

Baggrund for Medicinrådets anbefaling af atezolizumab som mulig standardbehandling til ikke-småcellet lungekræft

Handelsnavn	Atezolizumab
Generisk navn	Tecentriq
Firma	Roche
ATC-kode	L01XC
Virkningsmekanisme	PD-L1-antagonist
Administration/dosis	1200 mg fast dosering som intravenøs infusion hver 3. uge
EMA-indikation	Tecentriq er som enkeltstofbehandling indiceret til behandling af voksne patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk ikke-småcellet lungekræft efter forudgående kemoterapi. Patienter med EGFR-aktiverende mutationer eller ALK-positive tumormutationer skal have fået targeteret behandling, før de får Tecentriq
Godkendelsesdato	14. november 2018
Offentliggørelsesdato	14. november 2018
Dokumentnummer	27248
Versionsnummer	2.0
Fagudvalgets sammensætning og sekretariatets arbejdsgruppe	Se punkt 7

Om Medicinrådet:

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

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

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

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

Indhold

1	Medicinrådets anbefaling.....	4
2	Introduktion.....	4
2.1	Om indikationen.....	4
2.2	Sagsbehandlingstid og proces for Medicinrådets vurdering.....	5
3	Medicinrådets vurdering af samlet klinisk merværdi.....	5
4	Høring.....	5
5	Resumé af økonomisk beslutningsgrundlag.....	5
6	Overvejelser omkring alvorlighed/forsigtighed.....	6
7	Sammensætning af fagudvalg.....	7
8	Bilag.....	8

1 Medicinrådets anbefaling

Medicinrådet **anbefaler** atezolizumab som mulig standardbehandling til følgende grupper af patienter med ikke-småcellet lungekræft (NSCLC):

- patienter med NSCLC stadie IIIB-IV med PD-L1 < 1 % med planocellulær histologi og sygdomsprogression under eller efter platinbaseret kemoterapi.
- patienter med NSCLC stadie IIIB-IV med PD-L1 \geq 1 % uanset histologi med sygdomsprogression under eller efter platinbaseret kemoterapi.

Patienter, som er ALK- eller EGFR-positive, skal have modtaget targeteret behandling, før de behandles med atezolizumab.

Medicinrådet finder, at der er et rimeligt forhold mellem den kliniske merværdi for ovennævnte patienter og omkostningerne ved behandling med atezolizumab.

Medicinrådet **anbefaler ikke** atezolizumab som mulig standardbehandling til patienter med NSCLC stadie IIIB-IV med PD-L1 < 1 % med ikke-planocellulær histologi og sygdomsprogression under eller efter platinbaseret kemoterapi.

Medicinrådet finder, at der ikke er et rimeligt forhold mellem den kliniske merværdi for ovennævnte patientgruppe og omkostningerne ved behandling med atezolizumab.

De kliniske spørgsmål, som ligger til grund for anbefalingen, er som følger:

Hvilken klinisk merværdi tilbyder atezolizumab til patienter med NSCLC stadie IIIB-IV med PD-L1 < 1 % med planocellulær histologi og sygdomsprogression under eller efter platinbaseret kemoterapi sammenlignet med nivolumab?

Hvilken klinisk merværdi tilbyder atezolizumab til patienter med NSCLC stadie IIIB-IV med PD-L1 < 1 % med ikke-planocellulær histologi og sygdomsprogression under eller efter platinbaseret kemoterapi sammenlignet med docetaxel?

Hvilken klinisk merværdi tilbyder atezolizumab til patienter med NSCLC stadie IIIB-IV med PD-L1 \geq 1 % med sygdomsprogression under eller efter platinbaseret kemoterapi sammenlignet med pembrolizumab?

2 Introduktion

2.1 Om indikationen

Omtrent 4.200 danskere diagnosticeres årligt med lungekræft, heraf har 85 % ikke-småcellet lungekræft (NSCLC). En stor del af patienterne har lokal fremskreden eller metastatisk sygdom (stadium IIIB – stadium IV) på diagnositidspunktet. For disse patienter er behandlingsmålet symptomlindring og livsforlængelse.

Yderligere baggrundsinformation findes i ”Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi af atezolizumab til NSCLC”, bilag 4.

2.2 Sagsbehandlingstid og proces for Medicinrådets vurdering

Medicinrådet modtog den endelige ansøgning fra Roche den 31. januar 2018. Vurderingen har været på udvidet fagligt clockstop mellem 15. marts 2018 og 28. juni 2018.

Clockstoppet blev igangsat for at gennemarbejde komplekse sundhedsfaglige problemstillinger vedrørende datagrundlaget for sammenligninger.

Medicinrådet har gennemført den første vurdering af atezolizumab på 13 uger fra modtagelse af den endelige ansøgning, når perioden med udvidet fagligt clockstop fratrækkes.

Rådet besluttede den 24. september 2018 at genvurdere anbefalingen på eget initiativ, da der efter anbefalingen blev gjort opmærksom på karakteren og alvorligheden af de bivirkninger, der optræder ved behandling med docetaxel. Medicinrådet har således gennemført vurderingen på i alt 20 uger og 3 dage.

3 Medicinrådets vurdering af samlet klinisk merværdi

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

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

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

4 Høring

Roche har den 28. juni 2018 indgivet et høringssvar, som ikke opponerer mod kategoriseringen af den kliniske merværdi.

Høringssvaret er vedlagt som bilag 3.

5 Resumé af økonomisk beslutningsgrundlag

Omkostningerne ved at behandle med atezolizumab over den mediane behandlingstid for hvert lægemiddel (mellem 3 og 7 måneder) er højere end omkostningerne ved behandling med nivolumab (ca. 34.000 kr.), docetaxel (ca. 323.000 kr.), og pembrolizumab (ca. 43.000 kr.). Disse estimater er baseret på AIP. Amgros vurderer, at anbefaling af atezolizumab som mulig standardbehandling vil have samlede budgetkonsekvenser på ca. 1,47 mio. kr. i år 1 sammenlignet med nivolumab, ca. 43,29 mio. sammenlignet med docetaxel og ca. 6,52 mio. sammenlignet med pembrolizumab (baseret på AIP).

Sammenligner man aftalepriser, er behandlingsomkostningerne for atezolizumab på ca. samme niveau som for nivolumab og pembrolizumab, mens de er højere end for docetaxel.

Analysens resultater påvirkes især af lægemidlernes pris.

Amgros' sundhedsøkonomiske analyse (baseret på AIP) er vedlagt som bilag 1 og Amgros' beslutningsgrundlag som bilag 2. De er baseret på den sundhedsøkonomiske analyse indsendt af ansøger.

6 Overvejelser omkring alvorlighed/forsigtighed

Medicnrådet har ikke fundet anledning til at inddrage forhold vedrørende alvorlighed eller forsigtighed i anbefalingen.

7 Sammensætning af fagudvalg

Medicinrådets fagudvalg vedrørende ikke-småcellet lungekræft (NSCLC)

Formand	Indstillet af
Christa Haugaard Nyhus Overlæge	Lægevidenskabelige selskaber (LVS)
Medlemmer	Udpeget af
Oluf Dimitri Røe Overlæge	Region Nordjylland
Hanne Linnet Ledende overlæge	Region Midtjylland
Stefan Starup Jeppesen Afdelingslæge	Region Syddanmark
Jeanette Haar Ehlers Overlæge	Region Sjælland
Lotte Engell-Nørregaard Afdelingslæge, ph.d.	Region Hovedstaden
Nina Hannover Bjarnason Overlæge, dr.med.	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Michael Green Lauridsen Farmaceut	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Nina Voldby Overlæge	Dansk Selskab for Lungemedicin (DSL)
Nille Behrendt Overlæge	Dansk Patologiselskab (DPAS)
Lisbeth Søbæk Hansen Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter
Henrik Hager Overlæge, klinisk lektor, ph.d.	Inviteret af formanden

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 medicinraadet@medicinraadet.dk
<i>Sekretariatets arbejdsgruppe:</i> Jane Skov (projekt- og metodeansvarlig) Jette Østergaard Rathe (sundhedsvidenskabelig konsulent) Charlotte Wulff Johansen (koordinator) Anette Pultera Nielsen (koordinator) Bettina Fabricius Christensen (informationsspecialist) Jan Odgaard-Jensen (statistiker) Tenna Bekker (teamleder)

8 Bilag

Bilagsliste:

- 1) Amgros' sundhedsøkonomiske analyse
- 2) Amgros' beslutningsgrundlag
- 3) Høringssvar fra ansøger
- 4) Vurdering af den kliniske merværdi af atezolizumab til ikke-småcellet lungekræft
- 5) Ansøgers endelige ansøgning
- 6) Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af atezolizumab til ikke-småcellet lungekræft

TECENTRIQ (ATEZOLIZUMAB)

BEHANDLING AF IKKE-SMÅCELLET LUNGEKRÆFT (NSCLC)

Opsummering

Baggrund

Tecentriq er som enkeltstofbehandling indiceret til behandling af voksne patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk ikke-småcellet lungekræft efter forudgående kemoterapi. Patienter med EGFR aktiverende mutationer eller ALK-positive tumormutationer skal også have fået targeteret behandling før de får Tecentriq. Amgros' vurdering tager udgangspunkt i dokumentationen indsendt af Roche A/S.

Analyse

I analysen estimeres de inkrementelle omkostninger forbundet med behandling med Tecentriq til tre populationer:

- P1: Patienter med NSCLC stadie IIIB – IV med PD-L1 < 1% med planocellulær histologi og sygdomsprogression under eller efter platinbaseret kemoterapi
- P2: Patienter med NSCLC stadie IIIB – IV med PD-L1 < 1% med ikke-planocellulær histologi og sygdomsprogression under eller efter platinbaseret kemoterapi
- P3: Patienter med NSCLC stadie IIIB – IV med PD-L1 \geq 1 % og sygdomsprogression under eller efter platinbaseret kemoterapi

Inkrementelle omkostninger og budgetkonsekvenser

Amgros har vurderet de gennemsnitlige meromkostninger per patient ved brug af Tecentriq sammenlignet med hhv. Opdivo (P1), docetaxel (P2) og Keytruda (P3) over en tidshorizont på 12 måneder. Meromkostningerne er angivet i AIP.

I analysen Amgros mener er mest sandsynlig, er meromkostningerne for Tecentriq sammenlignet med Opdivo 33.700 kr. per patient.

I analysen Amgros mener er mest sandsynlig, er meromkostningerne for Tecentriq sammenlignet med docetaxel 322.000 kr. per patient.

I analysen Amgros mener er mest sandsynlig, er meromkostningerne for Tecentriq sammenlignet med Keytruda 42.900 kr. per patient.

Amgros vurderer at budgetkonsekvenserne for regionerne per år ved anbefaling af Tecentriq som standardbehandling for P1 vil være ca. 1,47 millioner kr. i år 1 sammenlignet med Opdivo, for P2 ca. 43,29 millioner kr. sammenlignet med docetaxel og for P3 ca. 6,52 millioner kr. sammenlignet med Keytruda.

Konklusion

Overordnet kan det konkluderes, at behandling med Tecentriq er forbundet med meromkostninger sammenlignet med behandling med Opdivo og Keytruda, baseret på AIP-priser. Sammenlignet med docetaxel er behandling med Tecentriq forbundet med betydelige meromkostninger. Meromkostningerne drives næsten udelukkende af lægemiddelomkostningerne til Tecentriq og behandlingens længden.

Amgros har indgået en aftale med leverandøren om en rabat på atezolizumab (Tecentriq), som påvirker resultaterne i høj grad.

Liste over forkortelser

AIP	Apotekernes indkøbspris
SAIP	Sygehusapotekernes indkøbspris
RADS	Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin
NSCLC	Non-small cell lung cancer/ ikke-småcellet lungecancer
PD-1	Programmed cell death protein 1
PD-L1	Programmed cell death-ligand 1
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
ALK	Anaplastisk lymfom kinase
IgG1	Immunglobulin G1
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European public assessment report

INDHOLD

Liste over forkortelser	3
-------------------------	---

1 Baggrund	7
1.1 Problemstilling	7
1.2 Patientpopulation	7
1.3 Behandling af ikke-småcellet lungekræft	7
1.3.1 Behandling med Tecentriq	7
1.4 Medicinrådets kliniske spørgsmål	8
1.3.2 Komparatorer	8
1.5 Tidshorisont	8

2 Vurdering af indsendt økonomisk analyse	9
2.1 Model, metode og forudsætninger	9
2.1.1 Modelbeskrivelse	9
2.1.2 Analyseperspektiv	10
2.1.3 Omkostninger	10
2.2 Følsomhedsanalyser	12

3 Resultater	14
3.1 Ansøgers hovedanalyse	14
3.2 Amgros' hovedanalyse	14
3.2.1 Antagelser i Amgros hovedanalyse	14
3.2.2 Amgros' følsomhedsanalyser	15

4 Budgetkonsekvenser	17
4.1 Ansøgers estimater	17
4.1.1 Patientpopulation og markedsandel	17
4.1.2 Følsomhedsanalyser	18
4.1.2 Ansøgers estimat af budgetkonsekvenser	18
4.2 Amgros' estimater	18
4.2.2 Amgros' estimat af budgetkonsekvenser	18

5 Diskussion	21
---------------------	-----------

Referencer	22
-------------------	-----------

LOG

Ansøgning	
Lægemiddelfirma:	Roche A/S
Handelsnavn:	Tecentriq
Generisk navn:	Atezolizumab
Indikation:	Tecentriq er som enkeltstofbehandling indiceret til behandling af voksne patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk ikke-småcellet lungekræft efter forudgående kemoterapi. Patienter med EGFR aktiverende mutationer eller ALK-positive tumormutationer skal også have fået targeteret behandling før end de får Tecentriq.
ATC-kode:	L01XC32

Proces	
Første ansøgning modtaget hos Amgros:	10-01-2018
Endelig ansøgning modtaget hos Amgros:	10-01-2018
Endelig rapport færdig:	28-05-2018
Sagsbehandlingstid fra endelig ansøgning:	138 dage
Arbejdsgruppe:	Andreas Pagh Rasmussen Asger Lindvig Asbjørn Lydert Hansen

Priser
<p>Alle lægemiddelpriser i denne afrapportering er på AIP-niveau. Amgros har ofte aftaler om rabatter på de analyserede lægemidler. Derfor vil analyser på AIP-niveau ikke altid afspejle regionernes faktiske omkostninger til anskaffelse af lægemidlerne. Da rabatterne varierer betragteligt på tværs af lægemidler vil prisforskellene i afrapporteringen, ikke altid afspejle de faktiske prisforskelle.</p> <p>Anbefalingerne i Amgros' beslutningsgrundlag, som sendes sammen med denne afrapportering, bygger på regionernes faktiske anskaffelsespriser (SAIP).</p>

1 BAGGRUND

Tecentriq er som enkeltstofbehandling indiceret til behandling af voksne patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk ikke-småcellet lungekræft efter forudgående kemoterapi. Patienter med EGFR aktiverende mutationer eller ALK-positive tumormutationer skal også have fået targeteret behandling før de får Tecentriq. Roche A/S (herefter omtalt som ansøger) er markedsføringstilladelsesindehaver af Tecentriq og har den 31.01.2018 indsendt en ansøgning til Medicinrådet om anbefaling af Tecentriq som standardbehandling på danske sygehuse til behandling af voksne patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk ikke-småcellet lungekræft efter forudgående kemoterapi. Som et led i denne ansøgning vurderer Amgros, på vegne af Medicinrådet, de økonomiske analyser ansøger har sendt som en del af den samlede ansøgning til Medicinrådet. Denne rapport er Amgros' vurdering af de fremsendte økonomiske analyser (herefter omtalt som analysen).

1.1 Problemstilling

Formålet med analysen er at estimere de inkrementelle omkostninger forbundet med behandling af voksne patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk ikke-småcellet lungekræft efter forudgående kemoterapi i form af de gennemsnitlige inkrementelle omkostninger pr. patient og de samlede budgetkonsekvenser for regionerne ved anbefaling af Tecentriq som standardbehandling. I analyserne sammenlignes behandling med Tecentriq med behandling med Opdivo (nivolumab), docetaxel og Keytruda (pembrolizumab).

1.2 Patientpopulation

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

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

1.3 Behandling af ikke-småcellet lungekræft

Nuværende behandling består af platin-baseret kemoterapi eller immunterapi i 1. linje (her har pembrolizumab EMA indikationen til førstelinjebehandling af patienter med PD-L1 ekspresion over 50 %). Der benyttes forskellige regimer af kemoterapi.

Pembrolizumab er godkendt som førstelinjebehandling af patienter med metastatisk NSCLC med PD-L1 ekspresion over 50 % og andenlinjebehandling (efter kemoterapi) af patienter med PD-L1 ekspresion over 1 %. Patienter, der har EGFR eller ALK positiv tumormutation, skal have modtaget targeteret behandling [6,7]. Nivolumab er godkendt af EMA til patienter med NSCLC uafhængig af PD-L1 niveau, der har haft mindst ét kemoterapiforløb [8]. I Danmark kan nivolumab anvendes i andenlinjebehandling ved planocellulært karcinom uanset PD-L1 niveau og ved ikke-planocellulært karcinom ved PD-L1 ekspresion over 1% [4,9]. Pembrolizumab foretrækkes i dansk klinisk praksis, da det gives hver 3. i stedet for hver 2. uge og gives således til alle patienter med PD-L1 ekspresion ≥ 1 %.

1.3.1 Behandling med Tecentriq

Indikation

Tecentriq er indiceret til behandling af voksne patienter med lokalt fremskredent eller metastatisk ikke-småcellet lungekræft (NSCLC) efter forudgående platinbaseret kemoterapi eller hos patienter, hvor platinbaseret kemoterapi ikke er egnet. Patienter med EGFR aktiverende mutationer eller ALK-positive tumormutationer skal have fået targeteret behandling, før de får atezolizumab(2).

Virkningsmekanisme

Programmeret celledød-ligand 1 (PD-L1) kan være udtrykt på tumorceller (TC) og kan bidrage til hæmningen af antitumor-immunrespons. Binding af PD-L1 til PD-1 receptorer på T-celler hæmmer cytotoksisk T-celleaktivitet, T-celleproliferation og cytokinproduktion.

Atezolizumab er et Fc-designet, humaniseret immunoglobulin G1 (IgG1) monoklonalt antistof, der direkte binder sig til PD-L1 og blokerer PD-1 receptorer, hvilket frigør PD-L1/PD-1-medieret hæmning af immunrespons(3).

Dosering

Tecentriq gives som fast dosis, 1200 mg intravenøs infusion hver tredje uge.

Varigheden af behandlingen, anbefales af EMA i produktresuméet, at fortsætte indtil der ikke længere er klinisk gavn af behandling eller indtil der opstår toksicitet, der ikke kan behandles(2).

1.4 Medicinrådets kliniske spørgsmål

Medicinrådet har vurderet den kliniske merværdi af behandling med Tecentriq til voksne patienter med lokalt fremskredent eller metastatisk ikke-småcellet lungekræft (NSCLC) efter forudgående platinbaseret kemoterapi eller hos patienter, hvor platinbaseret kemoterapi ikke er egnet sammenlignet med Opdivo i patienter med PD-L1 < 1% med planocellulær histologi, docetaxel i patienter med PD-L1 < 1% med ikke-planocellulær histologi og Keytruda (pembrolizumab) i patienter med PD-L1 ≥ 1 % uafhængigt af histologi.

Medicinrådets kliniske spørgsmål:

- **P1:** Hvad er den kliniske merværdi af atezolizumab til patienter med NSCLC stadie IIIB – IV med PD-L1 < 1% med planocellulær histologi og sygdomsprogression under eller efter platinbaseret kemoterapi?
- **P2:** Hvad er den kliniske merværdi af atezolizumab til patienter med NSCLC stadie IIIB – IV med PD-L1 < 1% med ikke-planocellulær histologi og sygdomsprogression under eller efter platinbaseret kemoterapi?
- **P3:** Hvad er den kliniske merværdi af atezolizumab til patienter med NSCLC stadie IIIB – IV med PD-L1 ≥ 1 % og sygdomsprogression under eller efter platinbaseret kemoterapi?

1.3.2 Komparatorer

Medicinrådet har for defineret hhv. Opdivo (nivolumab), docetaxel og Keytruda (pembrolizumab) som komparatorer for P1-3:

Tabel 1: Definerede populationer og komparatorer

Population	Komparator	Dosering
P1: Patienter med NSCLC stadie IIIB – IV med PD-L1 < 1% med planocellulær histologi og sygdomsprogression under eller efter platinbaseret kemoterapi	Opdivo (nivolumab)	3 mg/kg i.v. over 60 minutter hver 2. uge
P2: Patienter med NSCLC stadie IIIB – IV med PD-L1 < 1% med ikke-planocellulær histologi og sygdomsprogression under eller efter platinbaseret kemoterapi	Docetaxel	75 mg/m ² i.v. over 30-60 minutter hver 3. uge
P3: Patienter med NSCLC stadie IIIB – IV med PD-L1 ≥ 1 % og sygdomsprogression under eller efter platinbaseret kemoterapi	Keytruda (pembrolizumab)	2 mg/kg i.v. over 30 minutter hver 3. uge

1.5 Tidshorisont

Medicinrådet vurderer den kliniske merværdi over en tidshorisont på minimum 2 år.

2 VURDERING AF INDSENDT ØKONOMISK ANALYSE

I analysen af gennemsnitlige behandlingsomkostninger per patient sammenlignes behandling med Tecentriq med behandling med hhv. Opdivo, docetaxel og Keytruda for P1-3

Den sundhedsøkonomiske analyse er baseret på en model, som præsenteres herunder. Amgros havde flere indvendinger mod den initiale model, som ansøger indsendte. Dette er den anden model, som ansøger har indsendt til Amgros i forbindelse med vurderingen. Det er kun den senest indsendte model, som præsenteres herunder.

