneumonia	1 (0.5)	3 (1.5)	1 (0.5)	2 (1.0)	0	1 (0.5)
Pneumonitis	2 (1.0)	1 (0.5)	0	2 (1.0)	2 (1.0)	0
Pancytopenia	1 (0.5)	1 (0.5)	0	1 (0.5)	3 (1.5)	0
Acute kidney injury	2 (1.0)	2 (1.0)	0	1 (0.5)	0	0
Lung infection	1 (0.5)	0	0	0	2 (1.0)	0
Cardiopulmonary failure	0	0	0	0	0	1 (0.5)
Death	0	0	1 (0.5)	0	0	0
Septic shock	0	0	0	0	0	1 (0.5)

* Incidence of treatment-related adverse events for any treatment. The date of data cutoff was April 24, 2018. Multiple occurrences of the same AE in one patient were counted once at the highest grade for the preferred term.
 AE denotes adverse event.

12 Main characteristics of included study

Table 9 Main characteristics IMpower133[1]	
Trial name	IMpower133 (GO30081) A Phase I/III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of carboplatin plus etoposide with or without atezolizumab (anti-PD-L1 antibody) in patients with untreated extensive-stage small- cell lung cancer
NCT number	02763579
Objective	The main objective of this study is to evaluate efficacy, safety and pharmacokinetics of atezolizumab administered in combination with carboplatin and etoposide compared with placebo in combination with carboplatin and etoposide in patients with extended-stage small- cell lung cancer who had not previously received treatment.
Publications – title, author, journal, year	First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer, Horn L et al., N Engl J Med, 2018.
Study type and design	Phase I part of trial was an unblinded safety run-in period to establish the side-effect and adverse-event profile of treatment regimes. Minimum 12 patients were assigned in each group and received at least two cycles of treatment. Phase III part of trial was a double-blinded randomized placebo-controlled study. Eligible patients were stratified by sex (male vs. female), ECOG performance status (0 vs.1), and presence of brain metastases (yes vs. no) and randomized 1:1 using a permuted block randomization method. Cross-over was not permitted. Study is active, study completion estimated in March 2020. Ref. Clinicaltrial.gov
Follow-up time	Median follow-up was 13.9 months in ITT-population. Interim analysis of OS when 238 deaths had occurred. Date of data cutoff was April 24, 2018. Second analysis of OS, asked for by EMA, was conducted with a median follow-up of 23 months in ITT- population.
Population (inclusion and exclusion criteria)	Inclusion Criteria: <ul style="list-style-type: none"> • Histologically or cytologically confirmed ES-SCLC (per the Veterans Administration Lung Study Group [VALG] staging system) • No prior systemic treatment for ES-SCLC • Eastern Cooperative Oncology Group performance status of 0 or 1 • Measurable disease, as defined by RECIST v1.1 • Adequate hematologic and end organ function

	<ul style="list-style-type: none"> • Treatment-free for at least 6 months since last chemo/radiotherapy, among those treated (with curative intent) with prior chemo/radiotherapy for limited-stage SCLC <p>Exclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Active or untreated central nervous system (CNS) metastases as determined by computed tomography (CT) or magnetic resonance imaging (MRI) evaluation • Malignancies other than SCLC within 5 years prior to randomization, with the exception of those with a negligible risk of metastasis or death treated with expected curative outcome • Pregnant or lactating women • History of autoimmune disease • History of idiopathic pulmonary fibrosis, organizing pneumonia, drug-induced pneumonitis, idiopathic pneumonitis, or evidence of active pneumonitis on screening chest CT scan. History of radiation pneumonitis in the radiation field (fibrosis) is permitted • Positive test result for human immunodeficiency virus (HIV) • Active hepatitis B or hepatitis C • Severe infections at the time of randomization • Significant cardiovascular disease • Prior treatment with cluster of differentiation (CD) 137 agonists or immune checkpoint blockade therapies, anti-programmed death-1 (PD-1), and anti-PD-L1 therapeutic antibody • History of severe (or known) hypersensitivity to chimeric or humanized antibodies or fusion proteins or any component of atezolizumab formulation. <p>All criteria according to clinicaltrials.gov; for complete list protocol at Horn L et al. NEJM, 2018[1]</p>
Intervention	<p>Atezolizumab plus carboplatin plus etoposide arm (N=201): Induction: atezolizumab 1200 mg administered intravenously on Day 1 and carboplatin AUC 5 mg/mL/min on Day 1 and etoposide 100 mg/m² on Days 1 to 3 of each 21-day cycle for a maximum of 4 cycles, followed by a Maintenance phase: atezolizumab 1200 mg every 3 weeks until disease progression according to RECIST or unacceptable toxicity.</p> <p>Placebo plus carboplatin plus etoposide (N=202): Induction: placebo administered intravenously on Day 1 of each cycle and carboplatin AUC 5 mg/mL/min on Day 1 and etoposide 100 mg/m² on Days 1 to 3 of each 21-day cycle for a maximum of 4 cycles, followed by a Maintenance phase: placebo every 3 weeks until disease progression according to RECIST or unacceptable toxicity.</p> <p>Discontinuation of atezolizumab, placebo or chemotherapy could occur independently.</p>