2.1 Model, metode og forudsætninger

2.1.1 Modelbeskrivelse

Ansøger har indsendt en omkostningsmodel for behandling af patienter i de nævnte populationer (P1-3).

Modellen har en cykluslængde på 12 måneder. I modellen antages patienterne at have ens behandlingsforløb før og efter aktiv behandling. Patienterne forventes at overgå til et palliativt forløb uanset valg af aktiv behandling, hvorfor det palliative forløb betragtes som en forskydning og ikke inkluderes i analysen.

I modellen antager ansøger at den gennemsnitlige behandlingslængde for Tecentriq tilsvare den median behandlingslængde fra OAK studiet(4). For komparatorerne antager ansøger at den gennemsnitlige behandlingslængde tilsvare tid til median PFS fra OAK(4), CheckMate-017(5) og Keynote-010(6). Efter den pågældende behandlingslængde træder patienterne ud af modellen. Alle omkostninger er derfor begrænset til varigheden af behandlingen, herunder omkostninger forbundet med administration, bivirkninger, patienttid og lægemidler. Modellen antager at alle patienter ophører behandling indenfor 12 måneder, og derved træder ud af modellen.

Amgros' vurdering

Den anvendte model er meget simpel, men modeltilgangen gør det vanskeligt at ændre centrale inputdata, herunder behandlingslængde.

Modellen estimerer det gennemsnitlige ressourcetræk med udgangspunkt i behandlingsvarigheden, som ansøger har estimeret på baggrund af median behandlingsvarighed for Tecentriq og median PFS for komparatorer fra de respektive studier.

Amgros vurderer, at der er en stor usikkerhed forbundet med de anvendte medianestimer, da median behandlingslængde og median PFS ikke er retvisende for den gennemsnitlige behandlingslængde. Ansøgers ansøgning og model behandler ikke usikkerheden omkring de anvendte estimater. Gennemsnitlig behandlingsvarighed for Tecentriq behandling af NSCLC patienter fra EMAs EPAR for Tecentriq(2) viser en betydelig længere behandlingsvarighed end den anvendte median behandlingsvarighed (6,32 måneder vs. 2,77 måneder), hvilket medfører en underestimering af meromkostningerne forbundet med behandlingerne. Samme tendens er ligeledes gældende for alle komparatorer.

Ansøger har antaget at det palliative forløb efter progression på aktiv behandling er ens for både Tecentriq og komparatorer, og må derfor betragtes som en forskydning af omkostninger og inkluderes ikke i analysen.

Amgros vurderer, at tilgangen er rimelig, men at der er usikkerhed forbundet ved eksklusion af palliativ behandling efter progression, da Tecentriq er forbundet med længere overlevelse efter progression end Docetaxel, og derved øgede omkostninger til palliativ behandling. Dog, har de øgede omkostninger formentlig begrænset betydning for resultaterne af analyserne.

Amgros vurderer, at modeltilgangen ikke er hensigtsmæssig til at estimere de økonomiske konsekvenser i en dansk kontekst. Amgros mener dog, at et plausibelt estimat for omkostningerne kan opnås ved at ændre væsentlige antagelser omkring behandlingslængde. Modelstrukturen i ansøgers model er dog ikke fleksibel nok til at Amgros kan justere de centrale antagelser, hvorfor Amgros udarbejder en mere fleksibel model som kan inkorporere ændringer i de centrale inputs.

2.1.2 Analyseperspektiv

Analysen anvender et begrænset samfundsperspektiv inkl. lægemiddelomkostninger, hospitalsomkostninger, tværsektorielle omkostninger og patientomkostninger (ekskl. produktionstab). Tidshorisonten i analysen er 12 måneder for alle populationerne.

Amgros' vurdering

Det valgte perspektiv stemmer overens med de fastsatte retningslinjer, jf. Amgros Metodevejledning om, hvad der må inkluderes i en økonomisk analyse. Tidshorisonten stemmer ligeledes overens med tidshorisonten for Medicinrådets vurdering af den kliniske merværdi jf. protokollen (7).

Amgros godtager analysens perspektiv og tidshorisont.

2.1.3 Omkostninger

Det følgende afsnit om omkostninger redegør for hvordan og hvilke omkostninger ansøger har inkluderet i analysen.

Patientforløbene forud og efter behandling antages at være ens for alle behandlinger. Der er således ingen forskel i udredning, diagnostik, behandlingsmåde eller opfølgning før behandling. Ansøger har derfor ikke inkluderet omkostninger forbundet med disse faktorer.

Ansøger har ikke inkluderet omkostninger forbundet med bivirkninger for P1 og P3 baseret på en metaanalyse af bivirkninger for Tecentriq, Opdivo og Keytruda som konkluderer at frekvensen af bivirkninger er ens ved behandling med de tre lægemidler (8). For P2 har ansøger heller ikke inkluderet omkostninger forbundet med behandling med docetaxel da ansøger vurderer at eksklusion af omkostningerne forbundet med bivirkninger er en konservativ tilgang, da bivirkningsfrekvensen for Tecentriq er lavere end for docetaxel.

Ansøger har inkluderet omkostninger forbundet med forskelle i administrationsfrekvens, skanninger, kontroller og patienttid.

Lægemiddelomkostninger

Ansøger har anvendt AIP for alle inkluderede lægemidler.

Tabellen nedenfor illustrerer de lægemiddelomkostninger, som anvendes i analysen.

Tabel 2: Anvendte Lægemiddelpris, AIP

Navn	Styrke	Pakning	Pris	Kilde
Tecentriq	1200 mg	1 stk.	34.460,51	Medicinpriser.dk*
Opdivo	100 mg	1 stk.	10.45,34	Medicinpriser.dk*
Docetaxel	160 mg/8 ml	8 ml	440,00	Medicinpriser.dk*
Dexamethason**	4 mg	100 stk.	1.209,00	Medicinpriser.dk*
Keytruda	25 mg/ml	4 ml	24.936,60	Medicinpriser.dk*

* Tilgået 21-05-2018.

**Dexamethason indgives inden docetaxel behandling

I ansøgers analyse er svind ikke inkluderet.

Dosering

Ansøger anvender i modellen dosis som beskrevet i respektive produktresumeer.

Tabel 3: Dosering

Lægemiddel	Dosis	Dosis pr. injektion	Frekvens
Tecentriq	1200 mg	1200 mg	Hver 3. uge
Opdivo	3 mg/kg	210 mg	Hver 2. uge
Docetaxel	75 mg/m ²	137 mg	Hver 3. uge
Dexamethason	48 mg/m ²	48 mg*	Adm. inden docetaxel behandling
Keytruda	2 mg/kg	140 mg	Hver 3. uge

Under antagelse at gennemsnitsvægt er 70,0 kg og gennemsnithøjde er 1,73 meter, resulterende i en legemsoverflade på 1,83 m².

* Administreres oralt

Behandlingslængden har stor betydning for den totale gennemsnitlige mængde af lægemiddel, og derved omkostningerne forbundet med lægemiddelbehandling. Ansøger har, som tidligere beskrevet, valgt at basere den gennemsnitlig behandlingslængde på median behandlingslængde og median PFS.

Amgros' vurdering

De anvendte doseringer for behandlingerne stemmer overens med doserne, specificeret i Medicinrådets protokol og EMA produktresumeeer.

Ansøgers tilgang til at estimere den gennemsnitlige behandlingslængde, og derved den totale mængde lægemiddel, medfører en stor risiko for underestimering af omkostningerne forbundet med lægemiddelbehandling, da behandlingslængden og den totale mængde lægemiddel underestimeres. Ansøger har ikke fremlagt data der kan retfærdiggøre at median data er retvisende for den gennemsnitlige behandlingslængde.

Amgros vurderer at den valgte tilgang ikke giver et retvisende estimat for den gennemsnitlige behandlingslængde per patient, og derved heller ikke et retvisende estimat for de gennemsnitlige omkostninger per patient. Da modellen ikke er fleksibel nok til at ændre behandlingslængden, udarbejder Amgros derfor en model som kan inkorporere gennemsnitlige behandlingslængde baseret på data fra respektive EPAR fra EMA.

Hospitalsomkostninger

Ansøger har inkluderet hospitalsomkostninger i analysen. Ansøger har estimeret, at behandlingerne adskiller sig i form af antallet af infusioner, varighed af infusioner, frekvens af kontrolbesøg og skanninger.

Tecentriq indgives som en infusionsbehandling hver 3. uge. Ansøger antager at tidsforbruget til en infusion er henholdsvis 60 minutter for den første infusion og 30 minutter for de efterfølgende infusioner.

Opdivo indgives som en infusionsbehandling hver 2. uge. Ansøger antager at tidsforbruget til en infusion er henholdsvis 60 minutter alle infusioner.

Docetaxel indgives som en infusionsbehandling hver 3. uge. Ansøger antager at tidsforbruget til en infusion er henholdsvis 60 minutter alle infusioner.

Keytruda indgives som en infusionsbehandling hver 3. uge. Ansøger antager at tidsforbruget til en infusion er henholdsvis 30 minutter alle infusioner.

Alle behandlingerne kræver at patienten besøger ambulatoriet hver gang patienten skal have en infusion af en given behandling. Ansøger har opgjort hospitalsomkostninger for ambulante kontakter og skanninger baseret på 2018 DRG-takster. Ansøger antager at taksten for et ambulante besøg inkluderer omkostningerne forbundet med lægesamtale, sygeplejersketid, test/blodprøver, hvorfor dette ikke takseres separat.

Ved alle behandlinger foretages CT-skanning ved opstart af behandling samt hver 9. uge for Tecentriq, Keytruda og docetaxel, og hver 8. uge for Opdivo. Ved opstart af docetaxel behandling foretages også en røntgen skanning. Ansøger antager at skanninger foretages i forbindelse med infusionsbesøg, og tillægger taksten for den konkrete skanning oveni besøgstaksten.

Amgros' vurdering

De estimerede enhedsomkostninger knyttet til infusioner, kontrolbesøg og CT-skanninger virker rimelige, men ansøger anvender DRG 2018 takster til at estimere omkostningerne forbundet med ambulante kontakter, hvilket kan overestimere omkostningerne da DRG 2018 logikken ikke separerer mellem ambulante og stationære takster. Amgros korrigerer derfor analysen med fremskrevne DAGS 2017 takster. Korrigeringen påvirker ikke analysen i nævneværdig grad.

Tabel 4: Enhedsomkostninger for infusion af lægemidlerne, kr.

Beskrivelse	Enhedsomkostning	Takst
Ambulant besøg	1.906,00	DG30L - Cancer
CT-skanning	2.727,00	PG14F – CT-skanning, kompliceret
Røntgen	1.906,00	DG30L - Cancer

Ansøger har valgt ikke at inkludere omkostninger forbundet med bivirkninger da ansøger vurderer at frekvensen af bivirkninger er på samme niveau for de immunonkologiske lægemidler, og for sammenligningen mod docetaxel vurderer ansøger at frekvensen er til Tecentriqs fordel, hvorfor eksklusion af bivirkninger betragtes som en konservativ tilgang. I en analyse af inkrementelle omkostninger er det kun nødvendigt at inkludere de elementer, hvor der reelt er forskel i ressourceforbruget mellem de sammenlignede behandlingsregimer. Amgros vurderer at ansøgers vurderingsgrundlag af ressourceforbruget forbundet med bivirkninger er sparsomt, dog er vurderes implikationerne for de samlede resultater at være begrænset.

Patientomkostninger

Ansøger antager som tidligere beskrevet at infusionstiden for behandlingerne varierer. Ansøger antager en transporttid på 1,5 time pr. besøg inkl. ventetid. Dette tillægges tidsforbruget til selve infusionen. Til at beregne den monetære værdi af patientens tidsforbrug har ansøger anvendt AMGROS værdisætning af enhedsomkostninger. Værdien af tiden brugt på behandling er sat til 182,72 kr. pr. time, mens omkostningerne for patienten til transport til og fra hospitalet er sat til 100 kr. pr. ambulant besøg. Kontrolbesøg og skanning antages at blive foretaget i forbindelse med infusion, derfor takseres kontrolbesøg ikke med et separat besøg, men med et tillæg på 30 minutter. Ansøger har inkluderet pårørende omkostninger, da omkring 75% af patienter medbringer pårørende. Ansøger estimerer, at andelen af patienter som medbringer pårørende, er ens på tværs af behandlingerne.

Amgros' vurdering

Ansøger har anvendt de foreliggende retningslinjer for estimering af patientomkostninger. Overordnet har patientomkostningerne en meget lille betydning for det samlede resultat.

Amgros accepterer de valgte estimater.

Tværsætorielle omkostninger

Ansøger antager at 35 % af patienterne, uafhængigt af behandlingsregime, benytter sig af patienttransport, baseret på estimater fra behandlende onkolog. Patienttransport værdiansættes til 100 kr. pr. besøg.

Amgros vurderer at inklusionen af patienttransport ikke har nogen indvirkning på resultatet af analysen, men at ansøgers tilgang er acceptabel

2.2 Følsomhedsanalyser

Ansøger har ikke inkluderet følsomhedsanalyser i tillæg til hovedanalysen.

Amgros vurdering af udarbejdede følsomhedsanalyser

Som udgangspunkt bør ansøger altid udarbejde følsomhedsanalyser for de estimater, der er forbundet med størst usikkerhed og som potentielt har betydning for analysens resultat. I denne analyse drives meromkostningerne dog næsten udelukkende af lægemiddelpriserne og behandlingens længde. Usikkerheden omkring lægemiddelprisen er lille, men usikkerheden omkring behandlingens længde er betydelig.

Amgros udarbejder egne følsomhedsanalyser omkring behandlingens længde.

3 RESULTATER

3.1 Ansøgers hovedanalyse

Som beskrevet i modelbeskrivelsen anvender ansøgers model centrale inputs som resulterer i en underestimering af omkostningerne forbundet med behandling af både Tecentriq og komparatorer. På grund af den begrænsede fleksibilitet i modelstrukturen har det ikke været muligt for Amgros at korrigere den på en meningsfuld måde, derfor har Amgros udarbejdet en model som kan inkorporere ændringer i centrale inputs, så som behandlingslængde. De fremadrettede resultater er baseret på Amgros' justerede model.

Amgros vurderer at ansøgers analyse ikke giver et repræsentativt resultat for meromkostningerne ved behandling med Tecentriq sammenlignet med komparatorer, hvorfor disse ikke præsenteres.

3.2 Amgros' hovedanalyse

3.2.1 Antagelser i Amgros hovedanalyse

Antagelser bibeholdt fra ansøgers analyse:

- Tidshorizonten er 12 måneder i analysen.
- Det antages at ved ophør af behandling træder patienten ud af modellen.
- Ressourcetræk forbundet med bivirkninger er ikke inkluderet.
- Skanninger og lægesamtaler antages at blive foretaget samme dag som infusion.
- Frekvens af skanninger antages at være ved opstart og efter 8 eller 9 uger.

Amgros ændringer ift. ansøgers analyse:

- Behandlingslængden ændres til gennemsnitlig behandlingslængde baseret på data fra respektive EMA EPAR.
- Anvendte 2018 DRG takster ændres til fremskrevne 2017 DAGS ambulante takster.

Amgros' analyse ændrer på behandlingslængden fra ansøgers median estimerer til gennemsnitlig behandlingslængde, baseret på data fra de respektive EMA EPAR.

Behandlingslængden anvendt i hhv. ansøgers og Amgros' analyser for P1-3 er illustreret i tabel 5-7.

Tabel 5: Behandlingslængde for P1, måneder

P1:	Tecentriq	Opdivo	Kilde
Amgros analyse	6,32	5,82	Tecentriq EPAR(2) Opdivo EPAR(9)
Ansøgers analyse	2,77	3,69	OAK(4) CheckMate-017(5)

Tabel 6: Behandlingslængde for P2, måneder

P2:	Tecentriq	Docetaxel	Kilde
Amgros analyse	6,32	3,81	Tecentriq EPAR(2) Opdivo EPAR(9)
Ansøgers analyse	2,77	2,10	OAK(4) Keynote-010(6)

Tabel 7: Behandlingslængde for P3, måneder

P3:	Tecentriq	Keytruda	Kilde
Amgros analyse	6,32	5,48	Tecentriq EPAR(2) Keytruda EPAR(10)

Ansøgers analyse	2,77	3,50	OAK(4) Keynote-010(6)
------------------	------	------	--------------------------

Amgros' analyse resulterer i gennemsnitlige meromkostninger per patient for P1 på ca. 33.700 kr. for Tecentriq sammenlignet med Opdivo, ca. 322.000 kr. per patient for P2 for Tecentriq behandling sammenlignet med docetaxel behandling og ca. 42.900 kr. per patient for P3 for Tecentriq behandling sammenlignet med Keytruda behandling.

Meromkostninger drives næsten udelukkende af prisen på Tecentriq og behandlingens længden.

Resultaterne fra Amgros' hovedanalyse præsenteres herunder. Lægemiddelpriserne som er anvendt i analyserne er AIP, anvendes SAIP ændres resultaterne.

Tabel 8: Resultat af Amgros analyse for **P1**, gns. omkostninger per patient, kr., AIP

P1:	Tecentriq	Opdivo	Inkrementel omkostning
Lægemiddelomkostninger	314.586	268.446	46.140
Hospitalsomkostninger	28.423	35.331	-6.908
Tværasektorielle omkostninger	319	441	-121
Patientomkostninger	10.157	15.584	-5.427
Totale omkostninger	353.486	319.802	33.684

Tabel 9: Resultat af Amgros analyse for **P2**, gns. omkostninger per patient, kr., AIP

P2:	Tecentriq	Docetaxel	Inkrementel omkostning
Lægemiddelomkostninger	314.586	2.224	312.362
Hospitalsomkostninger	28.423	20.115	8.309
Tværasektorielle omkostninger	319	227	92
Patientomkostninger	10.157	8.310	1.847
Totale omkostninger	353.486	30.876	322.610

Tabel 10: Resultat af Amgros analyse for **P3**, gns. omkostninger per patient, kr., AIP

P3	Tecentriq	Keytruda	Inkrementel omkostning
Lægemiddelomkostninger	314.586	276.148	38.438
Hospitalsomkostninger	28.423	25.438	2.986
Tværasektorielle omkostninger	319	276	43
Patientomkostninger	10.157	8.710	1.447
Totale omkostninger	353.486	310.572	42.914

3.2.2 Amgros' følsomhedsanalyser

Eftersom meromkostninger næsten udelukkende drives af lægemiddelomkostningerne for Tecentriq, vurderer Amgros, at det kun er relevant at belyse betydningen af ændring i den gennemsnitlige behandlingstid med Te-

centriq. Den gennemsnitlige behandlingstid anvendt i Amgros hovedanalyse er 6,32 måneder. Hvis den gennemsnitlige behandlingslængde i dansk klinisk praksis afviger fra dette estimat, så vil det få betydning for meromkostningerne. For at belyse denne usikkerhed varieres behandlingslængden med $\pm 20\%$

Resultaterne fra Amgros' følsomhedsanalyser præsenteres i det følgende.

Tabel 11: $\pm 20\%$ Tecentriq behandlingslængde for P1, gns. meromkostninger per patient, kr., AIP

	-20%	Grundanalyse	+20%
Totale omkostninger	-36.404	33.684	103.772

Tabel 12: $\pm 20\%$ Tecentriq behandlingslængde for P2, gns. meromkostninger per patient, kr., AIP

	-20%	Grundanalyse	+20%
Totale omkostninger	252.522	322.610	392.698

Tabel 13: $\pm 20\%$ Tecentriq behandlingslængde for P3, gns. meromkostninger per patient, kr., AIP

	-20%	Grundanalyse	+20%
Totale omkostninger	-27.174	42.914	133.002

4 BUDGETKONSEKVENSER

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

- A. Lægemidlet bliver anbefalet som standardbehandling af Medicinrådet til indikationen, som denne analyse omhandler
- B. Lægemidlet bliver ikke anbefalet som standardbehandling

Budgetkonsekvenserne bliver differencen mellem budgetkonsekvenserne i de to scenarier.

4.1 Ansøgers estimer

4.1.1 Patientpopulation og markedsandel

Ansøgers model estimerer antallet af patienter, som kvalificerer til behandling med Tecentriq over 12 måneder for P-3 baseret på Danske Onkologisk Lungecancer Gruppens årsrapport 2016. Ansøger estimerer at 75 patienter potentielt kandiderer til Tecentriq behandling for P1, 180 patienter for P2 og 225 patienter for P3.

Modellen antager at alle patienter starter behandling dag 1 og træder ud af modellen ved behandlingsophør. Da behandlingens længde ikke varer længere end 12 måneder antages patienterne ikke at gå videre til år 2.

Ansøger antager, at hhv. 50 %, 75 % og 70 % af P1, P2 og P3 behandles med Tecentriq, hvis Tecentriq anbefales som standardbehandling. Derudover antager ansøger, at 0 % af populationerne vil blive behandlet med Tecentriq, hvis Tecentriq ikke anbefales som standardbehandling, mens alle (100 %) vil modtage behandling med komparator hhv. Opdivo, docetaxel eller Keytruda.

Det estimerede antal patienter per år i de samlede populationerne illustreres i tabel 14-16.