Baseline characteristics		Atezolizumab group (n= 201)	Placebo group (n=202)
	Age, median	64 (28-90)	64 (26-87)
	Age below 65 years – no. (%)	111 (55.2)	106 (52.5)
	Age 65 years or more- no.(%)	90 (44.8)	96 (47.5)
	Gender, male –no. (%)	129 (64.2)	132 (65.3)
	ECOG PS 0/1- %	36.3/63.7	33.2/66.8
	Smoking status- no. (&)		
	Never smoked	9 (4.5)	3(1.5)
	Current smoker	74 (36.8)	75 (37.1)
	Former smoker	118 (58.7)	124 (61.4)
	Brain metastasis at enrollment	17 (8.5)	18 (8.9)
	Previous anticancer treatment-no. (%)		
	Chemotherapy	8 (4.0)	12 (5.9)
	Radiotherapy	25 (12.4)	28 (13.9)
Cancer –related surgery	33 (16.4)	25 (12.4)	
Date of data cutoff April 24, 2018. For full list see appendix 4 table 7			
Primary and secondary endpoints	<p>Primary endpoints:</p> <ul style="list-style-type: none"> • OS; overall survival (the time from randomization to death of any cause) and • PFS; investigator assessed progression-free survival (time from randomization to disease progression using RECIST version 1.1 or death from any cause) in the intention-to-treat population <p>Key secondary endpoints:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Investigator-assessed objective response rate (ORR) using RECIST v1.1 • Duration of response (DOR) using RECIST v1.1 • Evaluation of PFS rate at 6 months and 1 year • OS at 1 year and 2 years in each treatment arm for the ITT population • Time to Deterioration (TTD) in patient-reported lung cancer symptoms of cough, dyspnea (single item and multi-item subscales), chest pain, arm/shoulder pain, or fatigue using EORTC Quality of Life Questionnaire–Core 30 (QLQ-C30) and • TTD per EORTC QLQ Lung Cancer Module (LC13) Score • Percentage of patients with adverse events • Exploratory analyses included the assessment of efficacy according to tumor mutational burden, performed with use of blood-based assay. <p>For complete list of secondary endpoints, Protocol for Horn L et al. NEJM 2018</p>		
Method of analysis	<p>The primary endpoints were assessed in the intention-to-treat population and were analyzed according to the assigned treatment.</p> <p>To control the overall two-sided type I error rate of 0.05, a group-sequential weighted Holm procedure was used wherein the two-sided significance levels</p>		

	<p>of 0.005 and 0.045 were allocated to the primary comparisons for progression-free survival and overall survival, respectively.</p> <p>One interim analysis of overall survival was performed when 238 deaths had occurred, with a two-sided alpha level of 0.0193 (stopping boundary), computed on the basis of the Lan–DeMets function approximating the O’Brien–Fleming boundary. The primary analysis of progression-free survival was conducted at the time of the interim analysis of overall survival.</p> <p>The stratified log-rank test (stratified according to sex and ECOG performance-status score [0 or 1]) was used for the primary analysis.</p> <p>Kaplan–Meier methodology was used to estimate the probability of overall survival and progression-free survival, as well as to calculate the median time from randomization to death (for overall survival) and the median time from randomization to disease progression or death (for progression-free survival) for each group. The Brookmeyer and Crowley method was used to construct the 95% confidence interval for the medians.</p> <p>The hazard ratios and 95% confidence intervals for overall survival and progression-free survival were estimated with the use of a stratified Cox regression model, with the same stratification factors that were used in the stratified log-rank test.</p>
Subgroup analyses	<p>The consistency of PFS and OS results were investigated by estimating the treatment effect in predefined subgroups based on key demographics, baseline disease characteristics and pre-specified bTMB biomarker expression cutoffs. Publication presents the following pre-specified subgroups in ITT population:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sex (male/female) • Age (< 65 year/≥ 65 year) • ECOG PS score (0/1) • Brain metastases (Yes/No) • Liver metastases (Yes/No) • Tumor mutational burden (<10 mut/Mb; ≥10 mut/Mb; <16 mut/Mb; ≥16 mut/Mb). <p>Summaries of PFS and OS, including unstratified HRs estimated from Cox proportional hazards models, were displayed in a forest plot (Lewis and Clarke 2001). Kaplan-Meier estimates of median PFS and OS were produced separately for each level of the categorical variables for the comparisons between treatment arms.</p> <p>374 had plasma available for blood-based analysis of tumor mutational burden; 351 of the samples (93.8%) yielded high-quality data for analysis of tumor mutational burden.</p>

13 Results per study

Tabel 10 Results from study IMPOWER 133

Trial name: IMPOWER 133										
NCT number: NCT02763579										
Outcome	Study arm	N	Result (CI)	Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			Description of methods used for estimation
				Difference	95% CI	P value	Hazard/Odds/Risk ratio	95% CI	P value	
mOS in ITT; Interim analysis	Carboplatin +etoposide +atezolizumab	201	12.3 months (10.8–15.9)[19]	2.0	NA	NA	HR: 0.70[19]	0.54-0.91 [19]	0.007[19]	13.9 months median follow-up [19] Probability of survival is estimated from Kaplan–Meier method. Brookmeyer and Crowley method used for 95% CI. HR is estimated from a stratified Cox regression model.
	Carboplatin +etoposide +placebo	202	10.3 months (9.3-11.3)[19]							
mOS in ITT; final analysis	Carboplatin +etoposide +atezolizumab	201	12.3 months (10.8-15.8)[19]	2.0	NA	NA	HR: 0.76[19]	0.60-0.95 [19]	0.015[19]	22.9 months median follow-up [19] Probability of survival is estimated from Kaplan–Meier method. Brookmeyer and Crowley method used for 95% CI. HR is estimated from a stratified Cox regression model.
	Carboplatin +etoposide +placebo	202	10.3 months (9.3-11.3)[19]							
12 months OS rate in ITT, final analysis	Carboplatin +etoposide +atezolizumab	201	51.9% (44.6-59.1)[19]	12.9						22.9 months median follow-up [19] Survival

	Carboplatin +etoposide +placebo	202	39.0% (32.1-45.9)[19]							rates are based on Kaplan-Meier estimator.
18 months OS rate in ITT, final analysis	Carboplatin +etoposide +atezolizumab	201	34.0% (27.1-40.9)[19]	13.0						22.9 months median follow-up [19] Survival rates are based on Kaplan-Meier estimator.
	Carboplatin +etoposide +placebo	202	21.0% (15.2-26.8)[19]							
24 months OS rate in ITT, final analysis	Carboplatin +etoposide +atezolizumab	201	22.0% (15.7-28.3)[19]	5.2						22.9 months median follow-up [19] Survival rates are based on Kaplan-Meier estimator.
	Carboplatin +etoposide +placebo	202	16.8% (11.3-22.2)[19]							
Safety (grade 3-4 AEs)	Carboplatin +etoposide +atezolizumab	198	67.2% [19]	3.4	(-)5.95-12.67 [23]	0.4783 [23]	RR: 1.05 [23]	0.91-1.21 [23]	0.479 [23]	13.9 months median follow-up [19]
	Carboplatin +etoposide +placebo	196	63.8% [19]							
mPFS in ITT; interim analysis	Carboplatin +etoposide +atezolizumab	201	5.2 months (4.4-5.6) [19]	0.9	NA	NA	HR:0.77 [19]	0.62-0.96 [19]	0.017 [19]	13.9 months median follow-up [19] Probability of survival is estimated from Kaplan- Meier method. Brookmeyer and Crowley method used for 95% CI. HR is estimated from a stratified Cox regression model.
	Carboplatin +etoposide +placebo	202	4.3 months (4.2-4.5) [19]							

ORR in ITT, interim analysis	Carboplatin +etoposide +atezolizumab	201	74.1% (67.5-80.0)[19]	-2.6 (-)	11.50-6.30 [19]	0.5412	RR: 0.97 [23]	0.86-1.08 [23]	0.544[23]	13.9 months median f-up [19]
	Carboplatin +etoposide +placebo	202	76.7% (70.3-82.4) [19]							
QLQ30	Carboplatin +etoposide +atezolizumab									
	Carboplatin +etoposide +placebo									

[2] *L.Horn*, [19] *EPAR*, [23] *MedCalc*

14 Results per PICO (clinical question)

Table 11 Results referring to clinical question 1

Results per outcome	<i>Attach forest plots and statistical results as a separate file. Results from the comparative analysis should be given in the table below, if possible.</i>							Methods used for quantitative synthesis
	Studies included in the analysis	Absolute difference in effect			Relative difference in effect			
		Difference	CI	P value	Hazard/Odds/Risk ratio	CI	P value	
mOS in ITT; primary analysis	IMPOWER 133	2.0	NA	NA	HR: 0.70 [19]	0.54-0.91 [19]	0.007 [19]	13.9 months median follow-up [2] Probability of survival is estimated from Kaplan–Meier method. Brookmeyer and Crowley method used for 95% CI. HR is estimated from a stratified Cox regression model.
mOS in ITT; final analysis	IMPOWER 133	2.0	NA	NA	HR: 0.76 [19]	0.60-0.95 [19]	0.0154 [19]	22.9 months median follow-up [2] Probability of survival is estimated from Kaplan–Meier method. Brookmeyer and Crowley method used for 95% CI. HR is estimated from a stratified Cox regression model.
12 months OS rate in ITT, final analysis	IMPOWER 133	12.9	NA	NA				22.9 months median follow-up [2] Probability of survival is estimated from Kaplan–Meier method. Brookmeyer and Crowley method used for 95% CI. HR is estimated from a stratified Cox regression model.
18 months OS rate in ITT, final analysis	IMPOWER 133	13.0	NA	NA				22.9 months median follow-up [2] Probability of survival is estimated from Kaplan–Meier method. Brookmeyer and Crowley method used for 95% CI. HR is estimated from a stratified Cox regression model.
24 months OS rate in ITT, final analysis	IMPOWER 133	5.2	NA:	NA				22.9 months median follow-up [2] Probability of survival is estimated from Kaplan–Meier method. Brookmeyer and Crowley method used for 95% CI. HR is

								estimated from a stratified Cox regression model.
Safety (grade 3-4 AEs)	IMPOWER 133	3.4	NA	NA	RR: 1.05 [23]	0.91-1.21 [23]	0.479 [23]	13.9 months median follow-up [2]
mPFS in ITT; primary analysis	IMPOWER 133	0.9	NA	NA	HR:0.77 [1]	0.62-0.96 [1]	0.017 [1]	13.9 months median follow-up [2] Probability of survival is estimated from Kaplan–Meier method. Brookmeyer and Crowley method used for 95% CI. HR is estimated from a stratified Cox regression model.
ORR in ITT, final analysis	IMPOWER 133	-2.6	(-)11.50-6.30 [19]	0.5412	RR: 0.97 [23]	0.86-1.08[23]	0.544 [23]	13.9 months median f-up [19] 95% CI for rates were constructed using the Clopper Pearson method. Wald is the normal approximation for 95% CI of difference in rates.
QLQ30	IMPOWER 133							

[2] *L.Horn*, [19] *EPAR*, [23] *MedCalc*

Medicinrådets protokol
for vurdering af
atezolizumab i
kombination med
carboplatin og etoposid
til behandling af
småcellet lungekræft

Om Medicinrådet

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

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og indikationsudvidelser kan anbefales som mulig 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.

Om protokollen

Protokollen er grundlaget for Medicinrådets vurdering af et nyt lægemiddel. Den indeholder et eller flere kliniske spørgsmål, som den ansøgende virksomhed skal besvare i den endelige ansøgning, og som Medicinrådet skal basere sin vurdering på.

Lægemidlet vurderes efter Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser – version 2. Se Medicinrådets [metodehåndbog](#) for yderligere information.