Tabel 14: ansøgers estimat af antal patienter per år for P1, År 1

Anbefales som standardbehandling		Anbefales IKKE som standardbehandling	
Tecentriq	37,5	Tecentriq	0
Opdivo	37,5	Opdivo	75
Total	75	Total	75

Tabel 15: ansøgers estimat af antal patienter per år for P2, År 1

Anbefales som standardbehandling		Anbefales IKKE som standardbehandling	
Tecentriq	135	Tecentriq	0
Docetaxel	45	Docetaxel	180
Total	180	Total	180

Tabel 16: ansøgers estimat af antal patienter per år for P3, År 1

Anbefales som standardbehandling		Anbefales IKKE som standardbehandling	
Tecentriq	157,5	Tecentriq	0
Keytruda	67,5	Keytruda	225
Total	225	Total	225

4.1.2 Følsomhedsanalyser

Ansøger har udarbejdet følsomhedsanalyser, der illustrerer de økonomiske konsekvenser ved at ændre antagelsen om antallet af patienter per år. Ansøger har udarbejdet analyser med hhv. et lavt antal patienter, og et højt antal patienter ved at varierer antallet af patienter med $\pm 20\%$.

Alle andre antagelser fra hovedanalysen fastholdes.

Amgros' vurdering af estimeret patientantal og valgte følsomhedsanalyser

Amgros vurderer, at de estimerede patientantal er rimelige

Amgros vurderer ligeledes, at antagelsen om markedsoptag virker plausibel. Amgros accepterer derfor denne antagelse som grundlag for hovedanalysen.

Amgros vurderer, at ansøgers tilgang er acceptabel.

4.1.2 Ansøgers estimat af budgetkonsekvenser

Da ansøgers estimat af budgetkonsekvenser beror på den indsendte meromkostningsanalyse, som Amgros vurderer ikke er repræsentativ for de reelle meromkostninger forbundet med behandling med Tecentriq, præsenteres ansøgers resultater ikke. Amgros har udarbejdet en budgetkonsekvensanalyse baseret på Amgros' korrigeret meromkostningsanalyse og med ansøgers antagelser for budgetkonsekvensanalysen, som præsenteres i herunder.

4.2 Amgros' estimater

Amgros estimater anvender Amgros' estimater for meromkostningsanalysen og ansøgers antagelser for budgetkonsekvensanalysen.

4.2.2 Amgros' estimat af budgetkonsekvenser

Amgros' resultater af budgetkonsekvensanalysen præsenteres herunder.

Tabel 17: Amgros estimat af budgetkonsekvenser for P1 med og uden anbefaling, AIP, mio. kr., år 1

Anbefales som standardbehandling		Anbefales IKKE som standardbehandling	
Tecentriq	12,86	Tecentriq	-
Opdivo	11,39	Opdivo	22,78
Total	24,25	Total	22,78

Tabel 18: Amgros estimat af budgetkonsekvenser for P1 med og uden anbefaling, AIP, mio. kr., år 1

Budgetkonsekvenser	
	År 1
Anbefales	24,25
Anbefales ikke	22,78
Total	1,47

Sammenlignet med Opdivo estimeres budgetkonsekvenserne for at behandle med Tecentriq i P1 til at være ca. 1,47 millioner kr. per år i år 1.

Tabel 19: Amgros estimat af budgetkonsekvenser for P2 med og uden anbefaling, AIP, mio. kr., år 1

Anbefales som standardbehandling		Anbefales IKKE som standardbehandling	
Tecentriq	46,31	Tecentriq	-
Docetaxel	1,00	Docetaxel	4,02

Total	47,31	Total	4,02
--------------	--------------	--------------	-------------

Tabel 20: Amgros estimat af budgetkonsekvenser for P2 med og uden anbefaling, AIP, mio. kr., år 1

Budgetkonsekvenser	
	År 1
Anbefales	47,31
Anbefales ikke	4,02
Total	43,29

Sammenlignet med docetaxel estimeres budgetkonsekvenserne for at behandle med Tecentriq i P2 til at være ca. 43,29 millioner kr. per år i år 1.

Tabel 21: Amgros estimat af budgetkonsekvenser for P3 med og uden anbefaling, AIP, mio. kr., år 1

Anbefales som standardbehandling		Anbefales IKKE som standardbehandling	
Tecentriq	54,02	Tecentriq	-
Keytruda	20,36	Keytruda	67,86
Total	74,38	Total	67,86

Tabel 22: Amgros estimat af budgetkonsekvenser for P3 med og uden anbefaling, AIP, mio. kr., år 1

Budgetkonsekvenser	
	År 1
Anbefales	74,38
Anbefales ikke	67,86
Total	6,52

Sammenlignet med Keytruda estimeres budgetkonsekvenserne for at behandle med Tecentriq i P3 til at være ca. 6,52 millioner kr. per år i år 1.

4.2.3 Amgros' følsomhedsanalyser

Amgros har udarbejdet en følsomhedsanalyse på baggrund af ansøgers estimater for usikkerheden i patientantallet. Resultaterne præsenteres herunder.

Tabel 23: Amgros følsomhedsanalyser for budgetkonsekvenserne for P1, pr. år, mio. kr.

Følsomhedsanalyser		Budgetkonsekvens pr. år, mio. kr.
		År 1
Amgros' grundscenario Tecentriq vs. Opdivo		1,47
Nedre estimat for antal patienter	60 nye patienter per år	1,18
Øvre estimat for antal patienter	90 nye patienter per år	1,77

Følsomhedsanalyserne illustrerer, at budgetkonsekvenserne potentielt vil blive enten reduceret eller øget med ca. 0,3 millioner kr. i forhold til grundscenariet, hvis de alternative scenarier anvendes i analysen for Tecentriq sammenlignet med Opdivo.

Tabel 24: Amgros følsomhedsanalyser for budgetkonsekvenserne for P2, pr. år, mio. kr.

Følsomhedsanalyser		Budgetkonsekvens pr. år, Mio. KR.
		År 1
Amgros' grundscenario Tecentriq vs. docetaxel		43,29
Nedre estimat for antal patienter	144 nye patienter per år	34,63
Øvre estimat for antal patienter	216 nye patienter per år	51,95

Følsomhedsanalyserne illustrerer, at budgetkonsekvenserne potentielt vil blive enten reduceret eller øget med ca. 8,66 millioner kr. i forhold til grundscenariet, hvis de alternative scenarier anvendes i analysen for Tecentriq sammenlignet med docetaxel.

Tabel 25: Amgros følsomhedsanalyser for budgetkonsekvenserne for P3, pr. år, mio. kr.

Følsomhedsanalyser		Budgetkonsekvens pr. år, Mio. KR.
		År 1
Amgros' grundscenario Tecentriq vs. Keytruda		6,52
Nedre estimat for antal patienter	180 nye patienter per år	5,22
Øvre estimat for antal patienter	270 nye patienter per år	7,83

Følsomhedsanalyserne illustrerer, at budgetkonsekvenserne potentielt vil blive enten reduceret eller øget med ca. 1,3 millioner kr. i forhold til grundscenariet, hvis de alternative scenarier anvendes i analysen for Tecentriq sammenlignet med Keytruda.

5 DISKUSSION

Behandling med Tecentriq er forbundet med meromkostninger sammenlignet med behandling med Opdivo og Keytruda, baseret på AIP-priser. Sammenlignet med docetaxel er behandling med Tecentriq forbundet med betydelige meromkostninger. Meromkostningerne er næsten udelukkende drevet af behandlingens længde og lægemiddelomkostningerne for Tecentriq. Hospitalsomkostninger, tværsektorielle omkostninger og patientomkostninger har alle overordnet lille betydning for resultatet.

Den anvendte model har visse begrænsninger og er generelt en forsimpning af virkeligheden.

REFERENCER

1. Medicinrådet. Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af atezolizumab til behandling af ikke-småcellet lungekræft NSCLC. 2017;1–14. Available from: <http://medicinraadet.dk/media/6550/protokol-10-atezolizumab-nsclc.pdf>
2. European Medicines Agency. Public Assessment Report Tecentriq. Assess Rep Tecentriq [Internet]. 2017;44(July). Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004143/WC500235780.pdf
3. European Medicines Agency. SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS Atezolizumab [Internet]. 2017 [cited 2018 Jan 3]. p. 1–26. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004143/WC500235778.pdf
4. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, von Pawel J, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet (London, England)* [Internet]. 2017 Jan 21;389(10066):255–65. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27979383>
5. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WEE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2015;373(2):123–35. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1504627>
6. Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han JY, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): A randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387(10027):1540–50.
7. Medicinrådet. Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af obinutuzumab til 1. linje behandling af follikulært lymfom. 2017.
8. Pillai RN, Behera M, Owonikoko TK, Kamphorst AO, Pakkala S, Belani CP, et al. Comparison of the toxicity profile of PD-1 versus PD-L1 inhibitors in non-small cell lung cancer: A systematic analysis of the literature. *Cancer*. 2018;124(2):271–7.
9. European Medicines Agency (EMA). Assessment Report Opdivo. 2011;44(October):5–9.
10. European Medicines Agency (EMA). Extension of indication variation assessment report Keytruda. 2015;4(December):73.

Beslutningsgrundlag til Medicinrådet

Dette dokument er Amgros' indstilling til Medicinrådet om vurdering af Atezolizumab (Tecentriq) til mulig standardbehandling af voksne patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk ikke-småcellet lungekræft efter forudgående kemoterapi. Indstillingen er baseret på en vurdering af lægemidlets meromkostninger sammenholdt med den kliniske merværdi.

Dato for Medicinrådsbeslutning	15-08-2018
Firma	Roche
Lægemiddel	Atezolizumab (Tecentriq)
Indikation	Atezolizumab (Tecentriq) er som enkeltstofbehandling indiceret til behandling af voksne patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk ikke-småcellet lungekræft efter forudgående kemoterapi. Patienter med EGFR aktiverende mutationer eller ALK-positive tumormutationer skal også have fået targeteret behandling før de får Tecentriq

Amgros' indstilling

- Det indstilles, at Atezolizumab (Tecentriq) **anbefales** som mulig standardbehandling til patienter med NSCLC stadie IIIB-IV med PD-L1 < 1% med planocellulær histologi og sygdomsprogression (**P1**) og patienter med NSCLC stadie IIIB-IV med PD-L1 < 1% med ikke-planocellulær histologi og sygdomsprogression under eller efter platinbaseret kemoterapi (**P2**) og patienter med NSCLC stadie IIIB-IV med PD-L1 ≥1% med sygdomsprogression (**P3**)

Overordnet konklusion

Medicinrådet har vurderet, at Atezolizumab (Tecentriq) til patienter med NSCLC stadie IIIB-IV med PD-L1 < 1% med planocellulær histologi og sygdomsprogression under eller efter platinbaseret kemoterapi (**P1**) har **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med nivolumab (Opdivo).

Behandling med Atezolizumab (Tecentriq) for **P1** er forbundet med lavere omkostninger sammenlignet med nivolumab (Opdivo). Amgros vurderer at omkostningerne er rimelige sammenlignet med den kliniske merværdi.

Medicinrådet har vurderet, at Atezolizumab (Tecentriq) til patienter med NSCLC stadie IIIB-IV med PD-L1 < 1% med ikke-planocellulær histologi og sygdomsprogression under eller efter platinbaseret kemoterapi (**P2**) giver en **lille klinisk merværdi** sammenlignet med docetaxel.

Behandling med Atezolizumab (Tecentriq) for **P2** er forbundet med meromkostninger sammenlignet med Docetaxel. Amgros vurderer at omkostningerne er rimelige sammenlignet med den kliniske merværdi.

Medicinerådet vurderer, at Atezolizumab (Tecentriq) til patienter med NSCLC stadie IIIB-IV med PD-L1 $\geq 1\%$ med sygdomsprogression under eller efter platinbaseret kemoterapi (**P3**) giver **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med pembrolizumab (Keytruda).

Behandling med Atezolizumab (Tecentriq) for **P3** er forbundet med ubetydelige meromkostninger sammenlignet med pembrolizumab (Keytruda). Amgros vurderer, at disse begrænsede meromkostninger er rimelige sammenlignet med den vurderede kliniske merværdi.

Amgros har indgået en aftale med Roche om indkøb af Atezolizumab (Tecentriq) til en aftalepris, som er lavere end AIP. Konklusionen er baseret på aftaleprisen.

Tabel 1: Merværdi, meromkostninger og Amgros' indstilling

Population	Intervention	Komparator	Merværdi	Usikkerhed for klinisk merværdi	Amgros' konklusion om forhold mellem omkostninger og klinisk merværdi	Indstilling som mulig standardbehandling
P1	Atezolizumab (Tecentriq)	Nivolumab (Opdivo)	Ingen klinisk merværdi	Meget lav evidenskvalitet	Acceptabelt	Ja
P2	Atezolizumab (Tecentriq)	Docetaxel	Lille klinisk merværdi	Lav evidenskvalitet	Acceptabelt	Ja
P3	Atezolizumab (Tecentriq)	Pembrolizumab (Keytruda)	Ingen klinisk merværdi	Meget lav evidenskvalitet	Acceptabelt	Ja

Kontraktforhold

Amgros har indgået en rammeaftale med Leverandøren om en rabat på Atezolizumab (Tecentriq).



5 juli 2018

Medicinrådet

Jane Skov

isk@medicinraadet.dk

Høringssvar fra Roche a/s Danmark vedrørende vurdering af den kliniske merværdi for Tecentriq® (atezolizumab) til behandling af ikke-småcellet lungekræft (NSCLC)

Kære Jane Skov,

I forbindelse med modtagelsen af vurderingsrapporten af 28.06 2018 har Roche a/s følgende bemærkninger:

- Roche a/s tager beslutningen om klassificering på 2. linje til efterretning.
- Roche a/s har dog enkelte bemærkninger og anmoder om enkelte tilretninger, da de er vigtige for opfattelsen af hvad vi som ansøger har indleveret og fagudvalgets konklusioner efterfølgende.

Bemærkningerne gælder følgende:

Side 10 samt side 24:

I vurderingsrapporten side 10 angiver Medicinrådet, at konfidensintervaller ikke kunne udregnes på absolutte forskelle mellem medianer, da der ikke findes en standardiseret metode til dette. Derfor er disse effektmål kun angivet som punkttestimater.

Roche mener, at det skal stå:

” Konfidensintervaller for den mediane overlevelse (per gruppe) vil typisk være asymmetriske omkring værdien for den mediane overlevelse. De sædvanlige metoder for beregning af konfidensintervaller for forskellen vil derfor ikke være brugbare, da disse resulterer i symmetriske konfidensintervaller.

Medicinrådets sekretariat anbefalede derfor, at konfidensintervaller for forskel i medianer mellem to grupper blev fjernet fra ansøgningen; dette gjaldt både for data fra enkeltstudier, og aggregerede resultater.”

Roche mener, at ovenstående skal fremgå således at der for afsnittet side 24” *Den relative forskel vurderes at være mest anvendelig i sammenligning mellem forskellige studier, og desuden er usikkerheden på denne estimeret ved angivelse af et konfidensinterval, hvilket ikke findes for den absolutte forskel.* ”

gives en bedre forklaring på hvorfor disse konfidensintervaller for absolutte forskel ”ikke findes” og dermed en underbyggende forklaring.

Side 12 under studiekarakteristika

Medicinrådet skriver under CheckMate 017 & 057 Sekundære effektmål: N/A.

Da man har anvendt bivirkninger i analyserne bør der vel angives ”bivirkninger”.

Side 18 er der angivet:

” Forskellen mellem atezolizumab og docetaxel på 2,8 % til fordel for atezolizumab er større end den forhåndsdefinerede mindste kliniske relevante forskel. ”

”Tilsvarende er den øvre grænse på konfidensintervallet for den relative forskel netop <1.00”

Her skal det rettes til:

” Forskellen mellem atezolizumab og docetaxel på 2,8 mdr til fordel for atezolizumab er større end den forhåndsdefinerede mindste kliniske relevante forskel.”

Der bør også rettes: ”Tilsvarende er den øvre grænse på konfidens-intervallet for den relative forskel netop **lig 1.00**”

I henhold til metodebeskrivelse vil dette ikke ændre på kategoriseringen.

(Øvre grænse for konfidensintervallet for den relative effekt (relativ risiko, odds ratio eller hazard ratio) må ikke overskride væsentlighedskriteriet for at kvalificere til den foreløbige kategori).

Side 26 nederst:

Medicinrådet har indsat en kommentarer omkring kategoriseringen, hvor Medicinrådet fremhæver, at det assay, som er anvendt i studierne af atezolizumab, kan underestimere PD-L1 ekspression og potentielt overestimere effekten af atezolizumab på overlevelse.

Roche fastholder validiteten af OAK data og henviser til afsnittet i endelig ansøgning hvor der anføres: ”For at undersøge om resultaterne observeret i OAK er sammenlignelige på tværs af PD-L1 assays,

gennemførte Roche en re-analyse af væv fra 400 patienter i OAK studiet ved anvendelse af IHC assay Dako 22C3 pharmDx [9]. Dako 22C3 er det assay, der er anvendt i lungecancerstudierne med pembrolizumab, og et assay, som i dag anvendes i bred udstrækning til testning af lungecancerpatienter, bl.a. i Danmark.

I patientgruppen med PD-L1<1%, blev der observeret en sammenlignelig OS fordel for atezolizumab versus docetaxel ved anvendelse af de to metoder VENTANA SP142 vs. Dako 22C3, hhv. (HR: 0,55; 95% CI [0,37-0,80]) og (HR: 0,61; 95% CI [0,45-0,84]).

Denne analyse underbygger sammenligneligheden imellem VENTANA SP142 assay og det meget anvendte Dako 22C3 assay samt evidensen for den forbedrede overlevelse, der er observeret i OAK for patienter med PD-L1 negative tumorer.”

Side 26 under punkt 6.3.3

Der skal rettes til: ” Evidensens kvalitet for klinisk spørgsmål 3 er....”

Med venlig hilsen

Marianne Wigant Andersen
Strategic Access Manager
Mobil: +45 40905214
E-mail: marianne.wigant@roche.com

Roche a/s

Industriholmen 59 | 2650 Hvidovre | Danmark
Telefon: +45 3639 9999 | Fax: +45 3639 9800
www.roche.dk

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

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

Medicinrådets konklusion

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

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

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

Definition af klinisk merværdi:

Medicinrådet kategoriserer lægemidlets kliniske merværdi i en af følgende kategorier:

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

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

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

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

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

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

Om Medicinrådet:

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

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

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

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

Forkortelser

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

TKI: Tyrosin Kinase Inhibitor

TPS: *Tumor Proportion Score*

Indhold

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

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

1 Formål

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

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

2 Baggrund

Ikke-småcellet lungekræft, NSCLC

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

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

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

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

Nuværende behandling

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Anvendelse af det nye lægemiddel

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

Atezolizumab har fået EMA indikationen:

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

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

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

3 Metode

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

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

4 Litteratursøgning

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

Atezolizumab:

OAK (atezolizumab mod docetaxel) [9]

POPLAR (atezolizumab mod docetaxel) [10]

Nivolumab:

CHECKMATE 017 (nivolumab mod docetaxel) [11]

CHECKMATE 057 (nivolumab mod docetaxel) [12]

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

Pembrolizumab:

KEYNOTE-010 (pembrolizumab mod docetaxel) [14]

5 Databehandling

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

Direkte sammenligninger

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

Indirekte sammenligninger

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

Tidshorisont

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

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

Vurdering af datagrundlag

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

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

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

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

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

6 Klinisk merværdi

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

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

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

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

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

6.1.1 Gennemgang af studier

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

Atezolizumab:

OAK (atezolizumab mod docetaxel) [9]

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

POPLAR (atezolizumab mod docetaxel) [10]

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

Nivolumab:

CHECKMATE 017 (nivolumab mod docetaxel) [11]

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

CHECKMATE 057 (nivolumab mod docetaxel) [12]

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

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

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

Opfølgningstid: 24,2 måneder (median)

*Karakteristika***Tabel 1: Studiekarakteristika**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Overlevelse (OS) (kritisk)

Overlevelse: tid fra randomisering til død.

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

Tabel 3. Vurdering af klinisk merværdi: Overlevelse

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

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

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

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

Behandlingsophør grundet bivirkninger (kritisk)

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

Tabel 4. Vurdering af klinisk merværdi: Behandlingsophør grundet bivirkninger

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

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

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

Progressionsfri overlevelse (PFS) (vigtig)

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

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

Bivirkninger grad 3-4 (vigtig)

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

Tabel 5. Vurdering af klinisk merværdi: Behandlingsophør grundet bivirkninger

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

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

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

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

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

6.1.3 Evidensens kvalitet

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

6.1.4 Konklusion klinisk spørgsmål 1

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

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

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

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

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

6.2.1 Gennemgang af studier

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

Karakteristika

Tabel 7: Studiekarakteristika

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

Population

Tabel 8: Baselinekarakteristika for behandlingsgrupperne i de to studier

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

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

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

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

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

Overlevelse (OS) (kritisk)

Overlevelse: tid fra randomisering til død.

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

Tabel 9. Vurdering af klinisk merværdi: Overlevelse

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

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

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

Behandlingsophør grundet bivirkninger (kritisk)

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

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

Tabel 10. Vurdering af klinisk merværdi: Behandlingsophør grundet bivirkninger

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

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

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

Progressionsfri overlevelse (PFS) (vigtig)

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

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

Tabel 11. Vurdering af klinisk merværdi: PFS

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

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

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

Bivirkninger grad 3-4 (vigtig)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

6.2.3 Evidensens kvalitet

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

6.2.4 Konklusion klinisk spørgsmål 2

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

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

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

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

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

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

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

6.3.1 Gennemgang af studier

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

Atezolizumab:

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

Pembrolizumab:

KEYNOTE-010 (pembrolizumab mod docetaxel) [14]

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

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

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

Karakteristika

Tabel 14: Studiekarakteristika

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

Population

Tabel 15: Baselinekarakteristika for behandlingsgrupperne i de kliniske studier

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

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

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

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

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

Overlevelse (OS) (kritisk)

Overlevelse: tid fra randomisering til død.

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

Tabel 16. Vurdering af klinisk merværdi: Overlevelse

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

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

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

Behandlingsophør grundet bivirkninger (kritisk)

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

Tabel 17. Vurdering af klinisk merværdi: Behandlingsophør grundet bivirkninger

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

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

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

Progressionsfri overlevelse (PFS) (vigtig)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

6.3.3 Evidensens kvalitet

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

6.3.4 Konklusion for klinisk spørgsmål 3

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

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

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

7 Andre overvejelser

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

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

8 Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

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

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

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

9 Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

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

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

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

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

10 Relation til eksisterende behandlingsvejledning

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

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

Referencer

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

11 Bilag 1: Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Fagudvalgets sammensætning

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

Medicinrådets sekretariat

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

Sekretariatets arbejdsgruppe:

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

12 Bilag 2: GRADE-evidensprofiler

12.1 Cochrane Risk of Bias

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

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




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

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

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

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

Klinisk spørgsmål 1

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

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

Forklaringer

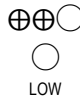
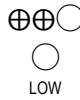

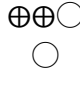
a. see risk of bias table

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

c. wide confidence intervals

d: indirect comparisons

Klinisk spørsmål 2





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

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

Explanations

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

Klinisk spørsmål 3

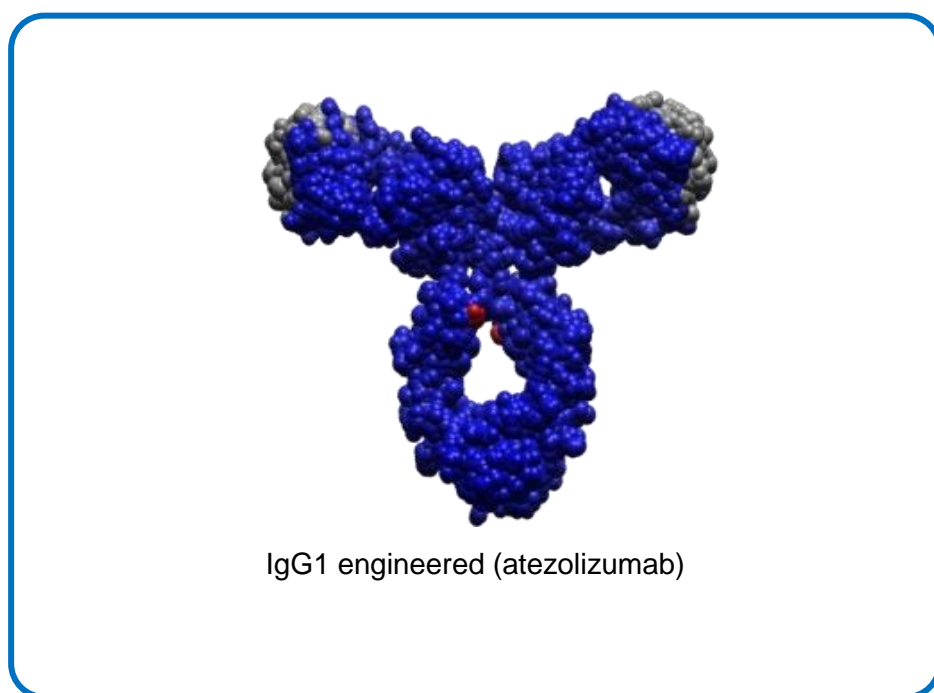
Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	atezolizumab	pembrolizumab	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
OS												
3	randomised trials	Not serious	serious ^a	serious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

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

Explanations

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

Ansøgning om vurdering af klinisk merværdi af Tecentriq® (atezolizumab) til behandling af lokalt fremskreden eller metastatisk ikke-småcellet lungekræft (NSCLC) efter forudgående kemoterapi.



Anti-PDL1

Indhold

1	Basis information.....	4
2	Abbreviations.....	5
3	Forord	6
3.1	Resumé	6
4	Litteratursøgning	7
4.1	Relevante studier	9
4.2	Hovedkarakteristika af udvalgte studier	13
5	Kliniske spørgsmål	13
5.1	Hvad er den kliniske merværdi af atezolizumab til patienter med NSCLC stadie IIIB-IV med PD-L1<1% med planocellulær histologi og sygdomsprogression under eller efter platinbaseret kemoterapi? 13	
5.1.1	Præsentation af relevante studier.....	13
5.1.2	Resultat per studie.....	14
5.1.3	Komparative analyser	15
5.2	Hvad er den kliniske merværdi af atezolizumab til patienter med NSCLC stadie IIIB – IV med PD-L1 < 1% med ikke-planocellulær histologi og sygdomsprogression under eller efter platinbaseret kemoterapi? 17	
5.2.1	Præsentation af relevante studier.....	17
5.2.2	Resultat per studie.....	18
5.2.3	Komparative analyser	18
5.3	Hvad er den kliniske merværdi af atezolizumab til patienter med NSCLC stadie IIIB – IV med PD-L1 ≥ 1 % og sygdomsprogression under eller efter platinbaseret kemoterapi?	22
5.3.1	Præsentation af relevante studier.....	22
5.3.2	Resultat per studie.....	23
5.3.3	Komparative analyser	23
6	Referencer	27
7	Appendix.....	29

General information

This is a template of the application form to be submitted to the Danish Medicines Council (*Medicinrådet*) for the assessment of the clinically added value of new medicines and new indications. The purpose of the form is to provide an overview of the basic information, literature search, study, and analysis results that will serve as the basis for the assessment. It indicates the minimum required information needed for the assessment.

The assessment of the pharmaceutical will be based on the outcomes defined in the protocol. Results for all critical and important outcomes (*kritiske og vigtige effektmål*) must be addressed in the application. The results of less important outcomes (*mindre vigtige effektmål*) do not need to be addressed. For all the data provided, a reference is mandatory.

During the completion of this form, elements should not be removed from the document. All sections should be filled in (if a section is not applicable, state “not applicable” and explain why). Table examples are provided in the form. Layout may deviate from the template to accommodate data; however, all requested information must be stated. We accept submission of appendices. Audits of data analyses and literature searches will occur.

In order to minimize any translation errors between the application and the assessment report, submission in the Danish language is preferred.

If confidential data are submitted, highlight the data in yellow and write the expected publication date in a comment. If confidential data are submitted in an appendix, the document must in addition be watermarked as “confidential.”

The application will be published simultaneously with the final assessment and recommendation report on the Danish Medicines Council’s web page (www.medicinraadet.dk). Any data that will be considered in the assessment report will be published with the final application.

Checklist before submitting the application form:

- Are all relevant fields in the application form filled in?
- Is the application explicit and self-explanatory?
- Does the application meet the general requirements defined in the *Process and Methods Guide* of the Danish Medicines Council for new medicines and new indications?
- Does the application meet the specific requirements in the protocol?
- Are deviation(s) from the protocol (if any) described?
- Are deviation(s) from the protocol (if any) justified?

1 Basis information

Tabel 1 Kontakt information

Name	Thomas Biener Banke
Title	Country Medical Manager
Area of responsibility	Medical
Phone	0045 24886044
E-mail	Thomas.banke@roche.com
Name	Marianne Wigant Andersen
Title	Strategic Access Manager
Area of responsibility	Market Access and negotiation
Phone	0045 40905214
E-mail	Marianne.wigant@roche.com
Name	Mads Ekstrand-Olsen
Title	Country Medical Leader
Area of responsibility	Medical
Phone	0045 24886084
E-mail	Mads.ekstrand-olsen@roche.com

Table 2 Oversigt over lægemiddel

Proprietary name	Tecentriq
Generic name	Atezolizumab
Marketing authorization holder in Denmark	Roche A/S
ATC code	Ikke tildelt endnu
Pharmacotherapeutic group	Anti-neoplastisk antistof
Active substance(s)	Atezolizumab
Pharmaceutical form(s)	Koncentrat til infusionsvæske, opløsning.
Mechanism of action	Binding af PD-L1 til PD-1- og B7.1-receptorer på T-celler og antigenpræsenterende celler hæmmer cytotoxisk T-celleaktivitet, T-celleproliferation og cytokinproduktion. Atezolizumab er et monoklonalt antistof der binder til proteinet Programmed Death Ligand-1 (PD-L1) og blokerer den immunhæmmende effekt af interaktionen mellem PD-L1 og receptorerne B7.1 og PD-1, hvorved immunforsvaret stimuleres.
Dosage regimen	1200 mg opløst i 500 ml NaCl givet ved intravenøs infusion hver 3. uge Det anbefales, at patienterne behandles med TECENTRIQ indtil der ikke længere er klinisk gavn af behandlingen eller indtil der opstår toksicitet, der ikke kan behandles.

Therapeutic indication relevant for assessment (as defined by the European Medicines Agency, EMA)	Tecentriq som enkeltstofbehandling til behandling af voksne patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk ikke-småcellet lungekræft efter forudgående kemoterapi. Patienter med EGFR aktiverende mutationer eller ALK-positive tumormutationer skal også have fået targeteret behandling før end de får Tecentriq
Other approved therapeutic indications	I proces parallelt med lungeindikationen: Tecentriq som enkeltstofbehandling til behandling af voksne patienter med lokalt fremskredent eller metastatisk urotelialt carcinom efter forudgående platinholdig kemoterapi eller hos patienter, hvor cisplatin-behandling ikke er egnet
Will dispensing be restricted to hospitals?	Ja
Combination therapy and/or co-medication	Ikke relevant
Packaging – types, sizes/number of units, and concentrations	Tecentriq koncentrat til infusionsvæske, opløsning, 1 hætteglas. Pakning med ét hætteglas. Type-1-hætteglas med butylgummiprop indeholdende 1200 mg/20 ml (60mg/ml) opløsning.
Orphan drug designation	Nej

2 Abbreviations

ALK: Anaplastisk lymfom kinase

B7.1: Type af perifer membranprotein

CI: Konfidensinterval

CIT: Cancer Immune Therapy

DoR: Responsvarighed

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor

EMA: European Medicines Agency

EORTC QLQ-C30: Questionnaire developed to assess the quality of life of cancer patients

HR: Hazard Ratio

ITT: Intention to treat

KRIS: Koordineringsrådet for ibrugtagning af sygehusmedicin

NSQ: Non-squamous (ikke-planocellulær)

OS: Overall survival

PD-1: Programmed cell death protein 1

PD-L1:	Programmed death-ligand 1 PFS Progression Free Survival
PS 0:	Performace status 0
PS 1:	Performancestatus 1
RECIST:	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
RR:	Respons rate
SQ:	Squamous (planocellulær)
TRAE:	Treatment related adverse event
QLQ-LC12:	Questionnaire developed to assess the quality of life of cancer patients

3 Forord

Atezolizumab (Tecentriq®) er godkendt af Europakommissionen til behandling af lokalt fremskreden eller metastatisk ikke-småcellet lungekræft (NSCLC) efter forudgående kemoterapi.

Godkendelsen af atezolizumab er baseret på resultater fra de to pivotale studier OAK og POPLAR (1,2). Resultaterne af OAK og POPLAR studierne er statistisk signifikante og klinisk betydningsfulde. Sikkerhedsprofilen for atezolizumab anses for acceptabel og favorabel i forhold til komparatoren docetaxel. Den overordnede behandlingseffekt målt på overlevelse findes at være konsistent til fordel for atezolizumab på tværs af PD-L1 subgrupper, og det bemærkes, at der herunder observeres signifikant og klinisk betydningsfuld forbedring af overlevelsen for gruppen af patienter med PD-L1 negative tumorer (PD-L1 < 1%). På denne baggrund søger Roche om ibrugtagning af atezolizumab til NSCLC patienter uanset PD-L1 udtryk.

Formålet med denne ansøgning er at belyse relevante kliniske spørgsmål vedr. atezolizumab (Tecentriq®) med henblik på at Medicinrådet kan vurdere generel ibrugtagning af præparatet til behandling af patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk ikke-småcellet lungekræft (NSCLC) efter forudgående kemoterapi, dvs. 2 linje behandling.

Den endelige ansøgning indeholder data for de populationer, komparatorer, effektmål og øvrige overvejelser, som Medicinrådet har efterspurgt på baggrund af den foreløbige ansøgning og fagudvalgets behov i forbindelse med vurdering af den kliniske merværdi af Tecentriq®.

3.1 Resumé

I overensstemmelse med protokollen af 22. dec. 2017, er der, i det omfang det er muligt, foretaget sammenlignende analyser af den kliniske merværdi af atezolizumab sammenlignet med specificerede komparatorer i udvalgte subgruppepopulationer som følger:

Atezolizumab vs. nivolumab i segmentet af patienter med NSCLC stadie IIIB – IV med PD-L1 < 1% med planocellulær histologi.

Atezolizumab vs. docetaxel i segmentet af patienter med NSCLC stadie IIIB – IV med PD-L1 < 1% NSCLC med ikke-planocellulær histologi .

Atezolizumab vs. pembrolizumab i segmentet af patienter med NSCLC stadie IIIB – IV med PD-L1 ≥ 1 %.

Sammenligningen atezolizumab vs. docetaxel er en direkte head to head sammenligning med poolede data af OAK og POPLAR. I sammenligningerne atezolizumab vs. nivolumab og vs. pembrolizumab sammenlignes data indirekte ved anvendelse af poolede data fra de underliggende studier i det omfang det er fundet muligt.

4 Litteratursøgning

Databaser og søgestrategi

Der er gennemført systematisk litteratursøgning. Elektronisk søgning blev foretaget i MEDLINE/PubMed samt via Cochrane Central. Søgningen indeholder termer, som er beskrivende for området, (carcinoma, non- small cell lung cancer og nsclc).

Der er søgt på lægemiddel/komparators generiske og handelsnavn. I protokollen af 22. december 2017 har Medicinrådet angivet vejledning for søgestrategi og har ligeledes angivet, at eftersom der findes en direkte sammenligning med docetaxel, er en systematisk søgning på dette lægemiddel ikke relevant. Roche har derfor kun søgt på øvrige komparatorer.

Efter fjernelse af evt. dubletter screenede to medarbejdere uafhængigt af hinanden alle referencer på titel niveau og abstract niveau efter fastlagte in- og eksklusionskriterier i referencehåndteringsværktøj, og fuldtekstreferencer blev udvalgt til gennemgang. Ved usikkerhed om hvorvidt en reference på titel og abstract niveau lever op til in- og eksklusionskriterierne, blev disse referencer udvalgt til fuldtekstgennemgang. Ved eventuel uenighed blev en 3. part (medical peer) involveret. Herefter blev fuldtekstreferencer gennemlæst af Medical Manager. Ekskluderede fuldtekstreferencer med begrundelse fremgår af separat bilag (se 7 Appendix). De fulde søgninger og selektion fremgår af PRISMA flow diagrammer (se 7 Appendix).

Der er inkluderet hånd søgt litteratur herunder 4 abstracts idet der ønskes data, som ikke (endnu) findes i publiceret litteratur. Hånd søgt litteratur indgår i PRISMA flow diagram.

Dato for søgning: Sidste søgning den 7. januar 2018 blev foretaget i PubMed/MEDLINE samt 7. januar 2018 i Cochrane Central.

Søgestrategi PubMed/MEDLINE og Cochrane CENTRAL

Pubmed/MEDLINE

- #1 "carcinoma, non small cell lung"[MeSH Terms])
- #2 "non-small cell lung cancer"
- #3 "non small-cell lung cancer"
- #4 "non-small-cell lung cancer"
- #5 "non small cell lung cancer"
- #6 "nsclc"
- #7 #1 #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 – 60054 referencer

- #8 "atezolizumab"
- #9 "tecentriq"

#10 "pembrolizumab"
 #11 "keytruda"
 #12 "nivolumab"
 #13 "opdivo"
 #14 #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 – 2458 referencer

#15 #7 AND #14 – 585 referencer

#15 AND Filter RCT: (("Randomized Controlled Trial"[pt] OR "Controlled Clinical Trial"[pt] OR randomized[tiab] OR randomised[tiab] OR placebo[tiab] OR "Clinical Trials as Topic"[mh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti]) NOT ("Animals"[mh] NOT "Humans"[mh]))

1 alt 116 referencer

Søgedetaljer PubMed

Carcinoma, non small cell lung

((("carcinoma, non small cell lung"[MeSH Terms] OR "non small cell lung cancer"[All Fields]) OR "nsccl"[All Fields]) AND (((("atezolizumab"[All Fields] OR "tecentriq"[All Fields]) OR (((("pembrolizumab"[All Fields] OR "keytruda"[All Fields]) OR "nivolumab"[All Fields]) OR "opdivo"[All Fields]))

Result 601

AND

Filter RCT : (("Randomized Controlled Trial"[pt] OR "Controlled Clinical Trial"[pt] OR randomized[tiab] OR randomised[tiab] OR placebo[tiab] OR "Clinical Trials as Topic"[mh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti]) NOT ("Animals"[mh] NOT "Humans"[mh]))

116 RCT referencer

PubMed Advanced Search Builder

Recent queries

Search	Add to builder	Query	Items found
#10	Add	Search (((("carcinoma, non small cell lung"[MeSH Terms]) OR "non small cell lung cancer") OR "nsccl")) AND (((("atezolizumab") OR "tecentriq")) OR (((("pembrolizumab") OR "keytruda") OR "nivolumab") OR "opdivo"))	601
#9	Add	Search (((("atezolizumab") OR "tecentriq")) OR (((("pembrolizumab") OR "keytruda") OR "nivolumab") OR "opdivo"))	2548
#8	Add	Search (((("pembrolizumab") OR "keytruda") OR "nivolumab") OR "opdivo")	2442
#7	Add	Search ("atezolizumab") OR "tecentriq"	292
#6	Add	Search (("carcinoma, non small cell lung"[MeSH Terms]) OR "non small cell lung cancer") OR "nsccl"	58553
#5	Add	Search "nsccl"	32309
#4	Add	Search "non small cell lung cancer"	43452
#1	Add	Search "carcinoma, non small cell lung"[MeSH Terms]	42989

Filter RCT : (("Randomized Controlled Trial"[pt] OR "Controlled Clinical Trial"[pt] OR randomized[tiab] OR randomised[tiab] OR placebo[tiab] OR "Clinical Trials as Topic"[mh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti]) NOT ("Animals"[mh] NOT "Humans"[mh]))

COCHRANE Central

#1	[Carcinoma, Non-Small-Cell Lung] MeSH	3047
#2	"non-small cell lung cancer":ti,ab,kw	6556
#3	"non small-cell lung cancer":ti,ab,kw	6556
#4	"non-small-cell lung cancer":ti,ab,kw	7080
#5	"non small cell lung cancer":ti,ab,kw	7256
#6	"NSCLC":ti,ab,kw	4765
#7	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6	
- 7849 referencer		
#8	atezolizumab:ti,ab,kw	116
#9	tecentriq:ti,ab,kw	4
#10	pembrolizumab:ti,ab,kw	382
#11	keytruda:ti,ab,kw	11
#12	nivolumab:ti,ab,kw	502
#13	opdivo:ti,ab,kw	17
#14	#8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13	
-875 referencer		
#15	#7 and #14	

I alt 206 referencer

I tillæg til disse referencer vil de respektive EMA's European public reports (EPARs) blive konsulteret.

4.1 Relevante studier

Tabel 3 Relevante studier udvalgt til vurderingen

Reference (title, author, journal, year)	Trial name	NCT number	Dates of study (start and expected completion date)	Relevant for clinical question
Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised	OAK	02008227	March 2014- Dec 2018 (study completion)	<i>Relevant for clinical question 1, 2 and 3</i>

controlled trial Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, et al. Lancet 2017[1]				
Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial Fehrenbacher L, Spira A, Ballinger M et al. Lancet 2016[2]	POPLAR	01903993	Aug 2013-Jan 2018 (study completion)	<i>Relevant for clinical question 2,3</i>
Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1- positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial Herbst R, Baas P, Kim DW et al. Lancet 2016[3]	KEYNOTE-010	01905657	Aug 2013- March 2019 (study completion)	<i>Relevant for clinical question 3</i>
Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer Brahmer J, Reckamp KL, Bass P, et al. N Engl J Med 2015[4]	CheckMate 017	01642004	Oct 2012- Jan 2018 (study completion)	<i>Relevant for clinical question 1</i>
Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell	CheckMate 057	01673867	Nov 2012-Nov 2018	<i>Will not be used directly in clinical questions but is included in study by Horn et al 2017</i>

Lung Cancer Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L et al. N Engl J Med 2015[5]				
Nivolumab Versus Docetaxel in Previously Treated Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Two-Year Outcomes From Two Randomized, Open-Label, Phase III Trials (CheckMate 017 and CheckMate 057) Horn L, Spigel DR, Vokes EE et al. J Clin Oncol 2017[6]	CheckMate 017 CheckMate 057	01642004 01673867	Oct 2012- Jan 2018 (study completion) Nov 2012- Nov 2018 (study completion)	<i>Relevant for clinical question 1</i>
Abstract: Patient-reported outcomes (PROs) in OAK: a phase III study of atezolizumab vs docetaxel in nonsmall-cell lung cancer (NSCLC) Bordoni R, Ciardiello F, Pawel J et al. [7]	OAK	02008227	March 2014- Dec 2018 (study completion)	<i>Relevant for clinical question 1,2,3</i>
Abstract: OAK, a randomized Ph III study of atezolizumab vs docetaxel in patients with advanced NSCLC: results from subgroup analyses Gadgeel S, Ciardiello F, Rittmeyer A et al.	OAK	02008227	March 2014- Dec 2018 (study completion)	<i>Relevant for clinical question 2</i>

WCLC2016[8]				
Abstract: Clinical efficacy of atezolizumab (atezo) in PD-L1 subgroups defined by SP142 and 22C3 IHC assays in 2L+ NSCLC: Results from the randomized OAK study Gadgeel S, Kowanetz M, Zou W et al. ESMO2017[9]	OAK	02008227	March 2014- Dec 2018 (study completion)	<i>Relevant for Additional question 2,3</i>
Abstract: Updated survival and biomarker analyses of a randomized phase II study of atezolizumab vs docetaxel in 2L/3L NSCLC (POPLAR) Smith D, Vansteenkiste J, Fehrenbacher L et al. ASCO2016[10]	POPLAR	01903993	Aug 2013-Jan 2018 (study completion)	<i>Relevant for Clinical question 2,3</i>

4.2 Hovedkarakteristika af udvalgte studier

Hovedkarakteristika af udvalgte studier er præsenteret i tabel A2(A2a-A2e). Der redegøres for relevante forskelle imellem studierne i afsnit 5.1.1 og 5.1.2 samt for eventuel betydning for resultaterne af de komparative analyser i afsnit 5.1.3.