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	14. oktober 2019
Ikrafttrædelsesdato	15. oktober 2019
Dokumentnummer	61157
Versionsnummer	1.0

Fremkommer der nye og væsentlige oplysninger i sagen af betydning for protokollens indhold, kan Medicinrådet tage protokollen op til fornyet behandling. Det samme gælder, hvis der er begået væsentlige fejl i forbindelse med sagsbehandlingen vedrørende protokollen. Hvis Medicinrådet foretager ændringer i protokollen, vil ansøgende virksomhed få besked.

© Medicinrådet, 2019. Publikationen kan frit refereres med tydelig kildeangivelse.

Medicinrådet, Dampfærgevej 27-29, 3. th., 2100 København Ø

www.medicinraadet.dk

Sprog: dansk

Format: pdf

Udgivet af Medicinrådet, 15. oktober 2019

Indhold

1	Lægemiddelinformationer	3
2	Forkortelser	4
3	Formål.....	5
4	Baggrund.....	5
4.1	Nuværende behandling	5
4.2	Atezolizumab i kombination med kemoterapi.....	6
5	Kliniske spørgsmål	6
5.1	Klinisk spørgsmål 1	6
5.2	Valg af effektmål	7
6	Litteratursøgning.....	10
7	Databehandling og analyse	10
8	Andre overvejelser	11
9	Referencer	12
10	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet.....	13
11	Versionslog	14

1 Lægemiddelinformationer

Lægemidlets oplysninger	
Handelsnavn	Tecentriq
Generisk navn	Atezolizumab (i kombination med carboplatin og etoposid)
Firma	Roche
ATC-kode	Atezolizumab: L01XC32
Virkningsmekanisme	Atezolizumab: monoklonalt antistof mod PD-L1
Administration/dosis	Intravenøs infusion af atezolizumab 1.200 mg, i kombination med carboplatin <i>area under the curve</i> (AUC) 5 mg/ml/min. hver 3. uge og etoposid 100 mg /m ² , dag 1, 2 og 3 af hver 3-ugers serie. Vedligeholdelse med atezolizumab; 1.200 mg, hver tredje uge
Forventet EMA-indikation	<i>Tecentriq, in combination with carboplatin and etoposide, is indicated for the firstline treatment of adult patients with ES-SCLC</i>

2 Forkortelser

ARR:	Absolut risikoreduktion
AUC:	<i>Area under the curve</i>
CI:	Konfidensinterval
EMA:	<i>European Medicines Agency</i>
EORTC– CTAE:	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
EORTC QLQ-C30:	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-life Questionnaire-Core 30</i>
EPAR:	<i>EMA – public assessment report</i>
GRADE:	System til vurdering af evidens (<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>)
HR:	<i>Hazard ratio</i>
ITT:	<i>Intention-to-treat</i>
MKRF:	Mindste klinisk relevante forskel
NSCLC:	Ikke-småcellet lungekræft (<i>non small-cell lung cancer</i>)
OR:	<i>Odds ratio</i>
ORR:	Objektiv responsrate
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>
PICO:	<i>Population, intervention, comparator, intervention</i>
PS:	<i>Performance status</i>
RECIST:	<i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i>
RR:	Relativ risiko
SCLC:	Småcellet lungekræft (<i>small-cell lung cancer</i>)
TMB:	<i>Tumor mutational burden</i>
VALG:	<i>Veterans Administration Lung Group</i>

3 Formål

Protokollen har til formål at definere de kliniske spørgsmål, der ønskes belyst i vurderingen af atezolizumab i kombination med platinholdig kemoterapi som mulig førstelinje standardbehandling til patienter med småcellet lungekræft i udvidet stadie. I protokollen angives en definition af population(er), komparator(er) og effektmål, der skal præsenteres i den endelige ansøgning, samt de metoder der ønskes anvendt til den komparative analyse. Arbejdet med protokollen er igangsat på baggrund af den foreløbige ansøgning vedrørende atezolizumab modtaget den 12. juli 2019.

Protokollen danner grundlag for den endelige ansøgning for vurdering af atezolizumab i kombination med kemoterapi sammenlignet med dansk standardbehandling. Alle effektmål, der er opgivet i denne protokol, skal besvares med en sammenlignende analyse mellem atezolizumab kombinationsterapi og komparator af både absolutte og relative værdier for de udspecificerede populationer i de angivne måleenheder (se Tabel 1). Litteratursøgning og databehandling udføres som beskrevet i protokollen.

4 Baggrund

I 2017 blev 4.856 danskere diagnosticeret med lungekræft [1], og dermed er lungekræft en af de hyppigst forekommende kræftsygdomme i Danmark [2]. Der findes to overordnede typer lungekræft: småcellet lungekræft (SCLC) og ikke-småcellet lungekræft (NSCLC). 631 (dvs. ca. 13 %) af de patienter, som blev diagnosticeret med lungekræft i Danmark i 2017, havde SCLC [2]. SCLC er en aggressiv sygdom karakteriseret ved hurtig progression og høj sandsynlighed for tidlig metastatisk sygdom.

Stadieinddeling af SCLC kan foretages jævnfør *Tumor, Node, Metastasis* (TNM)-klassifikation for lungekræft, men af behandlingsmæssige årsager bruges en simplere inddeling. Ifølge *Veterans Administration Lung Group* (VALG) klassifikationssystemet inddeles SCLC i: *limited-stage* (på dansk, begrænset sygdom) og *extended-disease* (på dansk, udvidet sygdom). Diagnosen begrænset sygdom benyttes, hvis sygdommen er lokaliseret til et område, der kan indeholdes i et strålefelt. Er sygdommen udbredt, benyttes diagnosen udvidet sygdom. 70 % af patienter med SCLC diagnosticeres med udvidet sygdom, dermed var der i 2017 i Danmark 441 nydiagnosticerede patienter med udvidet sygdom. Patienter med SCLC, udvidet sygdom, har en dårlig prognose og betragtes som uhelbredelige [3]. 50-85 % af patienter med udvidet sygdom opnår respons ved behandling med platinholdig kemoterapi [4], men median overlevelse er kun ca. 9-10 måneder. En metaanalyse viste således, at medianoverlevelsen var 9,6 måneder for patienter behandlet med cisplatin og 9,4 måneder for patienter behandlet med carboplatin [5]. Ca. 35% af patienter er i live efter 12 måneder [5]. Patienterne har ofte svære luftsvejssymptomer, såsom hoste og åndenød, samt brystmerter. Symptomerne skyldes, at patienterne ofte har en stor tumorbyrde, og da småcellede tumorer generelt er centralt placerede, vokser de ind i og komprimerer centrale strukturer i mediastinum.