Der er udvalgt primære studier, som belyser de patientpopulationer, som de kliniske spørgsmål er relateret til. Derudover er der udvalgt 4 abstracts med data, der findes relevante for de respektive analyser i de af MR definerede subgrupper omkring PD-L1 ekspression og histologi.

5 Kliniske spørgsmål

Klinisk spørgsmål 1 (atezolizumab vs. nivolumab)

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

5.1.1 Præsentation af relevante studier

Til besvarelse af klinisk spørgsmål 1 anmodes i protokollen om sammenligning af atezolizumab og nivolumab, og det vurderes relevant at anvende følgende studier i analysen:

POPLAR og OAK [1,2]

For atezolizumab anvendes pivotale studier POPLAR og OAK, hhv. fase II og III. Baselinekarakteristika for populationerne (atezolizumab arme vs. docetaxel arme) i studierne vurderes at være velbalancerede (se tabel A2a og A2b). Det vurderes endvidere, at patientpopulationer og studieprocedurer i disse studier er tilstrækkeligt ens til at foretage meningsfuld pooling af data til sammenligningsanalysen, hvor det er relevant (se tabel A4a).

Checkmate 017 (CM 17)[4]

For nivolumab anvendes pivotalt fase III studie Checkmate 017 (CM 17) (se hovedkarakteristika i tabel A2d). Baselinekarakteristika for populationerne i studierne vurderes at være velbalancerede – se tabel A2d.

Af væsentlige forskelle imellem studierne for de to behandlinger fremhæves, at studierne POPLAR og OAK er udført med patienter af både planocellulær og ikke-planocellulær histologi, imens Checkmate 017 er udført alene med patienter af planocellulær histologi. Der er forholdsmæssigt lidt flere mænd og rygere i CM 17 ligesom der er lidt flere PS1 vs PS0 i CM17 sammenlignet med POPLAR og OAK, hvilket er forventeligt i en planocellulær population vs. en blandet planocellulær og ikke-planocellulær population. Fraset histologisk status er inklusions- og eksklusionskriterier imellem studierne meget ens, og det vurderes, at de førnævnte forskelle (køn, rygestatus og PS) kun vil forekomme i meget begrænset omfang imellem CM17 og den planocellulære population af OAK og POPLAR og således vil være uden betydning for

sammenligningen. Disse antagelser bekræftes yderligere af patientsammensætningen i Checkmate 057 (CM 57)[5] (tabel A2e) i ikke-planocellulær population, som ligeledes har færre mænd, færre rygere og færre PS1 vs PS0 sammenlignet med CM17. Af mulig betydning for resultaterne findes der dog betydeligt flere patienter, som har fået mere end én tidligere anti-cancer behandling i OAK og POPLAR (atezo / doc arm) hhv (25%/25%) og (35%/33%) versus CM 17 (nivo / doc arm) (1%/0%). Samme tendens gør sig gældende i forhold til CM57, hvor hhv 12% og 11% (nivo / doc arm) havde fået mere end én tidligere behandling. Det forhold, at patienter der har fået atezolizumab generelt er tungere behandlet end de patienter der har fået nivolumab, er potentielt til ulempe for atezolizumab i sammenligningen.

For studierne POPLAR og OAK indgår hhv. 222 (26%) og 97 (34%) patienter med planocellulær histologi, og det vurderes, at dimensioneringen af det poolede datasæt for totalt 319 planocellulære patienter i POPLAR og OAK retfærdiggør en ligeværdig sammenligning med data for 272 planocellulære patienter i CM 17. Til sammenligning af effektparametre imellem disse studier anvendes så vidt muligt resultater for subgrupper af patienter med planocellulær histologi. I resultatafsnit 5.1.2 redegøres detaljeret for de data, der er udtaget til sammenligningsanalyse.

Af betydning for sammenligningen af overlevelse imellem atezolizumab og nivolumab bemærkes den relativt store forskel, der er i omfanget af efterfølgende immunterapibehandling for docetaxelgruppen imellem studierne. I OAK studiet har 17% af patienterne i docetaxelarmen efterfølgende modtaget immunterapi, hovedsageligt nivolumab sammenlignet med kun 2% af docetaxelpatienterne i CM 17. I POPLAR, som bidrager mindre til overlevelsesanalysen end OAK, havde 5% af docetaxelpatienterne modtaget efterfølgende immunterapi. I lyset af den overlevelsesfordel, der er ved immunterapi, kan dette have ført til en formindskelse af den relative overlevelsesfordel for atezolizumab versus nivolumab i sammenligningsanalysen.

5.1.2 Resultat per studie

Resultater per studie præsenteres i tabel A3a, A3b og A3d, og Kaplan-Meier kurver præsenteres endvidere for samlet overlevelse. Data i *kursiv* (data for ITT) i tabellerne anvendes ikke i sammenligningsanalyserne, men tjener til at styrke læserens opfattelse af det samlede relevante datasæt for behandlingerne. Øvrige data anvendes alle i analyserne. Derudover giver data i *kursiv* (data for ITT) et indblik i, hvad der ligger til grund for EMAs vurdering af lægemidlerne. Her er Medicinrådets forespurgte datagrundlag væsentlig mere specifik, som i dette tilfælde for sammenligningen af atezolizumab med nivolumab, hvor sammenligningen vil bygge på data for en PD-L1 subgruppe af NSCLC patienter med planocellulær histologi.

5.1.3 Komparative analyser

Resultater samt metodebeskrivelse per PICO fremgår af tabel A4a.

Samlet overlevelse (tabel A4a)

Atezolizumab

Til analysen af samlet overlevelse anvendes data for patienter med planocellulær histologi med PD-L1 <1% fra OAK studiet. Der findes ikke data for POPLAR studiet i denne subgruppe, hvorfor pooling af data her ikke er mulig.

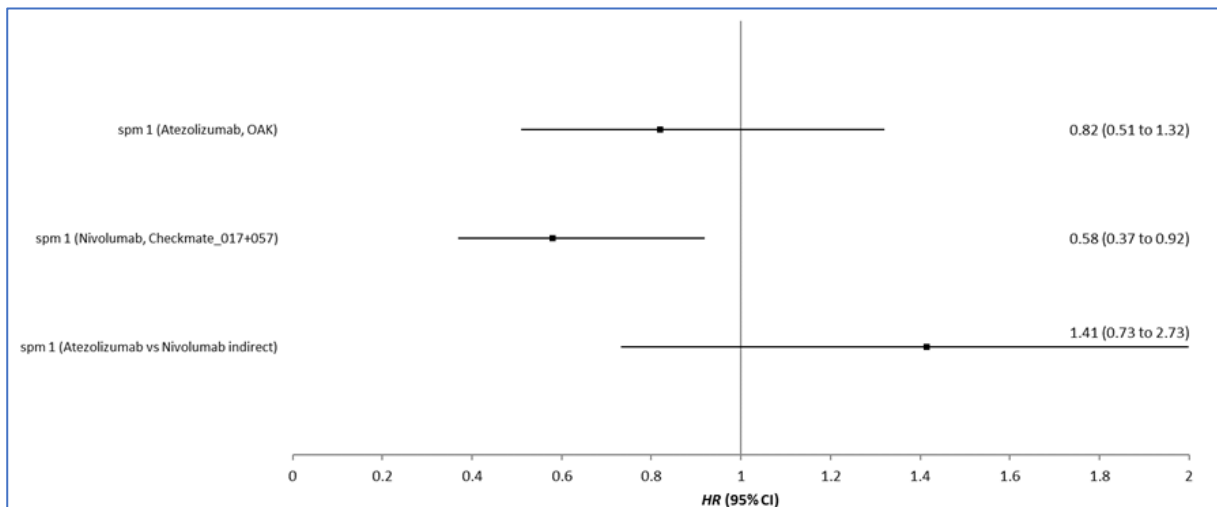
Nivolumab

Til analysen af samlet overlevelse anvendes data for patienter med planocellulær histologi med PD-L1 <1% fra Checkmate 017 studiet.

Resultat:

Der findes en absolut forskel imellem atezolizumab og nivolumab på 2,3 måneder til fordel for nivolumab. Hazard ratioen imellem behandlingerne er 1,41 (95% CI 0,73 til 2,73), hvilket ikke er signifikant og kategoriseres efter Medicinrådets anbefaling som "ingen merværdi".

Figur 1 Samlet overlevelse - atezolizumab vs nivolumab



Behandlingsophør grundet bivirkninger (tabel A4a)

Atezolizumab

Data for sikkerhed opgøres i ITT populationer og ikke på subgruppe-niveau, hvorfor der anvendes poolede data for ITT populationerne (sq og nsq uanset PD-L1 status) af POPLAR og OAK til denne sammenligning.

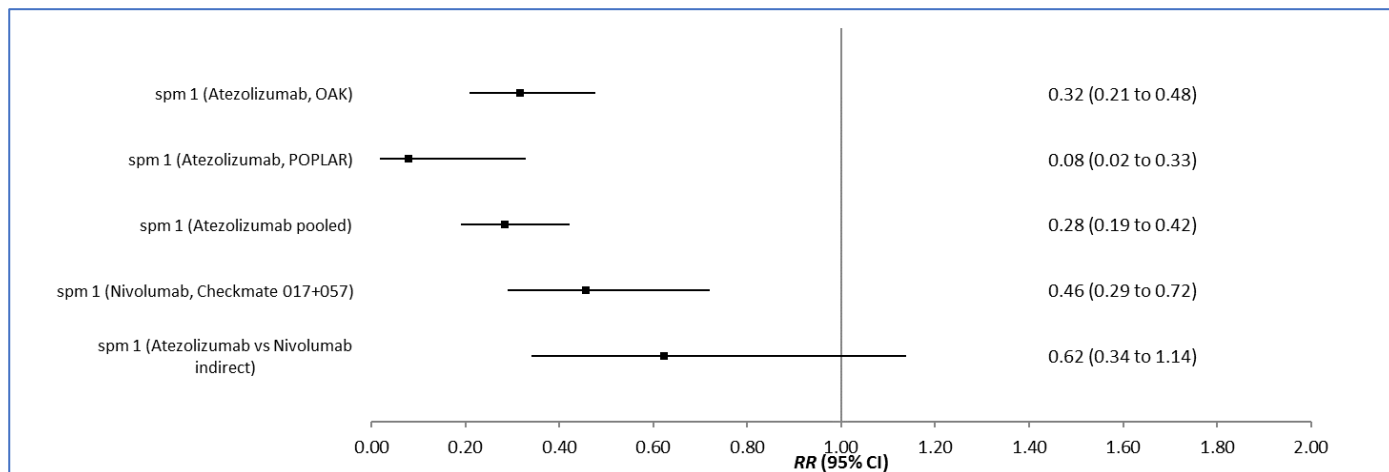
Nivolumab

Det tilstræbes at anvende data med længst mulig opfølgningstid samt størst mulig sammenlignelighed. Derfor vælges for nivolumab at anvende en pooled dataopfølgning for studierne Checkmate 017 (sq population) og Checkmate 057 (nsq population) (Horn et al, JCO 10 Dec 2017)[6].

Resultat:

Der findes en absolut forskel imellem atezolizumab og nivolumab på 2,3% til fordel for atezolizumab. Den relative risiko (RR) er 0,62 (95% CI [0,34 til 1,4]), hvilket dog ikke er signifikant og kategoriseres efter Medicinrådets anbefaling til ”ingen merværdi”.

Figur 2 Behandlingsophør grundet bivirkninger - atezolizumab vs. nivolumab



Progressionsfri overlevelse (tabel A4a)

Der findes ikke PFS data for atezolizumab i subgruppen PD-L1<1% af subgruppen planocellulær histologi, hvorfor denne sammenligning ikke er mulig.

Bivirkninger grad 3-4 (se tabel A4a)

Atezolizumab

Data for sikkerhed opgøres i ITT populationer og ikke på subgruppe-niveau, hvorfor der anvendes poolede data for ITT populationerne (sq og nsq uanset PD-L1 status) af POPLAR og OAK i denne sammenligning.

Nivolumab

Det tilstræbes at anvende data med længst mulig opfølgningstid samt størst mulig sammenlignelighed. Derfor er det for nivolumab til denne analyse valgt at anvende en poollet dataopfølgning for studierne Checkmate 017 (sq population) og Checkmate 057 (nsq population) (Horn et al, JCO 10 Dec 2017).

Resultat:

Der findes en absolut forskel imellem atezolizumab og nivolumab på 8,4% til fordel for nivolumab. Den relative risiko (RR) er på 1,84 (95% CI [1,29 til 2,64]), og resultatet kategoriseres efter Medicinrådets anbefaling til ”ingen merværdi”.

Livskvalitet (EORTC-QLQ-C30 og EORTC-QLQ-LC13) [15]

For nivolumab findes i EPARen følgende (s. 40-42):

Som mål for HRQoL undersøges ”forbedring af sygdomsrelaterede symptomer ved uge 12” som andelen af randomiserede patienter som på hvilket som helst tidspunkt havde fald på ≥ 10 mm fra baseline i gennemsnitligt symptom index. Dette blev målt ved anvendelse af LCSS spørgeskema, og der blev ikke fundet nogen forskel imellem nivolumab og docetaxel. Det blev påvist, at den gennemsnitlige symptom score for nivolumab generelt faldt over tid, og at ændringen fra baseline overskred den klinisk relevante tærskelværdi ved ca. 10 måneder. I docetaxel-gruppen var den gennemsnitlige symptom score stabil i den periode, der var patienter nok til at tolke data (ca. 6 mdr.).

Som mål for ændring i overordnet helbredsstatus anvendtes EQ-VAS spørgeskema. Den gennemsnitlige EQ-VAS score var ens for nivolumab og docetaxel ved baseline og øgedes over tid for både docetaxel og nivolumab, hvilket indikerede forbedret overordnet helbredsstatus for patienter, som vedblev under behandling.

Overordnet vurderes livskvaliteten på baggrund af de publicerede data ikke at forringes ved behandling med nivolumab versus docetaxel, men der er ikke tilstrækkelige data til at konkludere på forskellen imellem de to behandlinger.

For atezolizumab, sektion 5.2.3

For analysen af livskvalitet for atezolizumab versus docetaxel henvises til sektion 5.2.3, hvor påvirkningen af livskvaliteten imellem de to behandlinger præsenteres i en direkte sammenligning. Det vurderes af denne analyse, at der er merværdi ved behandling med atezolizumab sammenlignet med docetaxel.

Samlet findes der dog ikke grundlag for at gennemføre en indirekte sammenligningsanalyse imellem atezolizumab og nivolumab, idet datamaterialet er for sparsomt, og der ikke er anvendt samme værktøjer til indsamling af patientrapporterede oplysninger relateret til livskvalitet i studierne.

Konklusion af komparative analyser, spørgsmål 1:

Overordnet konkluderes af ovenstående analyser, at atezolizumab jævnfør Medicinrådets kategorisering ikke fører til merværdi for patienterne i forhold til nivolumab i gruppen af patienter med planocellulær histologi og PD-L1 ekspresion $< 1\%$.

Klinisk spørgsmål 2 (atezolizumab vs. docetaxel)

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

5.2.1 Præsentation af relevante studier

Til besvarelse af klinisk spørgsmål 2 anmodes i protokollen om sammenligning af atezolizumab og docetaxel, og det vurderes relevant at anvende data fra POPLAR og OAK[1,2], hhv fase II og III, hvor de to stoffer sammenlignes direkte.

Baselinekarakteristika for populationerne (atezolizumab arme vs. docetaxel arme) i studierne vurderes at være velbalancerede – se tabel A2a og A2b. Det vurderes endvidere, at patientpopulationer og studieprocedurer i disse studier er tilstrækkeligt ens til at foretage meningsfuld pooling af data til sammenligningsanalysen, hvor det er relevant (se tabel A4b).

I resultat afsnit 5.2.2 redegøres detaljeret for de data, der er udtaget til sammenligningsanalyse.

Af betydning for sammenligningen af overlevelse imellem atezolizumab og docetaxel bemærkes, at 17% af patienterne i docetaxelarmen i OAK og 5 % af patienterne i POPLAR har modtaget efterfølgende immunterapi, hovedsageligt nivolumab. I lyset af den overlevelseshfordel, der er ved immunterapi, kan dette have ført til en formindskelse af den overlevelseshfordel, der er for atezolizumab versus docetaxel.

5.2.2 Resultat per studie

Resultater per studie præsenteres i tabel A3a og A3b og Kaplan-Meier kurver præsenteres endvidere for samlet overlevelse. Data i *kursiv* (data for ITT) i tabellerne anvendes ikke i sammenligningsanalyserne, men tjener til at styrke læserens opfattelse af det samlede relevante datasæt for behandlingerne. Øvrige data anvendes alle i analyserne. Derudover giver data i *kursiv* (data for ITT) indsigt i, hvad der ligger til grund for EMAs vurdering af lægemidlerne. I den forbindelse er Medicinrådets efterspurgte datagrundlag væsentlig mere specifik, som i dette tilfælde for sammenligningen af atezolizumab med docetaxel, hvor sammenligningen vil bygge på data for en PD-L1 subgruppe af NSCLC patienter.

5.2.3 Komparative analyser

Resultater samt metodebeskrivelse per PICO fremgår af tabel A4b.

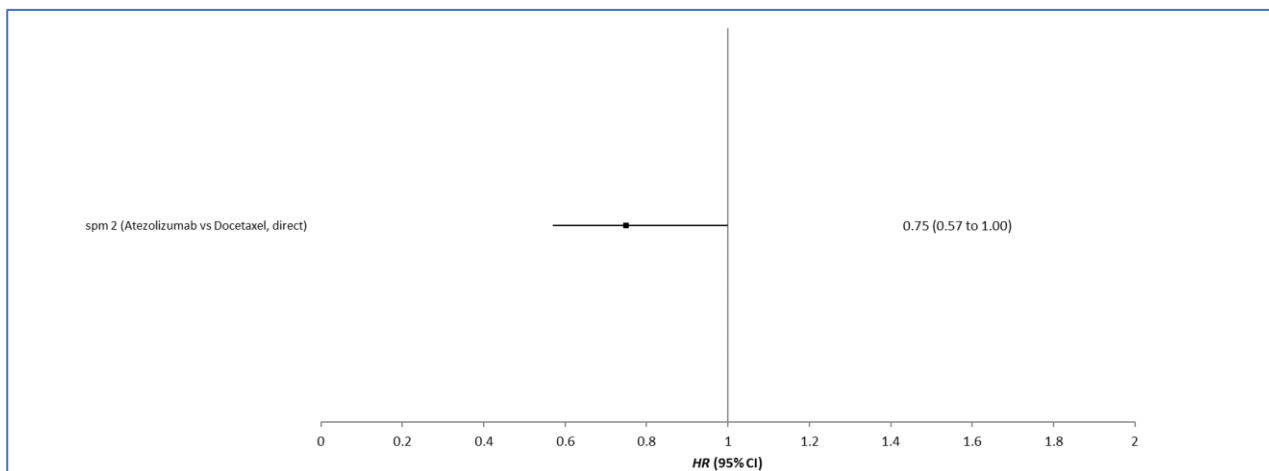
Samlet overlevelse (tabel A4b)

Til analysen af samlet overlevelse anvendes data for patienter med ikke-planocellulær histologi med PD-L1 <1% fra OAK studiet. Der findes ikke data fra POPLAR studiet i denne subgruppe, hvorfor pooling af data her ikke er mulig.

Resultat:

Der findes en absolut forskel imellem atezolizumab og docetaxel på 2,8 måneder til fordel for atezolizumab, hvilket overstiger den mindste klinisk relevante forskel på 2 mdr. defineret i protokollen. Hazard ratioen (HR) er på 0,75 (95% CI [0,57 til 1,00]) svarende til en relativ reduktion i risikoen for død på 25%. Resultatet kategoriseres efter Medicinrådets anbefaling til en "lille merværdi" til fordel for atezolizumab.