Den store mængde af mutationer, der ses i mange typer kræftceller, gør dem til mål for angreb fra immunsystemets T-celler. Imidlertid har kræftcellerne mange måder at afværge disse angreb på, blandt andet ved hjælp af et overfladeprotein, der er benævnt Programmed Death-Ligand 1 (PD-L1). Det interagerer med Programmed Death-1 (PD-1), som findes på overfladen af T-lymfocytterne. Interaktionen gør, at T-lymfocytter inaktiveres. PD-L1 udtrykkes i en varierende mængde mellem forskellige tumorer.

4.1 Nuværende behandling

Målet med behandling af patienter med uhelbredelig lungekræft, deriblandt SCLC, udvidet sygdom, er levetidsforlængelse og symptomlindring. I dansk klinisk praksis består medicinsk standardbehandling af

kemoterapi i form af carboplatin og etoposid. Der gives 4-6 serier. Patienterne oplever ofte et hurtigt respons på kemoterapi, hvor reduktion af tumorstørrelse kan lindre symptomerne.

Yngre patienter i god almen tilstand, som responderer på behandling med carboplatin og etoposid, kan modtage profylaktisk helhjernebestråling. Profylaktisk helhjernebestråling mindsker risikoen for at udvikle hjernemetastaser [6].

Ligeledes kan patienter i god almen tilstand, med thorakal restsygdom efter behandling med carboplatin og etoposid modtage konsoliderende strålebehandling [7].

4.2 Atezolizumab i kombination med kemoterapi.

Atezolizumab er et monoklonalt humaniseret antistof mod PD-L1. Tumorceller kan ved binding imellem PD-L1 (på tumorcellen) og PD-1 (på immuncellen) nedregulere immunforsvarets angreb. Specifikke antistoffer, såsom atezolizumab, der blokerer PD-1 eller PD-L1, kan derfor genetablere immunsystemets angreb af tumorceller. Atezolizumab er den første immunterapi, som er godkendt af EMA til SCLC¹. EMA-indikationen gælder alle patienter med udvidet sygdom, uanset PD-L1-status. En mulig korrelation mellem PD-L1-ekspression og effekt af immunterapi hos patienter med SCLC er ikke dokumenteret².

Kombinationsbehandlingen giver mulighed for en potentiel synergistisk (gensidigt forstærkende) effekt mellem atezolizumab og kemoterapi.

Interventionen i ansøgers foreløbige ansøgning er intravenøs infusion af atezolizumab 1.200 mg, i kombination med carboplatin AUC 5 mg/ml/min. og etoposid i.v. 100 mg /m² dag 1, 2 og 3 hver tredje uge. Herefter er vedligeholdelse med atezolizumab 1.200 mg hver tredje uge muligt. Kemoterapiet er sammenligneligt med dansk standardbehandling, hvorfor kemoterapiarmen kan bruges som komparator i studiet. Fagudvalget bemærker dog, at i dansk klinisk praksis er etoposiddosis lidt højere, og desuden kan danske patienter modtage thorakal bestråling som konsolidering eller forebyggelse, i modsætning til i det kliniske studie.

5 Kliniske spørgsmål

5.1 Klinisk spørgsmål 1

Hvad er værdien af atezolizumab i kombination med carboplatin og etoposid sammenlignet med carboplatin og etoposid til patienter med SCLC, udvidet sygdom?

Population

Voksne patienter med SCLC, udvidet sygdom. Patienterne skal være i performance status (PS) 0-1.

Fagudvalget gør opmærksom på, at EMA-indikationen gælder alle patienter uanset PS, hvorimod studiet, som godkendelsen baserer sig på, kun inkluderede patienter i PS 0-1. Dette reflekterer dansk klinisk praksis, hvor patienter i dårlig performance status ikke behandles med immunterapi.

¹ Atezolizumab monoterapi er desuden indikeret til metastatisk blærekræft (urothelial carcinom) og metastatisk uhelbredelig NSCLC. Atezolizumab i kombination med paclitaxel, carboplatin og bevacizumab er indikeret til patienter med metastatisk ikke-planocellulær NSCLC. Atezolizumab i kombination med nabpaclitaxel er indikeret til patienter med fremskreden triplenegativ brystkræft.

² Flere studier har undersøgt, i hvor høj grad tumorer af typen småcellet lungekræft udtrykker PD-L1. I et studie var der ikke udtryk af PD-L1 på kræftcellerne, men i det omgivende væv [14]. I et andet studie blev der ikke skelnet mellem kræftceller og lymfocytter, og her blev der detekteret PD-L1-ekspression i 71,6 % af de undersøgte tumorer [15].

Intervention

Atezolizumab i kombination med carboplatin og etoposid, som beskrevet i afsnit 4.1.

Komparator

Carboplatin og etoposid.

Effektmål

Se Tabel 1.

5.2 Valg af effektmål

Tabel 1 summerer de valgte effektmål, deres vigtighed, den retningsgivende mindste klinisk relevante forskel, en evt. justeret mindste klinisk relevant forskel og effektmålsgruppe. I forbindelse med justeringen af Medicinrådets metodehåndbog, som trådte i kraft pr. 1. januar 2019, vil absolutte effektforskelle fremover blive kategoriseret ud fra konfidensintervaller (tabel 3, side 29 i metodehåndbogen). Det er derfor nødvendigt at foretage en justering af den mindste klinisk relevante forskel. Den *retningsgivende* mindste klinisk relevante forskel er fremkommet på samme måde som under den gamle metode og afspejler den mindste forskel, fagudvalget vurderer er klinisk relevant. Når lægemidlets værdi for det enkelte effektmål skal kategoriseres, vil grænsen for konfidensintervallet blive sammenholdt med den *justerede* mindste klinisk relevante forskel. Den justerede værdi vil være det halve af den retningsgivende værdi i de tilfælde, hvor et konfidensinterval forventes at være tilgængeligt. Rationalet for denne tilgang er at sikre, at alle værdier i konfidensintervallet ligger tættere på den *retningsgivende MKRF* end på 'ingen forskel' (absolut effektforskel på 0). Eller sagt på en anden måde – alle de sandsynlige værdier for effekten er tættere på en klinisk relevant effekt end på 'ingen effekt'.

For alle effektmål ønskes både absolutte og relative værdier, jf. ansøgningsskemaet. Der ønskes både punktestimater og konfidensintervaller (for de absolutte værdier ønskes dog ikke konfidensintervaller, hvor metoderne til beregning af disse ikke er veldefinerede). For de absolutte værdier, hvor der kan beregnes konfidensintervaller efter veldefinerede metoder, vurderes den kliniske relevans (værdi), jf. tabel 3 i Medicinrådets håndbog for vurdering af nye lægemidler. For de relative værdier vurderes den kliniske relevans (værdi), jf. væsentlighedskriterierne beskrevet i Medicinrådets håndbog. De relative effektestimater skal angives i relativ risiko (RR) eller hazard ratio (HR). Hvis studierne resulterer i en odds ratio (OR), skal denne transformeres til relativ risiko, jf. appendiks 2 i Medicinrådets håndbog. Det skal begrundes i ansøgningen, hvis der afviges fra de ønskede effektmål.

Table 1: Oversigt over valgte effektmål. For hvert effektmål er angivet deres vigtighed. For kritiske og vigtige effektmål er desuden angivet den mindste klinisk relevante forskel (retningsgivende og evt. justeret) samt indplacering i de tre effektmålsgrupper ("dødelighed", "livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger" og "ikkealvorlige symptomer og bivirkninger").

Effektmål*	Vigtighed	Effektmålsgruppe	Måleenhed	Retningsgivende mindste klinisk relevante forskel	Justeret mindste klinisk relevante forskel
OS	Kritisk	Dødelighed/ overlevelse	Median overlevelse i måneder	3 måneder	Ikke relevant
			Andel patienter der overlever 12 måneder	5 %-point	2,5 %-point
Uønskede hændelser	Kritisk	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter der oplever grad 3 og 4 uønskede hændelser	5 %-point	2,5 %-point
			Kvalitativ gennemgang	Ikke relevant	Ikke relevant
Symptom byrde	Vigtig	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Median progressionsfri overlevelse (PFS) i måneder	3 måneder	Ikke relevant
			Objektiv responsrate Andel patienter der oplever RECIST defineret respons	5 %-point	2,5 %-point
Livskvalitet EORTC-QLQC30	Vigtig	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Gennemsnitlig ændring over tid i EORTC-QLQC30	10 point	5 point

* For alle effektmål ønskes data med længst mulig opfølgningstid.

Kritiske effektmål

Overlevelse

Da udvidet sygdom SCLC er uhelbredelig, vurderes forbedret samlet overlevelse med mindst mulig toksicitet som afgørende. Derfor vurderer fagudvalget, at OS er et kritisk effektmål. Der findes mange relevante effektmål for overlevelse, heriblandt overlevelseshastighed efter f.eks. 12 måneder, men i denne sammenhæng er median OS vurderet som det mest relevante effektmål.

Den mediane overlevelse for udvidet sygdom SCLC er kun 9-10 måneder [5]. Derfor vurderer Medicinrådet, at 3 måneder er den mindste klinisk relevante forskel for median overlevelse.

Hvis der ikke er data med tilstrækkelig opfølgningstid til at give et sikkert estimat på forskelle i medianer, vil fagudvalget vurdere andelen af patienter, som overlever 12 måneder. Ca. 35 % af patienter med SCLC, som modtager platinbaseret kemoterapi, er i live efter 12 måneder [5]. Fagudvalget vurderer derfor, at en absolut forskel i andel patienter, som overlever 12 måneder, på 5 %-point er klinisk relevant.

Fagudvalget benytter altså på dette effektmål en hierarkisk tilgang.

Uønskede hændelser

Forekomst af uønskede hændelser grad 3-4 er et udtryk for alvorlig toksicitet af lægemidlet [8]. På den baggrund vurderes det, at uønskede hændelser er et kritisk effektmål. Fagudvalget ønsker data på nedenstående måleenheder.

Uønskede hændelser grad 3-4

Fagudvalget finder, at forskellen i andelen af patienter, som i løbet af opfølgningstiden oplever én eller flere uønskede hændelser af grad 3 eller 4, er relevant for vurderingen. Uønskede hændelser af grad 3-4 er defineret i henhold til National Cancer Institute CTCAE version 4.03 [8].

Fagudvalget vurderer, at en forskel på 5 %-point i andelen af patienter, der får uønskede hændelser af grad 3-4, er klinisk relevant.