Figur 3 Samlet overlevelse - atezolizumab vs docetaxel



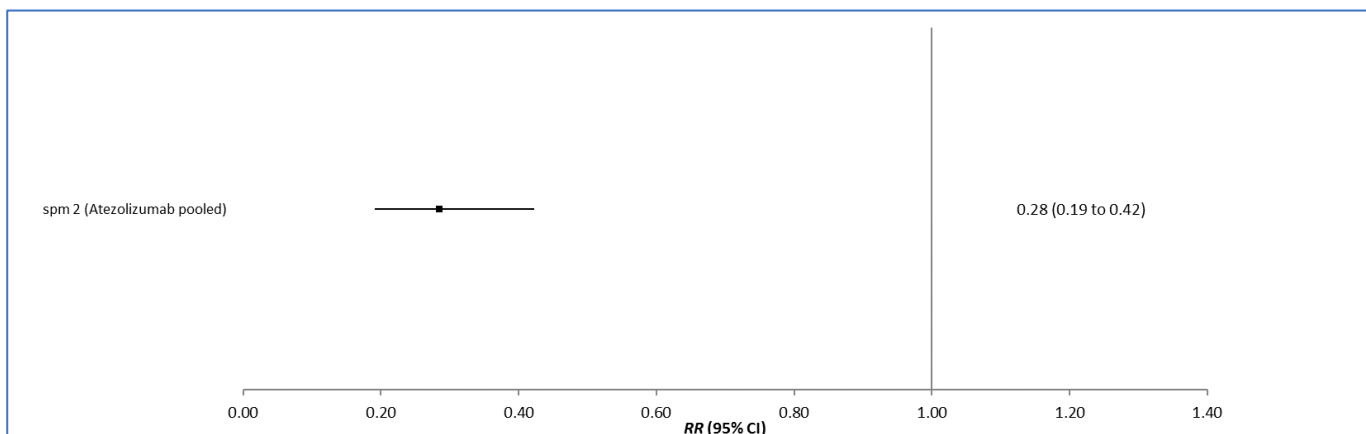
Behandlingsophør grundet bivirkninger (tabel A4b)

Data for sikkerhed opgøres i ITT populationer og ikke på subgruppe-niveau, hvorfor der anvendes poolede data for ITT populationerne (sq og nsq uanset PD-L1 status) af POPLAR og OAK til denne sammenligning.

Resultat:

Der findes en absolut forskel imellem atezolizumab og docetaxel på 10,8 % til fordel for atezolizumab, hvilket overstiger den mindste klinisk relevante forskel på 5% defineret i protokollen. Den relative risiko (RR) er signifikant på 0,28 (95% CI [0,19 til 0,42]), svarende til en relativ reduktion i risikoen for at opleve behandlingsophør grundet bivirkninger på 72% med atezolizumab sammenlignet med docetaxel. Denne forbedring kategoriseres efter Medicinrådets anbefaling til en "stor merværdi" for atezolizumab.

Figur 4 Behandlingsophør grundet bivirkninger - atezolizumab vs docetaxel



Progressionsfri overlevelse (se tabel A4b)

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

Der findes en absolut forskel imellem atezolizumab og docetaxel på 1,5 måneder til fordel for docetaxel. Hazard ratioen (HR) er på 1,02 (95% CI [0,84 til 1,25]) til fordel for atezolizumab, men resultatet er ikke signifikant og kategoriseres efter Medicinrådets anbefaling til en "ingen merværdi".

Bivirkninger grad 3-4 (se tabel A4b)

Data for sikkerhed opgøres i ITT populationer og ikke på subgruppe-niveau, hvorfor der anvendes poolede data for ITT populationerne (sq og nsq uanset PD-L1 status) af POPLAR og OAK i denne sammenligning.

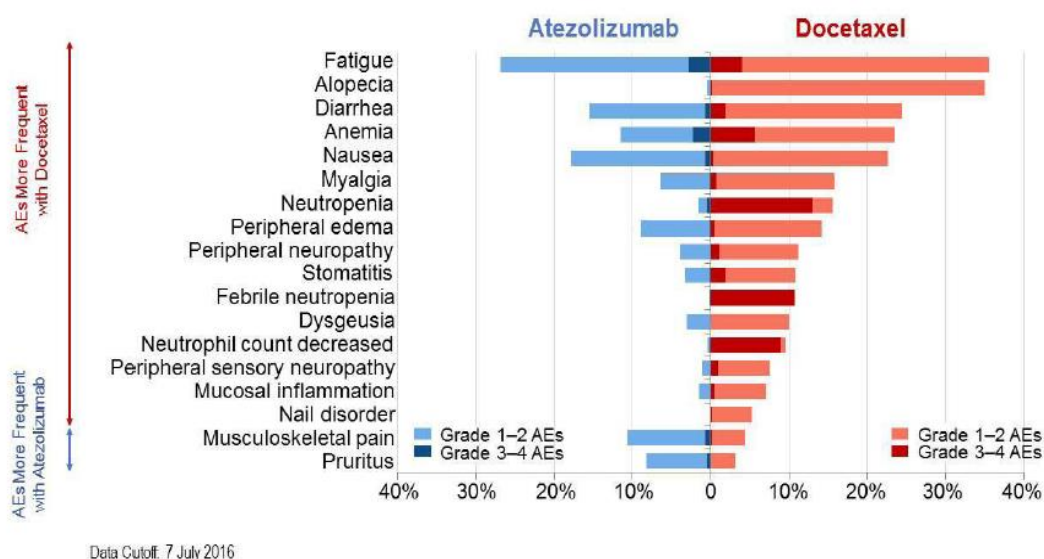
Resultat:

Der findes en absolut forskel imellem atezolizumab og docetaxel på 27,8%, hvilket overstiger den mindste klinisk relevante forskel på 5% defineret i protokollen. Den relative risiko (RR) er på 0,34 (95% CI [0,28 til 0,41]), svarende til en reduktion i risikoen for at opleve grad 3-4 bivirkninger på 66% med atezolizumab sammenlignet med docetaxel. Denne forbedring kategoriseres efter Medicinrådets anbefaling til en "stor merværdi" for atezolizumab.

Ud over omfanget af svære bivirkninger har typen af svære bivirkninger indflydelse på patienternes tilstand samt risiko for komplikationer. Sværhedsgrad og type af bivirkninger beskrives detaljeret i OAK studiet, og nedenfor gengives de væsentligste forskelle. For docetaxel fremhæves af særlig betydning de hæmatologiske bivirkninger neutropeni, febril neutropeni og anæmi som i OAK observeredes i grad 3-4 i flg. frekvenser (13,0%; 10,7% og 5,7%) sammenlignet med (0,5%; 0,2% og 2,3%) for atezolizumab. Af særlig betydning for atezolizumab fremhæves forekomsten af de immunmedierede bivirkninger pneumonitis og hepatitis, som i OAK observeredes i grad 3 i hhv. 0,9% og 0,5% (hhv. 4 og 2 patienter ud af 425). Nedenstående figur 5 illustrerer forekomsten af bivirkninger af alle grader, som afviger $\geq 5\%$ for atezolizumab versus docetaxel.

Samlet vurderes, at sikkerhedsprofilen er i væsentlig grad til fordel for atezolizumab versus docetaxel.

Figur 5 Bivirkninger alle grader ($\geq 5\%$ forskel imellem behandlingsarme) i safety populationen af OAK; data cut 07 Jul 2016, (figur fra Clinical Study Report OAK)



1

Livskvalitet (EORTC-QLQ-C30 og EORTC-QLQ-LC13) [7]

Patientrapporterede oplysninger er indsamlet i OAK ved anvendelse af to spørgeskemaer EORTC QLQ-030 og dets lungemodul QLQ-LC13. Analyserne inkluderede "tid til forværring" (TTD) af lungecancer symptomer, fysisk funktion og "rolle-funktion", HRQoL, longitudinel analyse af ændrede gennemsnitlige forskelle fra baseline til cyklus 5 og 6 samt andel patienter med klinisk betydningsfuld forværring af symptomer ved cyklus 5 og 6. Mindste klinisk relevante ændring defineres af Medicinrådet til 5 til 10 point.

EORTC QLQ-030: Atezolizumab forsinkede tid til forværring af fysisk funktion (HR: 0,75 CI [0,58-0,98]) og "rollefunktion" (HR: 0,79 CI [0,62-1,00]), hvilket for begge parametre kategoriseres som "lille merværdi" for atezolizumab. Der blev observeret forsinket tid til forværring (TTD) af bryst smerter med atezolizumab (HR: 0,71 CI [0,49-1,05]), men "ingen merværdi" og ingen forskel i TTD for andre lungecancer symptomer eller HRQoL. De longitudinale analyser viste absolut risikoreduktion til fordel for atezolizumab på over 5% for flg. lungecancer symptomer: Dyspnø (Cyklus 6: - 5,92; $p=0,0138$); Fatigue (Cyklus 5: - 6,27; $p= 0,0015$ og cyklus 6: - 7,66; $p=0,0003$); fysisk funktion (cyklus 6: - 6,64; $p<0,0001$), alle svarende til en "lille ændring".

EORTC QLQ-LC13: Færre patienter behandlet med atezolizumab oplevede forværring af muligt behandlingsrelaterede klinisk betydningsfulde symptomer: Ømhed i mund (cyklus 5: -7,29, $p<0,0001$ og cyklus 6: -9,23, $p<0,0001$) sv.t. en "lille ændring"; perifer neuropati (cyklus 5: -12,98; $p<0,0001$ og cyklus 6: - 15,71; $p<0,0001$) sv.t. en "moderat ændring" og hårtab (cyklus 5: -50,59; $p<0,0001$ og cyklus 6: -47,04; $p<0,0001$) sv.t. en "stor ændring".

På ingen af de definerede parametre til mål for livskvalitet findes en ændring på ≥ 5 point til fordel for docetaxel; der findes overodnet en tendens til ændringer til fordel for atezolizumab, og på ovennævnte parametre findes klinisk betydningsfulde ændringer til fordel for atezolizumab. Samlet vurderes for livskvalitet, at der er merværdi ved behandling med atezolizumab sammenlignet med behandling med docetaxel.

Konklusion af komparative analyser, spørgsmål 2:

For de to kritiske effektmål samlet overlevelse og behandlingsophør grundet bivirkninger findes hhv. en lille og en stor merværdi. For de tre vigtige effektmål progressionsfri overlevelse, bivirkninger af grad 3-4 og livskvalitet findes hhv. ingen merværdi, stor merværdi og lille merværdi. De kritiske effektmål vejer tungest i analysen, og det vurderes overordnet, at behandling med atezolizumab fører til merværdi sammenlignet med behandling med docetaxel i gruppen af patienter med ikke-planocellulær histologi og ekspresion af PD-L1 <1%.

Denne vurdering underbygges af EMAs vurdering, som har medført godkendelse af atezolizumab til NSCLC patienter (planocellulær og ikke-planocellulær) uanset PD-L1 udtryk. Se resultater for PFS og OS i ITT populationerne og øvrige subgrupper samt Kaplan-Meier kurver for OAK og POPLAR i tabel A2a og b.

Klinisk spørgsmål 3 (atezolizumab vs. pembrolizumab)

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

5.3.1 Præsentation af relevante studier

Til besvarelse af klinisk spørgsmål 3 anmodes i protokollen om sammenligning af atezolizumab og pembrolizumab, og det vurderes relevant at anvende følgende studier i analysen:

POPLAR og OAK [1,2]

For atezolizumab anvendes pivotale studier POPLAR og OAK, hhv. fase II og III. Baselinekarakteristika for populationerne (atezolizumab arme vs. docetaxel arme) i studierne vurderes at være velbalancerede (se tabel A2a og A2b). Det vurderes endvidere, at patientpopulationer og studieprocedurer i disse studier er tilstrækkeligt ens til at foretage meningsfuld pooling af data til sammenligningsanalysen, hvor det er relevant (se tabel A4c).

Keynote-010 (K-010) [3]

For Pembrolizumab anvendes pivotalt fase III studie Keynote-010 (K-010) (se tabel A2c). Baselinekarakteristika for populationerne i studierne vurderes at være velbalancerede.

En væsentlig forskel imellem studierne er, at Keynote-010 udelukkende er udført i patienter med PD-L1 ekspresion $\geq 1\%$, hvor POPLAR og OAK studierne er udført med patienter uanset PD-L1 ekspresion. Dette anses dog ikke af betydning for nærværende analyse, som foretages i subgrupper med PD-L1 ekspresion $\geq 1\%$. Derudover vurderes patientpopulationerne i studierne at være meget tæt på hinanden i sammensætning.

Omfanget af efterfølgende behandling med immunterapi for docetaxelarmen vurderes at være velbalanceret imellem studierne. I OAK studiet har 17% af patienterne i docetaxelarmen efterfølgende modtaget immunterapi, hovedsageligt nivolumab, sammenlignet med 13 % af docetaxelpatienterne i

Keynote-010. I POPLAR, som bidrager mindre til overlevelsesanalysen end OAK, havde 5% af docetaxelpatienterne modtaget efterfølgende immunterapi.

En forskel af nogen betydning i relation til bivirkningsanalysen er, at svære bivirkninger i Keynote-10 studiet er rapporteret samlet for grad 3-5, hvor bivirkninger i OAK og POPLAR (ligesom i øvrigt for Checkmate studierne med nivolumab) er rapporteret samlet for grad 3-4. Det er ikke muligt at korrigere for dette uden kildedata fra Keynote-010, som ikke haves, og sammenligningen foretages derfor imellem grad 3-4 for OAK og POPLAR versus grad 3-5 for Keynote-010. I en relativ sammenligningsanalyse, giver dette en fordel for pembrolizumab i forhold til atezolizumab, idet der i OAK (atezo vs doc) og i POPLAR (atezo vs doc) observeres hhv (1 vs 0 dødsfald) og (1 vs 3 dødsfald), som altså ikke tælles med under grad 3-4, imens der for pembrolizumab (pembro vs doc) observeres 3 vs 5 dødsfald, som tælles med i grad 3-5. Omvendt giver det en fordel for atezolizumab på den absolutte forskel. Disse forhold, vurderes ikke at have afgørende betydning for resultatet af denne analyse.

Opfølgningstiden for atezolizumab-studierne OAK og POPLAR er hhv. 21 mdr og 14,8 mdr, imens opfølgningstiden for pembrolizumab (Keynote-010) er 13,1 mdr. Den kortere opfølgningstid for pembrolizumab, vil give pembrolizumab en fordel ift. absolut forskel af bivirkninger, ligesom det formentlig også vil påvirke den relative forskel til fordel for pembrolizumab.

5.3.2 Resultat per studie

Resultater per studie præsenteres i tabel A3a, A3b og A3c og Kaplan-Meier kurver præsenteres endvidere for samlet overlevelse. Data i *kursiv* i tabellerne (data for ITT) anvendes ikke i sammenligningsanalyserne, men tjener til at styrke læserens opfattelse af det samlede relevante datasæt for behandlingerne. Øvrige data anvendes alle i analyserne. Derudover giver data i *kursiv* (data for ITT) indblik i, hvad der ligger til grund for EMAs vurdering af lægemidlerne. Her er Medicinrådets forespurgte datagrundlag væsentlig mere specifik, som i dette tilfælde for sammenligningen af atezolizumab med pembrolizumab, hvor sammenligningen vil bygge på data for en PD-L1 subgruppe af NSCLC patienter.

5.3.3 Komparative analyser

Resultater samt metodebeskrivelse per PICO fremgår af tabel A4c.

Samlet overlevelse (tabel A4c)

Atezolizumab

Til analysen af samlet overlevelse anvendes poolede data for OAK og POPLAR studiet for patienter med med PD-L1 $\geq 1\%$.

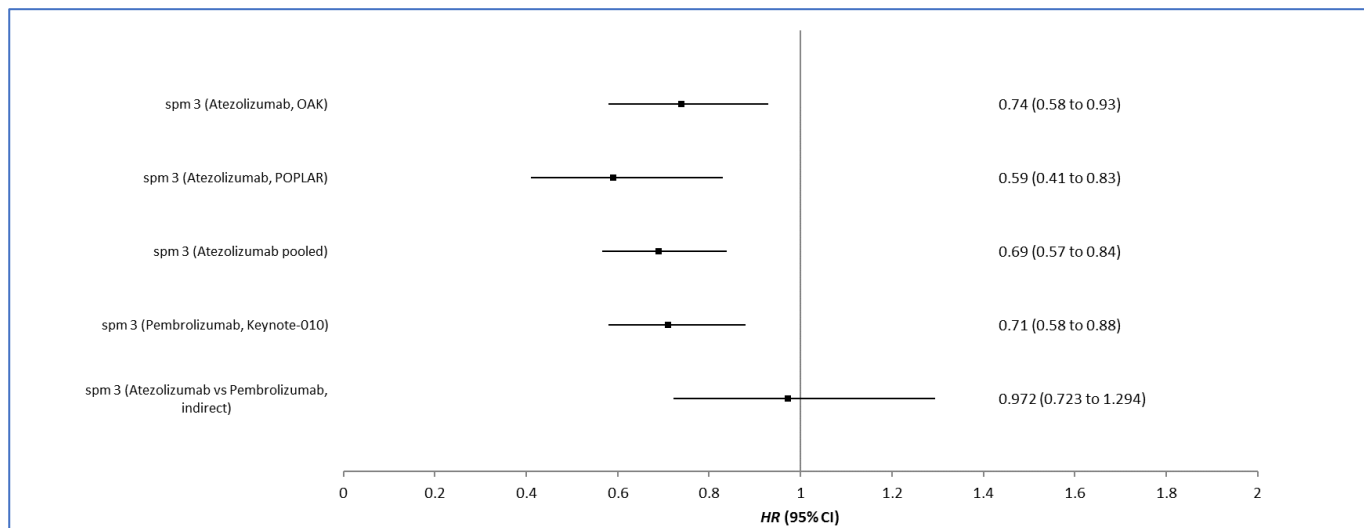
Pembrolizumab

Til analysen af samlet overlevelse anvendes data for patienter med med PD-L1 $\geq 1\%$ fra Keynote-10 studiet.

Resultat:

Der findes en absolut forskel imellem atezolizumab og pembrolizumab på 3,75 måneder til fordel for atezolizumab. Hazard ratioen er 0,97 (95% CI [0,72 til 1,30]) og kategoriseres efter Medicinrådets anbefaling som "ingen merværdi".

Figur 6 Samlet overlevelse - atezolizumab vs pembrolizumab



Behandlingsophør grundet bivirkninger (tabel A4c)

Atezolizumab

Data for sikkerhed opgøres i ITT populationer og ikke på subgruppe-niveau, hvorfor der anvendes poolede data for ITT populationerne af POPLAR og OAK til denne sammenligning.

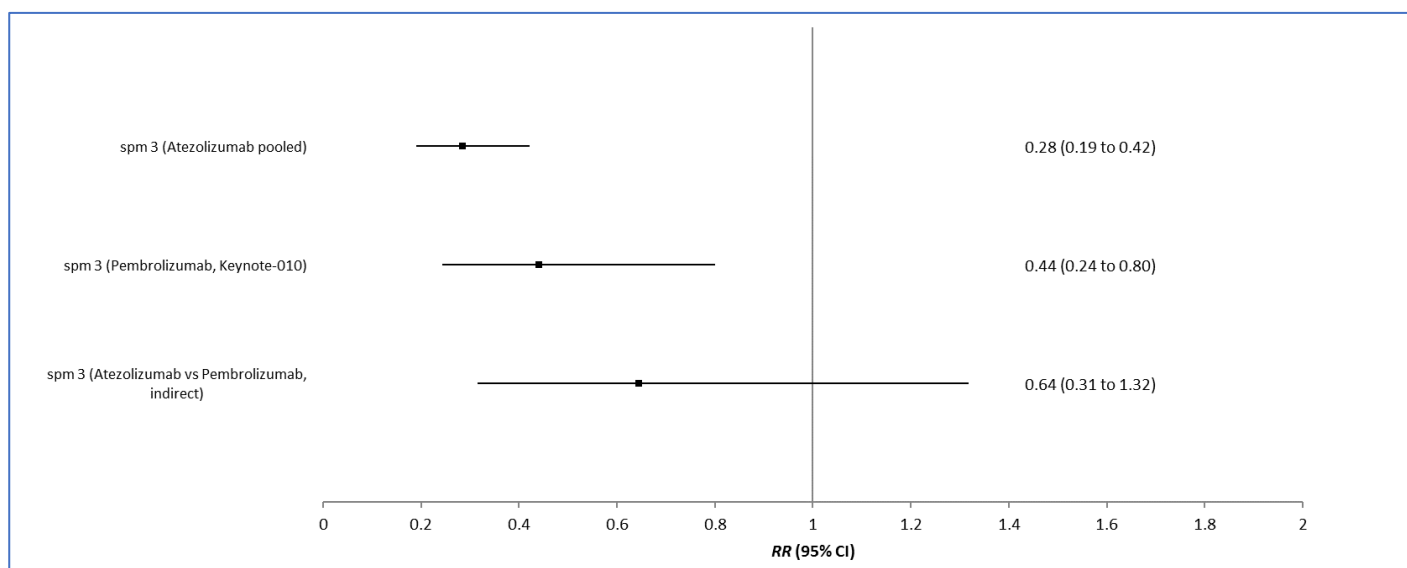
Pembrolizumab

For pembrolizumab anvendes ITT data for Keynote 010 studiet.

Resultat:

Der findes en absolut forskel imellem atezolizumab og pembrolizumab på 1,6% til fordel for atezolizumab. Den relative risiko (RR) er på 0,64 (95% CI [0,31 til 1,32]), hvilket dog ikke er signifikant og kategoriseres efter Medicinrådets anbefaling til "ingen merværdi".

Figur 7 Behandlingsophør grundet bivirkninger - atezolizumab vs pembrolizumab



Progressionsfri overlevelse (se tabel A4c)

I analysen sammenlignes poolede PFS data for OAK og POPLAR i subgruppen PD-L1 \geq 1% med PFS for Keynote-10 (PD-L1 \geq 1%).

Der findes en absolut forskel imellem atezolizumab og pembrolizumab på 0,89 måneder til fordel for pembrolizumab. Hazard ratioen (HR) er 1,01 (95% CI [0,79 til 1,29]) til fordel for pembrolizumab, men resultatet er ikke signifikant og kategoriseres efter Medicinrådets anbefaling til "ingen merværdi".

Bivirkninger grad 3-4 / 3-5 (se tabel A4c)

Atezolizumab:

Der anvendes poolede data af bivirkninger af grad 3-4 for ITT populationerne af POPLAR og OAK.

Pembrolizumab:

Der anvendes data af bivirkninger af grad 3-5 for ITT populationen af Keynote-010.

Resultat:

Der findes en absolut forskel imellem atezolizumab og pembrolizumab på 0,8% til fordel for atezolizumab. Den relative risiko (RR) er på 0,94 (95% CI [0,65 til 1,36]) til fordel for atezolizumab, hvilket dog ikke er signifikant, og resultatet kategoriseres efter Medicinrådets anbefaling til "ingen merværdi".

Livskvalitet (EORTC-QLQ-C30 og EORTC-QLQ-LC13) [14]

For pembrolizumab findes i EPARen (s. 50-51) følgende:

Der anvendtes følgende questionnaires: EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13 og EQ-5D-3L.

Data for EORTC QLQ-C30 summeres i figur 22 og 23 i EPARen. Figurerne viser gennemsnitlige ændringer fra baseline til uge 12 for hhv. "functioning scales" og "symptom scales". Der er ikke angivet eksakte værdier for ændringerne på de to skalaer, og der kan heller ikke visuelt konstateres signifikante forskelle imellem pembrolizumab og docetaxel.

Data for EORTC QLQ-LC13 beskrives i EPARen. Der konstateres numerisk forbedring for pembrolizumab fra baseline til uge 12 i de fleste EORTC lungecancer symptomer hvorimod der for docetaxel konstateres en numerisk forringelse. Det beskrives, at der med få undtagelser konstateres superior numerisk ændring fra baseline for pembrolizumab sammenlignet med docetaxel, og at mange af disse opnåede statistisk signifikans. Sammenlignet med docetaxel øgede pembrolizumab tid til forringelse af de sammensatte QLQ-LC13 endepunkter hoste, dyspnø og bryst smerter ved en ændring på 10 point for to på hinanden følgende scorer.

For EQ-5D-3L beskrives at data er konsistente med resultaterne af QLQ-C30, men at data ikke vises.

Roche vurderer på baggrund af de publicerede data at pembrolizumab ikke forringer livskvaliteten for de angivne parametre i forhold til behandling med docetaxel, og der ses overordnet en tendens til forbedret livskvalitet ved behandling med pembrolizumab versus docetaxel.

For atezolizumab, sektion 5.2.3

For analysen af livskvalitet for atezolizumab versus docetaxel henvises til sektion 5.2.3, hvor påvirkningen af livskvaliteten imellem de to behandlinger præsenteres i en direkte sammenligning. Det vurderes af denne analyse, at der er merværdi ved behandling med atezolizumab sammenlignet med docetaxel.

Samlet findes der dog ikke datamateriale til at gennemføre en egentlig sammenligningsanalyse imellem atezolizumab og pembrolizumab, idet der mangler eksakte værdier i datamaterialet for pembrolizumab.

Konklusion af komparative analyser, spørgsmål 3:

Overordnet konkluderes af denne analyse, at atezolizumab jævnfør Medicinrådets kategorisering ikke fører til merværdi for patienterne i forhold til pembrolizumab i gruppen af patienter med PD-L1 ekspresion $\geq 1\%$.

5.4 Andre overvejelser

Medicinrådet nævner i protokollen, at overvejelser om sammenlignelighed af forskellige assays vil indgå i vurderingen af kvantitative forskelle observeret på de definerede effektmål.

Roche anerkender, at der er anvendt forskellige assays i forskellige pivotale studier for PD-1 og PD-L1 inhibitorer. I OAK studiet med atezolizumab blev PD-L1 ekspresion bestemt på tumorceller og immunceller ved anvendelse af IHC assay VENTANA SP142. Selvom effekt (OS) i OAK studiet korrelerer i nogen grad med PD-L1 ekspresion i immunceller og tumorceller, blev der, i modsætning til hvad der er observeret i studier med PD-1 inhibitorer, også dokumenteret signifikant forbedret OS i PD-L1 negative tumorer (PD-L1 < 1% -

HR: 0,75; 95% CI [0,59 – 0,96]). Der findes ikke data fra større prospektive studier med patienter, som korrelerer effekt af behandling til omfang af PD-L1 ekspresion, bestemt med forskellige assays. For at undersøge om resultaterne observeret i OAK er sammenlignelige på tværs af PD-L1 assays, gennemførte Roche en re-analyse af væv fra 400 patienter i OAK studiet ved anvendelse af IHC assay Dako 22C3 pharmDx [9]. Dako 22C3 er det assay, der er anvendt i lungecancerstudierne med pembrolizumab, og et assay, som i dag anvendes i bred udstrækning til testning af lungecancerpatienter, bl.a. i Danmark. I patientgruppen med PD-L1<1%, blev der observeret en sammenlignelig OS fordel for atezolizumab versus docetaxel ved anvendelse af de to metoder VENTANA SP142 vs. Dako 22C3, hhv. (HR: 0, 55; 95% CI [0,37-0,80]) og (HR: 0, 61; 95% CI [0,45-0,84]). Denne analyse underbygger sammenligneligheden imellem VENTANA SP142 assay og det meget anvendte Dako 22C3 assay samt evidensen for den forbedrede overlevelse, der er observeret i OAK for patienter med PD-L1 negative tumorer.

6 Referencer

References should be formatted using the *Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals: Sample References* by the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) (www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html). Further details of the requirements can be found in *Citing Medicine* (www.nlm.nih.gov/citingmedicine). In-text citations should follow the Vancouver style and use square brackets ([x]).

- [1]Rittmeyer, A., Barlesi, F., Waterkamp, D., Park, K., Ciardiello, F., von Pawel, J et al Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2017 Jan 21 389; 255-265
- [2]Fehrenbacher, L., Spira, A., Ballinger, M., Kowanetz, M., Vansteenkiste, J., Mazieres, J.et al Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. *Lancet* 2016 Apr.30 387:1837-46
- [3]Herbst, R. S., Baas, P., Kim, D. W., Felip, E., Perez-Gracia, J. L., Han, J. Y Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet* 2016 Apr. 9;38: 1540-50
- [4]Brahmer, J., Reckamp, K. L., Baas, P., Crino, L., Eberhardt, W. E., Poddubskaya, E et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer *N Engl J Med* 2015 Jul 9; 373(2):123-35
- [5]Borghaei, H., Paz-Ares, L., Horn, L., Spigel, D. R., Steins, M., Ready, N. E et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer *N Engl J Med* 2015 Oct 22; 373(17):1627-39
- [6]Horn, L., Spigel, D. R., Vokes, E. E., Holgado, E., Ready, N., Steins, M et al. Nivolumab Versus Docetaxel in Previously Treated Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Two-Year Outcomes From Two Randomized, Open-Label, Phase III Trials (CheckMate 017 and CheckMate 057). *J Clin Oncol* 2017, Dec.10; 35(35):3924-3933
- [7]Bordoni R, Ciardiello F, Pawel J, Cortinovis D, He P, Karagiannis T et al. Patient-reported outcomes (PROs) in OAK: a phase III study of atezolizumab vs docetaxel in non-small-cell lung cancer (NSCLC). Abstract WCLC 2017

- [8]Gadgeel S, Ciardiello F, Rittmeyer A, Barlesi F, Cortinovis D, Hida T et al. OAK, a randomized Ph III study of atezolizumab vs docetaxel in patients with advanced NSCLC: results from subgroup analyses. Abstract WCLC Dec 2016
- [9]Gadgeel S, Kowanetz M, Zou W, Hirsch FR, Kerr K, Gandara DR et al. Clinical efficacy of atezolizumab (atezo) in PD-L1 subgroups defined by SP142 and 22C3IHC assays in 2L+ NSCLC: Results from the randomized OAK study. Abstract ESMO Sept 2017
- [10]Smith D, Vansteenkiste J, Fehrenbacher L, Park K, Mazieres J, Rittmeyer A et al. Updated survival and biomarker analyses of a randomized phase II study of atezolizumab. vs docetaxel in 2L/3L NSCLC (POPLAR) Abstract Febr,2 2016 ASCO
- [11]Supplement to Rittmeyer, A., Barlesi, F., Waterkamp, D., Park, K., Ciardiello, F., von Pawel, J et al Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. Lancet 2017
- [12]Study data on file (behandlingsrelaterede grad 3-4 bivirkninger førende til behandlingsophør)
- [13] EPAR 004143/0000 Tecentriq (atezolizumab)
- [14] EPAR 003820/II/0007 Keytruda (pembrolizumab)
- [15] EPAR 003985/II/0001 Opdivo (nivolumab)
- [16] Supplement to Brahmer, J., Reckamp, K. L, Baas, P., Crino, L., Eberhardt, W. E., Poddubskaya, E et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer N Engl J Med 2015
- [17] Statistisk Rapport, Signifikans version 1.1

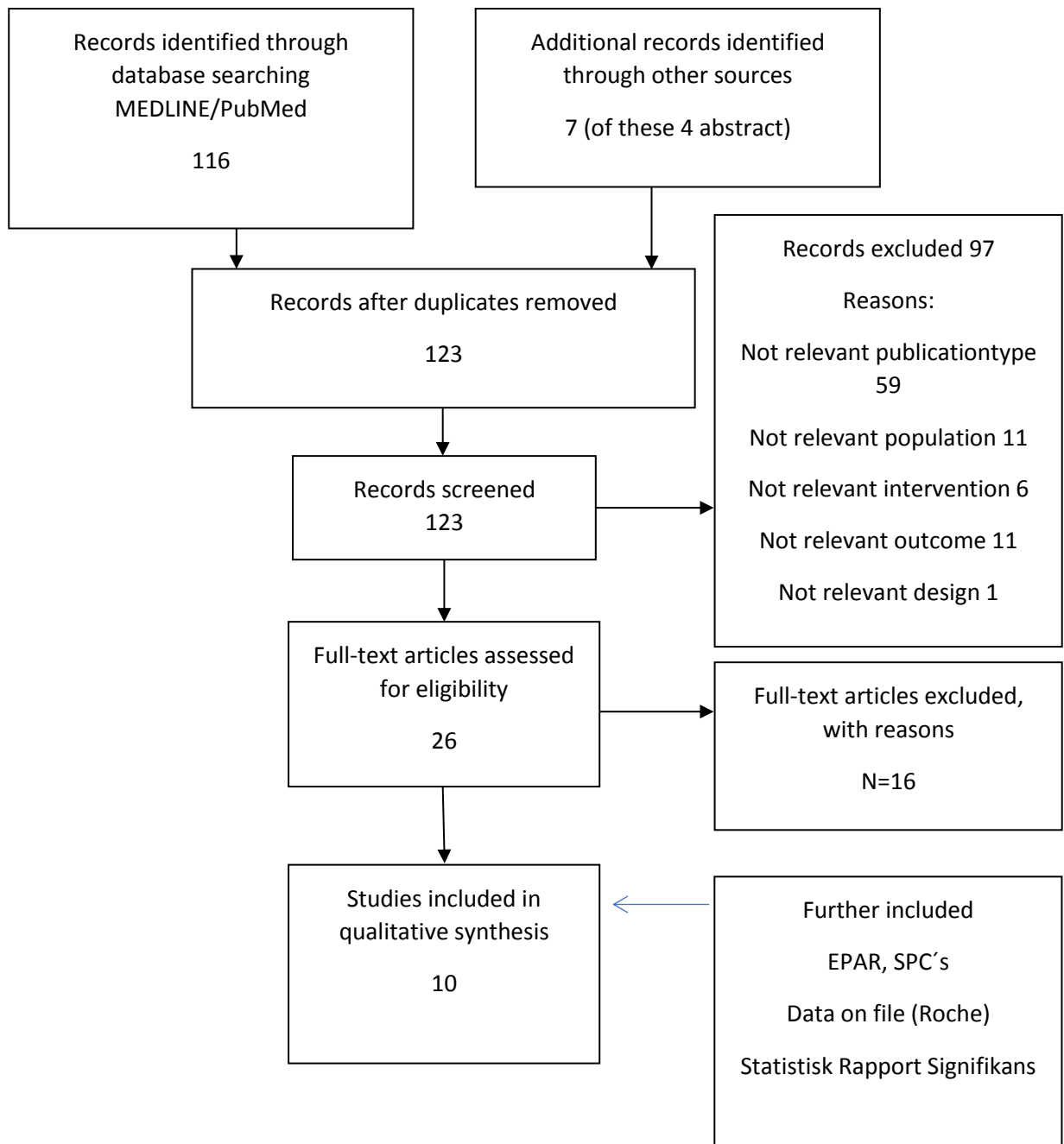
7 Appendix

Litteratursøgning

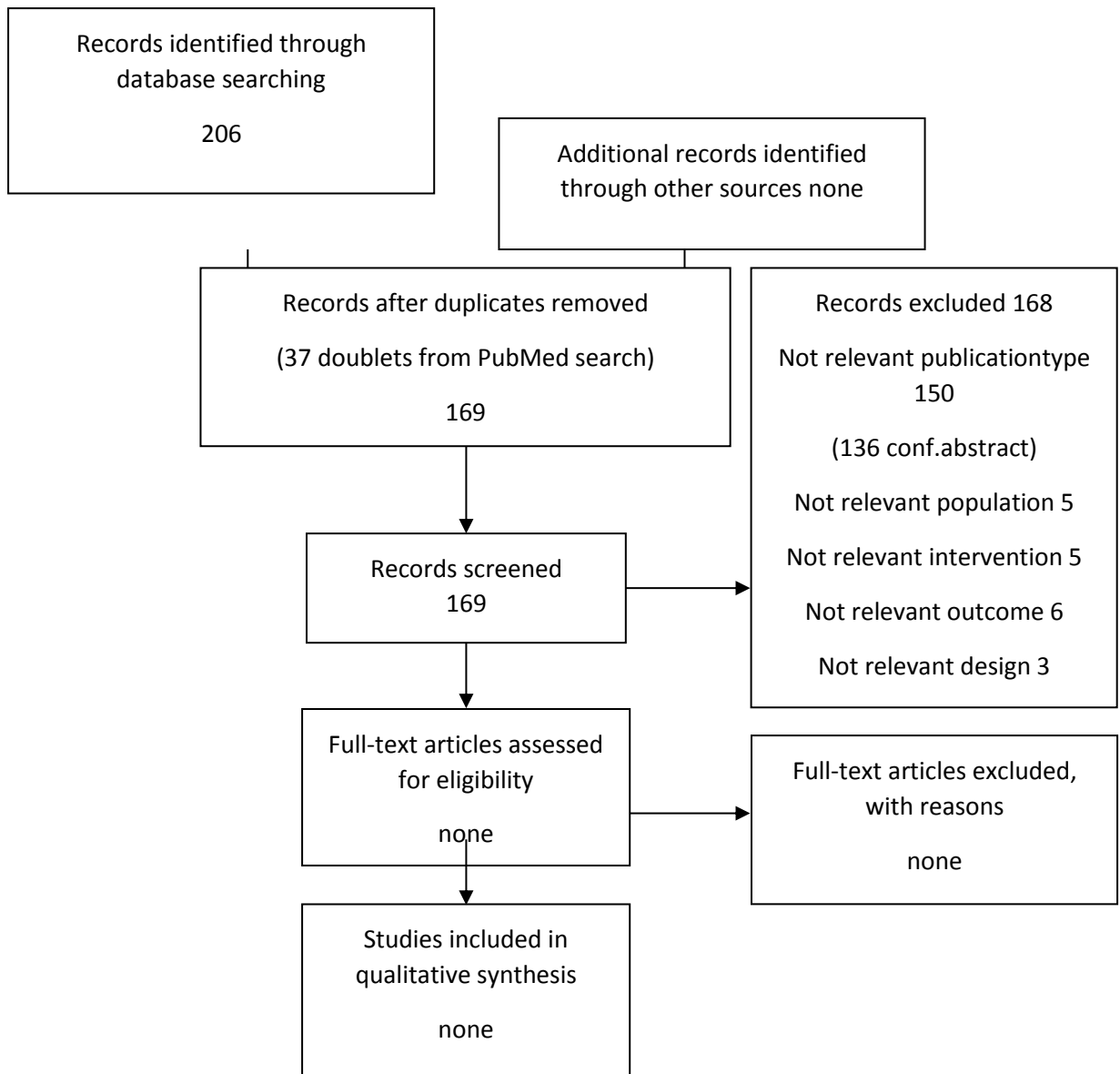
Tabel A1 Inklusion and eksklusion kriterier

<p>Inclusion criteria</p>	<p>Population: voksne patienter ≥ 18 år med lokalt fremskreden eller metastatisk ikke-småcellet lungekræft (NSCLC) efter forudgående behandling med kemoterapi.</p> <p>Intervention(s): atezolizumab</p> <p>Comparator(s): docetaxel, pembrolizumab, nivolumab</p> <p>Outcomes: mindst 1 outcome rapporteret overlevelse, overlevelse i PD-L1 subgrupper, alvorlige bivirkninger (3-4), progressionsfri overlevelse, livskvalitet (HQoL)</p> <p>Settings (if applicable):NA</p> <p>Study design: randomiserede og ikke randomiserede prospektive interventionsstudier fase (2,4 med aktiv eller placebokontrolleret), systematiske reviews</p> <p>Language restrictions: engelsksprogede abstract som tillader tilstrækkelig information</p> <p>Publikationstype: original artikler, systematiske review, Cochrane review</p> <p>Metaanalyse: If all relevant studies (fase 3) for PD1/PDL1 inhibitors are included for relevant indication</p>
<p>Exclusion criteria</p>	<p>Population: studier med rene asiatiske patienter</p> <p>Intervention(s):</p> <p>Comparator(s): øvrige interventioner ikke indenfor PICO, ikke markedsførte eller i klinisk afprøvning, stråling/ radioterapi</p> <p>Outcomes: outcome uden for PICO, hvis studiet ikke rapporterer mindst ét af de outcome som er af interesse,</p> <p>Settings (if applicable):NA</p> <p>Study design: ikke RCT (fase 2,3,4) fase 1 ONLY trials, observationelle studier, RWE, retrospektive, case report, PK/PD studier, database studier, ikke systematiske reviews, post-hoc pooled analyser, pilot studer, sundhedsøkonomiske eller budget impact analyser, in vitro eller dyrestudier,</p> <p>Language restrictions: Fuld tekst for ikke engelsksproget</p> <p>Publikationstype: editorial, commentaries, letters, conference abstracts, posters</p> <p>Metaanalyse: If not all relevant studies for PD1/PDL1 inhibitors are included or irrelevant indications</p>

Flow Diagram MEDLINE



PRISMA Flow Diagram CENTRAL



Hoved karakteristika af udvalgte studier

Studie karakteristika

Tabel A2 Hoved karakteristika af studier

Tabel A2a

Trial name	Study of atezolizumab compared with docetaxel in patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer who have failed platinum- containing therapy: Results OAK study [1]
NCT number	NCT02008227
Objective	To evaluate the efficacy and safety of atezolizumab compared with docetaxel in patients with locally advanced or metastatic NSCLC after failure with platinum- containing chemotherapy
Publications – title, author, journal, year	Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Ciadiello F, von Pawel J, Gadgeel SM et al; OAK study Group. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small –cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicenter randomized controlled trial. Lancet 2017 Jan 21; 389: 255-265 Gadgeel SM – subgroups Bordonni R – PRO Safety analyses (artikler): Khunger M – meta-analyse, pneumonitis PD-1/PD-L1 Pillai RN – meta-analyse, tox PD-1/PD-L1
Study type and design	Interventional, Phase 3, randomized, parallel assignment, open-label international (31 countries) multicenter (194 oncology centres) Open label design, rationale (protocol, ver 7): “Given the unique toxicities associated with docetaxel (i.e., alopecia, neutropenia, febrile neutropenia) and the premedications required (i.e., steroid, anti-emetics, and potentially growth factor support), this will be an open-label study.”
Follow-up time	Primary analysis: 21 months (median)
Population (inclusion and exclusion criteria)	Main inclusion and exclusion criteria Inclusion: 18 years and older Men and women Measurable disease as defined by RECIST; v 1.1) Locally advanced or metastatic NSCLC (stage IIIb, IV or recurrent) squamous and non- squamous Representative formalin-fixed paraffin-embedded (FFPE) tumor specimens ECOG performance status of 0 or 1 Disease progression during or following treatment with a prior platinum- containing regimen for locally advanced, unresectable/inoperable or metastatic NSCLC or disease recurrence within 6 month of treatment with a platinum –based adjuvant/neoadjuvant regimen or combined modality