Kvalitativ gennemgang af uønskede hændelser

Fagudvalget ønsker at foretage en gennemgang af alle uønskede hændelser, der opstår ved behandling med atezolizumab og platinbaseret kemoterapi med henblik på at vurdere hændelsernes type, håndterbarhed og reversibilitet. Der ønskes desuden en liste med alle uønskede hændelser, som fører til behandlingsophør, og deres frekvens i både komparator- og interventionsgruppen. Fagudvalget vil specielt fokusere på de hændelser, som adskiller sig mellem de to grupper.

På dette effektmål benytter fagudvalget ikke en hierarkisk tilgang, men vurderer effektmålet på begge enheder.

Vigtige effektmål

Symptombyrde

Progressionsfri overlevelse (PFS)

Progressionsfri overlevelse (PFS) bliver anvendt til at vurdere, hvor lang tid der går, inden sygdommen udvikler sig. PFS er defineret som tiden fra randomisering til første dokumentation af progression i henhold til Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) v1.1 [9] eller dødsfald.

Fagudvalget vurderer, at det er vigtigt for patienterne ikke at have sygdomsprogression i længst mulig tid. Patienter med sygdomsprogression kan have meget generende symptomer, og da de mulige andenlinjebehandlinger efter progression på førstelinjebehandling med carboplatin og etoposid, ikke er særligt effektive, betragter fagudvalget PFS som et vigtigt effektmål. PFS er i dette tilfælde ikke et surrogat for overlevelse, men er derimod et udtryk for fravær af symptomer og for varighed af respons.

Medicinrådet vurderer, at 3 måneder er den mindste klinisk relevante forskel.

Objektiv responsrate

Objektiv responsrate (ORR) anvendes til belysning af behandlingsrespons. Ved vurdering af ORR kategoriserer man ændringer af tumors størrelse efter påbegyndt behandling, jævnfør standardiserede guidelines (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) version 1.1). 50-85 % af patienter med SCLC, udvidet sygdom, opnår respons ved behandling med carboplatin og etoposid.

Fagudvalget vurderer, at den nuværende standardbehandling giver en høj responsrate, hvilket er vigtigt for patienterne, da dette kan føre til reduktion af symptomer.

Fagudvalget anser en forskel på 5 %-point i andel af patienter, som har respons, som klinisk relevant.

På dette effektmål benytter fagudvalget ikke en hierarkisk tilgang, men vurderer effektmålet på begge enheder.

Livskvalitet

Livskvalitet kan for SCLC-patienter måles med flere forskellige instrumenter. I dette tilfælde vil vurdering af livskvalitet blive baseret på følgende: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30) [10,11].

EORTC QLQ-C30 består af 30 spørgsmål omhandlende funktionsniveau, symptomer samt selvevalueret globalt helbred og livskvalitet. Data fra hvert domæne konverteres til en scoringsskala fra 0-100 [10]. Fagudvalget vil i deres vurdering tage udgangspunkt i resultater for global livskvalitet. Den mindste klinisk relevante forskel baserer sig på en lille ændring, defineret som 5-10 point på den globale skala [12]. En moderat ændring er 10-20 point, og en stor ændring er > 20 point. Fagudvalget har defineret den mindste klinisk relevante forskel som ≥ 10 point, da dette vil overstige mindstegrænsen for en lille ændring.

Ansøger har informeret om, at livskvalitetsdata er præsenteret ved ESMO-konferencen 2018. Jf. Medicinrådets metoder vedr. nye lægemidler kan conferenceabstracts ikke medtages i vurderingen. Vurdering af livskvalitetsdata vil derfor kun indgå i vurderingen, hvis disse data er tilgængelige i EMAs EPAR.

6 Litteratursøgning

Vurderingen af klinisk værdi baseres som udgangspunkt på data fra peer-reviewed publicerede fuldttekstartikler og data fra EMAs EPAR – public assessment report(s). Data skal derudover stemme overens med protokollens beskrivelser.

Sekretariatet har på baggrund af den foreløbige ansøgning undersøgt, om der findes et eller flere peer-reviewed publicerede fuldttekstartikler, hvor atezolizumab i kombination med kemoterapi (carboplatin og etoposid) er sammenlignet direkte med kemoterapi (carboplatin og etoposid).

Sekretariatet fandt følgende artikel, som er relevant, og som kan anvendes til direkte sammenligning af samtlige definerede effektmål:

- Horn *et al.*, NEJM 2018: First-line atezolizumab plus chemotherapy in extensive-stage small-cell lung cancer [13]

Virksomheden skal derfor ikke søge efter yderligere studier. Dog skal EMAs European public assessment reports (EPAR) konsulteres for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er).

7 Databehandling og analyse

De inkluderede studier og baselinekarakteristikken af studiepopulationerne beskrives i Medicinrådets ansøgningsskema. Det skal angives, hvilke studier der benyttes til at besvare hvilke kliniske spørgsmål.

Al relevant data skal som udgangspunkt ekstraheres ved brug af Medicinrådets ansøgningsskema. Der skal udføres en komparativ analyse for hvert enkelt effektmål på baggrund af relevant data fra inkluderede studier. For hvert effektmål og studie angives analysepopulation (f.eks. intention to treat (ITT), per-protocol) samt metode. Resultater for ITT-populationen skal angives, hvis muligt, hvis komparative analyser ikke i

udgangspunktet er baseret på denne population. Alle ekstraherede data skal krydstjekkes med de resultater, der beskrives i EPAR'en. Findes uoverensstemmelser, gives en mulig grund herfor.

Hvis ekstraherede data afviger fra de forhåndsdefinerede PICO-beskrivelser, specielt i forhold til præspecificeret population og effektmål, begrundes dette.

Hvis data for et effektmål ikke er tilgængelig for alle deltagere i et studie, vil der ikke blive gjort forsøg på at erstatte manglende data med en meningsfuld værdi. Det vil sige, at alle analyser udelukkende baseres på tilgængelige data på individniveau.

For effektmål (ORR, uønskede hændelser, behandlingsstop pga. bivirkninger og ikkealvorlige bivirkninger), hvor det er naturligt at beregne både absolut og relativ forskel, vil den relative forskel være basis for statistiske analyser. Den absolutte forskel vil derefter blive beregnet, baseret på den estimerede relative forskel for et antaget niveau på hændelsesraten i komparatorgruppen. Det antagne niveau vil afspejle det forventede niveau i Danmark ved behandling med komparator (hvis relativ risiko (RR) = 0,5 og antaget andel med hændelse i komparatorgruppen er 30 %, da er den absolutte risikoreduktion (ARR) = $30 - 30 \times 0,5 = 15$ %-point).

Valget af syntesemethode (metaanalyse eller narrativ beskrivelse) begrundes, og specifikke analysevalg truffet i forhold til metoden skal fremgå tydeligt.

8 Andre overvejelser

Fagudvalget gør opmærksom på, at der i dansk klinisk praksis tillades konsoliderende og forebyggende strålebehandling.

9 Referencer

1. Dansk Lunge Cancer Gruppe. Dansk Lunge Cancer Register årsrapport. 2017. s. 1–150.
2. Engholm G, Ferlay J, Christensen N, Hansen HL, Hertzum-Larsen R, Johannesen TB, Kejs AMT, Khan S, Ólafsdóttir E, Petersen T, Schmidt LKH, Virtanen A SH. NORDCAN: Cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Survival in the Nordic Countries, Version 8.0. Association of the Nordic Cancer Registries. Danish Cancer Society.
3. Faglig G, Retningslinjer K, Planlagt R, Adjuverende I. Kliniske retningslinjer DOLG. 2019;2018(december 2018).
4. Pelayo Alvarez M, Westeel V, Cortés-Jofré M, Bonfill Cosp X. Chemotherapy versus best supportive care for extensive small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2013(11).
5. Rossi A, Di Maio M, Chiodini P, Rudd RM, Okamoto H, Skarlos DV, et al. Carboplatin- or cisplatin-based chemotherapy in first-line treatment of small-cell lung cancer: The COCIS meta-analysis of individual patient data. *J Clin Oncol.* 2012;30(14):1692–8.
6. Putora PM, Glatzer M, Belderbos J, Besse B, Blackhall F, Califano R, et al. Prophylactic cranial irradiation in stage IV small cell lung cancer: Selection of patients amongst European IASLC and ESTRO experts. *Radiother Oncol.* 2019;133:163–6.
7. Putora PM, Glatzer M, De Ruyscher D, Faivre-Finn C, Belderbos J, Besse B, et al. Consolidative thoracic radiotherapy in stage IV small cell lung cancer: Selection of patients amongst European IASLC and ESTRO experts. *Radiother Oncol.* 2019;135:74–7.
8. U.S. Department of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for Advers Events v4.0 (CTCAE). National Cancer Institute Cancer Therapy Evaluation Program; 2010. s. 1–194.
9. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* 2009;45(2):228–47.
10. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst.* 1993;85(5):365–76.
11. Polanski J, Jankowska-Polanska B, Rosinczuk J, Chabowski M, Szymanska-Chabowska A. Quality of life of patients with lung cancer. *Onco Targets Ther.* 2016;9:1023–8.
12. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol.* 1998;16(1):139–44.
13. Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, Havel L, Krzakowski M, Hochmair MJ, et al. First-line atezolizumab plus chemotherapy in extensive-stage small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(23):2220–9.
14. Schultheis AM, Scheel AH, Ozretić L, George J, Thomas RK, Hagemann T, et al. PD-L1 expression in small cell neuroendocrine carcinomas. *Eur J Cancer.* 2015;51(3):421–6.
15. Ishii H, Azuma K, Kawahara A, Yamada K, Imamura Y, Tokito T, et al. Significance of programmed cell death-ligand 1 expression and its association with survival in patients with small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2015;10(3):426–30.

10 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende lungekræft

Formand	Indstillet af
Christa Haugaard Nyhus Overlæge	Lægevidenskabelige Selskaber
Medlemmer	Udpeget af
<i>Kan ikke opfylde Medicinrådets habilitetskrav</i>	Region Nordjylland
Halla Skuladottir Overlæge, dr.med.	Region Midtjylland
Stefan Starup Jeppesen Overlæge, ph.d.	Region Syddanmark
Jeanette Haar Ehlers Overlæge	Region Sjælland
Lotte Engell-Nørregård Afdelingslæge, ph.d.	Region Hovedstaden
Henrik Hager Overlæge	Inviteret af formanden
Nille Behrendt Overlæge	Dansk Patologiselskab
Peder Fabricius Ledende overlæge	Dansk Selskab for Lungemedicin
Nina Hannover Bjarnason Overlæge, dr.med.	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Annie Lorenzen Klinisk farmaceut	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
<i>Ønsker ikke at udpege yderligere medlemmer</i>	Dansk Onkologisk Lungecancer Gruppe
<i>Ønsker ikke at udpege yderligere medlemmer</i>	Dansk Lunge Cancer Gruppe
Finn Klausen Patient	Danske Patienter
Lisbeth Søbæk Hansen Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. th. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 medicinraadet@medicinraadet.dk
Sekretariatets arbejdsgruppe: Jane Skov (projekt- og metodeansvarlig) Vibe Charlotte Nylander (projektdeltager) Charlotte Wulff Johansen (fagudvalgs koordinator) Bettina Christensen (informationsspecialist) Tenna Bekker (teamleder)

11 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	14. oktober 2019	Godkendt af Medicinrådet.