	<p>regimen with curative intent Life expectancy ≥ 12 weeks</p> <p>Exclusion: Known active or untreated CNS metastases Leptomeningeal disease Malignancies other than NSCLC within 5 y prior to randomization, with the exception of those with a negligible risk of metastasis or death and treated with expected curative outcome History of autoimmune disease History of idiopathic pulmonary fibrosis (including pneumonitis) drug-induced pneumonitis, organizing pneumonia, or evidence of active pneumonitis on screening chest CT scan. History of radiation pneumonitis in the radiation field (fibrosis) is permitted Active hepatitis B or C Prior treatment with docetaxel (docetaxel arm) or prior treatment with CD137 agonists, anti-CTLA4, anti-PD-1, or anti-PD-L1 therapeutic antibody or pathway-targeting agents</p>		
Intervention	<p>Atezolizumab 1200 mg administered via IV infusion (fixed dose) on day 1 of each 21-day cycle (3 weeks) until disease progression, death, unacceptable toxicity, withdrawal of consent, or study termination by sponsor (whichever occurs first)</p> <p>Atezolizumab treatment could continue beyond disease progression if the investigator deemed the patient to be receiving clinical benefit N= 425</p> <p>Docetaxel 75 mg/m² IV infusion on day 1 and each 21-day cycle (3 weeks) until disease progression, death, unacceptable toxicity, withdrawal of consent, or study termination by sponsor (whichever occurs first) N=425</p>		
Baseline characteristics Both group		<u>Atezolizumab (450)</u>	<u>Docetaxel (450)</u>
	Age(years) - Median (range)	63 (33-82)	64 (34-85)
	Sex M/F (%)	61/39	61/39
	Performance status (ECOG 0/1)	36/64	38/62
	Smoking status (ever/never)	80/20	83/17
	Histology (nsq/sq)	74/26	74/26
	Mutation status (%)		
	EGFR (pos/neg/unknown)	10/75/15	10/73/17
	ALK (pos/neg/unknown)	<1/52/47	0/47/53
	KRAS (pos/neg/unknown)	6/23/71	8/24/68
	Previous treatments (1/ ≥ 2)	75/25	75/25
PD-L1 status (TC and IC) (%) (<1%/ $\geq 1\%$ / $\geq 50\%$)	42/57/30	47/52/15	
Treated CNS metastases (%)	10 (total in study)		
Primary and secondary endpoints	Primary:		

	<ul style="list-style-type: none"> • Overall survival (ITT) • Overall survival in (TC/IC 1,2 or 3) <p>Secondary:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Progression rate (ITT) per investigator using RECIST v1.1 • Progression rate ((TC/IC 1, 2 or 3) per investigator using RECIST v1.1 • Progression free survival (PFS) per investigator using RECIST v1.1 • Objective response rate (ORR) per investigator using RECIST v.1.1 • Duration of response (DOR) per investigator using RECIST v.1.1 for responding patients • HQoL (QLQC30; EORTC QLQ-LC13) • Incidence of adverse events
Method of analysis	<p>Intent to Treat (ITT) analysis set included all randomized ITT participants regardless of whether they received any study drug.</p> <p>Primary efficacy analysis population (PP): 1225 patients were randomized in total. The primary analysis is made from results of the first 850 patients who were randomly assigned to a treatment group 425 patients in each group. Outcome of the full data set of 1225 patients is not yet available.</p> <p>The null and alternative hypotheses for the OS analysis in the ITT population as well as in the TC1/2/3 or IC1/2/3 subgroup</p> <p>OS was compared between treatment groups with a stratified log-rank test at the two-sided significance level. The Kaplan-Meier approach was used to estimate median overall survival for each treatment arm and to construct survival curves. Brookmeyer-Crowley methodology to construct the 95% CI's. HR (representing the hazard of death in intervention arms) was estimated using a stratified Cox regression model. PFS and DOR were analysed with same methods as OS analysis. Proportion of patients with an OR and the 95% CI's for each treatment group were calculated with the Clopper-Pearson method and compared between treatment groups with the Cochran –Mantel –Haenszel test.</p> <p>An independent data monitoring committee reviewed safety and the incidence, nature, and severity of adverse events and laboratory abnormalities were assessed by the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Event v. 4.0</p>
Subgroup analyses	<p>Patients were stratified by PD-L1 expression (four categories ICO, IC1, IC2 and IC3) number of previous chemotherapy regimen, histology (non-squamous, squamous). Stratification factors were the same used for randomization.</p>

Tabel A2b

Trial name	Study of atezolizumab compared with docetaxel in patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer who have failed platinum- containing therapy: Results POPLAR study [2]
NCT number	NCT01903993
Objective	To evaluate the efficacy and safety of atezolizumab compared with docetaxel in patients with locally advanced or metastatic NSCLC after failure with platinum- containing chemotherapy
Publications – title, author, journal, year	Fehrenbacher L, Spira A, Ballinger M, Kowanzetz M, Vansteenkiste J, Mazieres J et al. POPLAR study group. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicenter, open-label, phase 2 randomised controlled trial. Lancet 2016 April 30:387: 1837-1846 Abstract: Smidt D- Biomarker analysis
Study type and design	Interventional, Phase 2, randomized, parallel assignment, open-label international (13 countries) multicenter (61 oncology centres) Open label design, rationale (protocol, ver 8): “Given the unique toxicities associated with docetaxel (i.e., alopecia, neutropenia, febrile neutropenia) and the premedications required (i.e., steroid, anti-emetics, and potentially growth factor support), this will be an open-label study.”
Follow-up time	Primary analysis follow up: 14.8 months (median)
Population (inclusion and exclusion criteria)	Main inclusion and exclusion criteria Inclusion: 18 years and older Men and women Locally advanced or metastatic NSCLC (stage IIIb, IV or recurrent) squamous and non- squamous Measurable disease as defined by RECIST; v 1.1 Representative formalin-fixed paraffin-embedded (FFPE) tumor specimens ECOG performance status of 0 or 1 Disease progression during or following treatment with a prior platinum-containing regimen for locally advanced, unresectable/inoperable or metastatic NSCLC or disease recurrence within 6 month of treatment with a platinum –based adjuvant/neoadjuvant regimen Exclusion: Known active or untreated CNS metastases Leptomeningeal disease Malignancies other than NSCLC within 5 y prior to randomization, with the exception of those with a negligible risk of metastasis or death and treated with expected curative outcome History of autoimmune disease History of idiopathic pulmonary fibrosis (including pneumonitis) drug-induced pneumonitis, organizing pneumonia, or evidence of active pneumonitis on

	<p>screening chest CT scan. History of radiation pneumonitis in the radiation field (fibrosis) is permitted</p> <p>Active hepatitis B or C</p> <p>Prior treatment with docetaxel (docetaxel arm) or prior treatment with CD137 agonists, anti-CTLA4, anti-PD-1, or anti-PD-L1 therapeutic antibody or pathway-targeting agents</p>		
Intervention	<p>Atezolizumab 1200 mg administered via IV infusion (fixed dose) on day 1 of each 21-day cycle (3 weeks)</p> <p>Treatment continued as long as patients were experiencing clinical benefit as assessed by investigator</p> <p>Patients were allowed to continue treatment beyond progression per response evaluation criteria in solid tumors (RECIST v1.1) if they were experiencing clinical benefit per investigator, did not have a decline in performance status, did not have signs or symptoms of unequivocal progression, did not have tumor progression at critical sites, and signed an informed consent signature page acknowledging deferment any standard treatment options that may exist in favor of continuing atezolizumab N= 144</p> <p>Docetaxel 75 mg/m² IV infusion on day 1 and each 21-day cycle(3 weeks) until disease progression, death or unacceptable toxicity</p> <p>Participants randomized to receive docetaxel had to be pre-medicated with corticosteroids according to local practice.</p> <p>N=143</p>		
Baseline characteristics Both group		<u>Atezolizumab (144)</u>	<u>Docetaxel (143)</u>
	Age(years) - Median (range)	62 (42-82)	62 (36-85)
	Sex M/F (%)	65/35	53/47
	Performance status (ECOG 0/1)	32/68	32/68
	Smoking status (ever/never)	81/19	80/20
	Histology (nsq/sq)	66/34	66/34
	Mutation status (%)		
	EGFR (pos/neg/unknown)	12/88	10/90
	ALK (pos/neg/unknown)	0/100	5/95
	KRAS (pos/neg/unknown)	33/67	43/57
	Previous treatments (1/≥2)	65/35	67/33
PD-L1 status (TC and IC) (%) (<1%/≥1%/≥50%)	(35/65/17)	(29/71/16)	
CNS metastases (%)			
Primary and secondary endpoints	<p>Primary:</p> <ul style="list-style-type: none"> Overall survival (OS) <p>Secondary:</p> <ul style="list-style-type: none"> Overall response rate(ORR), Duration of response (DOR) and progression free survival (PFS) per investigator using RECIST v1.1 Overall response rate (ORR), duration of response (DOR) and progression free survival (PFS) per modified RECIST Incidence of adverse events 		

	<ul style="list-style-type: none"> Pharmacokinetics/dynamics, EORTC QLQ-C30 and QLQ-LC12 questionnaires, biomarkers
Method of analysis	<p>Primary outcomes in the ITT population and safety in all randomized patients who received at least one dose of study drug.</p> <p>Interim OS analyses were conducted when 30, 100 and 150 events in the ITT population occurred. Final OS analysis conducted when approx. 173 events were observed in ITT using two sided α level of 4.88%.</p> <p>Testing hierarchy for OS started with subgroup of TC2/3 or IC2/3.</p> <p>The comparison between treatment groups for OS and PFS was done individually by using a stratified log-rank test in the ITT population.</p> <p>Unstratified log-rank test in PD-L1 immunohistochemistry subgroups due to small sample sizes.</p> <p>Kaplan-Meier method was used to estimate median overall survival and PFS. Brookmeyer-Crowley method for 95% CI's.</p> <p>The Cox-regression model was used to estimate HRs and 95% CI's on the ITT (using same stratification variables as in the log-rank test). Unstratified Cox regression models for PD-L1 subgroups population.</p> <p>ORR for PD-L1 and overall population using Clopper-Pearson methods. DOR was estimated by using Kaplan- Meier method for patients with complete or partial response.</p>
Subgroup analyses	<p>Patients were stratified by PD-L1 expression (four categories ICO, IC1, IC2 and IC3) number of previous chemotherapy regimen, histology (non-squamous, squamous). Stratification factors were the same used for randomization.</p>

Tabel 2Ac

Trial name	Study of two doses of pembrolizumab versus with docetaxel in previously treated PD-L1 positive, advanced or metastatic non-small cell lung cancer who have failed platinum- containing therapy: Results KEYNOYE-010[3]
NCT number	NCT01905657
Objective	To compared efficacy and safety of two doses of pembrolizumab versus docetaxel in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) who had experienced disease progression after platinum-containing systemic therapy.
Publications – title, author, journal, year	Herbst R, Baas P, Kim D, Filip E, Perez-Gracia J, Han JY et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): A randomized controlled trial. Lancet 2016 April 9; 387 1540-1550
Study type and design	Interventional, Phase 2/3, randomized, parallel assignment, unblinded, open-label international (24 countries) multicenter (202 centres) Patients, treating physicians and external data monitoring committee were not masked to treatment assignment. Personnel of the funder were not masked to individual treatment assignment.
Follow-up time	Primary analysis: 13.1 (median)

Population (inclusion and exclusion criteria)	<p>Main inclusion and exclusion criteria</p> <p>Inclusion: 18 years and older Men and women Life expectancy of at least 3 months PD-L1 expression of at least 1% of tumor cells At least one bi-dimensional measurable lesion Radiographic progression after treatment with at least 2 cycles of a platinum-containing doublet ECOG Performance Status of 0 or 1</p> <p>Exclusion: Prior therapy with docetaxel or PD-1 checkpoint inhibitors Receiving systemic steroid therapy within 3 days prior to the first dose of study treatment or receiving any other form of immunosuppressive medication Known history of prior malignancy, with the exception of basal cell carcinoma of the skin, superficial bladder cancer, squamous cell carcinoma of the skin, or in situ cervical cancer, and has undergone potentially curative therapy with no evidence of that disease recurrence for 5 years since initiation of that therapy Prior therapy with an anti-programmed cell death (PD)-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-tumor necrosis factor CD137, or anti-cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen-4 (CTLA-4) antibody Known active central nervous system (CNS) metastases and/or carcinomatous meningitis Active autoimmune disease, or a documented history of autoimmune disease, or a syndrome that requires systemic steroids or immunosuppressive agents Interstitial lung disease, or history of pneumonitis requiring systemic steroids for treatment Known history or active human immunodeficiency virus (HIV), hepatitis B, or hepatitis C</p>		
Intervention	Pembrolizumab 2 mg/kg Participants received pembrolizumab 2 mg/kg intravenously (IV) over 30 minutes Q3W N= 345 Pembrolizumab 10 mg/kg Participants received pembrolizumab 10 mg/kg IV over 30 minutes Q3W f N=346 Docetaxel 75 mg/m ² Participants received docetaxel 75 mg/m ² IV over 1 hour Q3W for up to 2 years. Participants who experienced disease progression, may have been eligible to crossover to receive pembrolizumab 2 mg/kg Q3W. N=343		
Baseline characteristics		<u>Pembrolizumab (344)</u>	<u>Docetaxel (343)</u>
	Age(years) - Median (range)	63 (56-69)	62 (56-69)
	Sex M/F (%)	62/38	61/39
	Performance status (ECOG 0/1/2)	33/67/1	34/65/<1
	Smoking status (ever/never/unk)	81/18/1	78/20/2

	Histology (nsq/sq/other/unk)	70/22/3/6	70/19/3/8
	Mutation status (%)		
	EGFR (pos/neg/unk)	8/85/7	8/86/7
	ALK (pos/neg/unk)	1/89/10	1/90/9
	KRAS (pos/neg/unk)	-	-
	Previous treatments (1/≥2/unk)	71/27/<1	69/30/<1
	PD-L1 status (TC and IC) (%) (<1%/≥1%/≥50%)	0/60/40	0/56/44
	Stable brain metastases (%)	16	14
Primary and secondary endpoints (Primary EP from CT.gov and sec EP in publ)	<p>Primary:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Overall survival (OS) • Progression free survival (PFS) by RECISTv1.1 <p>Secondary:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Safety: Percentage of Participants Experiencing Adverse Events (AEs), Percentage of Participants Discontinuing Study Drug Due to AEs • Response rate (percentage of patients with complete or partial response as per RECIST v.1.1) • Duration of response (DOR) by RECIST v.1.1 		
Method of analysis	<p>Two interim analyses were done. OS, PFS and DOR were estimated using the Kaplan-Meier method. Treatment difference in survival assessed by stratified log-rank test. Stratified Cox proportional hazard models with Efron's method were used of tie handling to calculate HRs and associated 95% CI's. Response rate between treatment groups were compared with Miettinen and Nurminen methods.</p> <p>All primary and subgroup analyses were stratified with randomization stratification factors.</p> <p>Safety was assessed by clinical review of all relevant parameters.</p>		
Subgroup analyses	<p>Patients were stratified by performance status (0 and 1) and region. After 441 patients the patients were stratified by PD-L1 expression (tumor proportion score ≥50% and 1-49%) age of tumor specimen, number of previous chemotherapy regimen, histology (non-squamous, squamous). Stratification factors were the same used for randomization.</p>		

Tabel A2d

Trial name	Study of nivolumab versus with docetaxel in previously treated advanced or metastatic squamous cell non-small cell lung cancer (NSCLC) Results CheckMate 017[4]
NCT number	NCT01642004
Objective	To compared the overall survival of nivolumab as compared with Docetaxel in subjects with squamous cell non-small cell lung cancer (NSCLC), after failure of prior platinum-based chemotherapy
Publications – title, author, journal, year	Brahmer J, Reckamp K, Baas P, Crino L, Eberhardt WE, Poddubskaya E et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced squamous-cell non –small-cell lung cancer. N Engl J Med 2015 July); 373;(2):123-135 Horn L et al; JCO Dec 2017 – pooled analysis for safety comparison
Study type and design	Interventional, Phase 3, randomized, parallel assignment, open-label, international (20 countries) multicenter(29)
Follow-up time	Primary analysis: 10.6 (min) Updated pooled analysis: 24.2 (min)
Population (inclusion and exclusion criteria)	Inclusion: 18 years and older Men and women Measurable disease by computed tomography (CT)/Magnetic resonance imaging (MRI) per Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) 1.1 criteria Subjects with histologically or cytologically-documented squamous cell NSCLC who present with Stage IIIB/IV disease or with recurrent or progressive disease following multimodal Disease recurrence or progression during/after one prior platinum doublet-based chemotherapy regimen for advanced or metastatic disease ECOG performance status ≤1 A formalin fixed, paraffin-embedded (FFPE) tumor tissue block or unstained slides of tumor sample (archival or recent) must be available for biomarker evaluation. Exclusion: Untreated central nervous system (CNS) metastases are excluded. Patients are eligible if CNS metastases are treated Subjects with carcinomatous meningitis Active, known or suspected autoimmune disease Prior therapy with T cell co-stimulation or checkpoint targeted agents or prior docetaxel therapy Interstitial lung disease that is symptomatic or may interfere with the detection or management of suspected drug-related pulmonary toxicity Prior treatment with Docetaxel
Intervention	Nivolumab 3 mg/kg solution IV every 2 week until documented disease progression, discontinuation due to toxicity, withdrawal of consent or the study ends. Eligible patients may receive nivolumab at 3 mg/kg every 2 weeks

	until documented disease progression, discontinuation, withdrawal of consent or the study ends. N=135		
	Docetaxel 75 mg/m ² concentrate for solution for intravenous infusion every 3 weeks until documented disease progression, discontinuation due to toxicity, withdrawal of consent or the study ends. Eligible patients may receive Docetaxel at 480mg every 4 weeks until documented disease progression, discontinuation, withdrawal of consent or the study ends. N= 137		
Baseline characteristics		<u>Nivolumab (135)</u>	<u>Docetaxel (137)</u>
	Age(years) - Median (range)	62 (39-85)	64 (42-84)
	Sex M/F (%)	82/18	71/29
	Performance status (ECOG 0/1/unk)	20/79/1	27/73/0
	Smoking status (ever/never/unk)	90/7/3	94/5/1
	Histology (nsq/sq)	0/100	
	Mutation status (%) EGFR (pos/neg/unk) ALK (pos/neg/unk) KRAS (pos/neg/unk)	-	-
	Previous treatments (1/≥2/unk)	99/1	100/0/0
	PD-L1 status (TC and IC) (%) (<1%/≥1%/≥10%/unk)	40/47/31/13	38/41/33/21
	Stable brain metastases (%)	7	6
Primary and secondary endpoints	<p>Primary:</p> <ul style="list-style-type: none"> Overall survival (OS) <p>Secondary:</p> <ul style="list-style-type: none"> Objective Response Rate (ORR) in All Randomized patients at Primary Endpoint (investigator assessed) per RECIST v1.1 Progression free survival (PFS) per RECIST v1.1 Time to response for all confirmed responders per RECIST v1.1 Duration of response (DOR) by RECIST v.1.1 Patient-reported outcomes via Lung Cancer Symptom Scale and European Quality of Life -5 Dimension questionnaire. Treatment related adverse events 		
Method of analysis	<p>Efficacy analyses in the ITT population. Safety analyses included all treated patients (at least one dose of study drug)</p> <p>OS and PFS were analyzed with the use of a tow-sided log-rank test stratified according to prior or no prior use of paclitaxel and geographic region.</p> <p>HR and CI's with the use of stratified Cox proportional-hazard model</p> <p>Survival curves estimated with use of Kaplan- Meier method</p> <p>ORR compared with use of two-sided stratified Cochran-Mantel- Haenszek test</p>		

	95% CI's calculated with use of Clopper- Pearson method
Subgroup analyses	Patients were stratified according to paclitaxel use previously or not and to geographic regions. Overall OS and PFS according to PD-L1 expression level (unstratified HR 's)

Tabel A2e

Trial name	Study of nivolumab compared to docetaxel in previously treated metastatic non-squamous NSCLC Results: CheckMate 057[5] Studiet anvendes kun ifb med de poolede data fra Horn et al. 2017[6]
NCT number	NCT01673867
Objective	To compare the overall survival of nivolumab as compared with docetaxel in subjects with non-squamous cell non-small cell lung cancer (NSCLC) after failure of prior platinum-based chemotherapy
Publications – title, author, journal, year	Borghai H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE et al. Nivolumab versus Docetaxel in advanced non-squamous non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2015 Oct 22; 373;17:1627-1639 Horn L et al; JCO Dec 2017 – pooled analysis for safety comparison
Study type and design	Interventional, Phase 3, randomized, parallel assignment, open-label international (22 countries) multicenter (centres) Patients, treating physicians and external data monitoring committee were not masked to treatment assignment. Personnel of the funder were not masked to individual treatment assignment.
Follow-up time	Primary analysis: 13.1 (min) Updated pooled analysis: 24.2 (min)
Population (inclusion and exclusion criteria)	Inclusion: 18 years and older Men and women Documented IIIB or IV disease or recurrent non-squamous NSCLC after radiation therapy or surgical Disease recurrence or progression during/after one prior platinum doublet-based chemotherapy regimen Measurable disease by Computed tomography (CT)/Magnetic resonance imaging (MRI) per RECIST 1.1 criteria A formalin fixed, paraffin-embedded (FFPE) tumor tissue block or unstained slides of tumor sample (archival or recent) must be available for biomarker evaluation. ECOG Performance Status ≤1 Exclusion: Untreated central nervous system (CNS) metastases,-eligible if CNS metastases are asymptomatic or treated Symptomatic interstitial lung disease Active or recent history of known or suspected autoimmune disease. Prior therapy with T cell co-stimulation or checkpoint targeted agents or prior Docetaxel therapy

Intervention	<p>Nivolumab 3 mg/kg solution intravenously (IV) every 2 weeks until documented disease progression, discontinuation due to toxicity, withdrawal of consent or the study ends. Eligible patients may receive nivolumab at 3 mg/kg every 2 weeks until documented disease progression, discontinuation, withdrawal of consent or the study ends. N=292</p> <p>Docetaxel 75 mg/m² concentrate for solution for intravenous infusion every 3 weeks until documented disease progression, discontinuation due to toxicity, withdrawal of consent or the study ends. Eligible patients may receive Docetaxel at 480mg every 4 weeks until documented disease progression, discontinuation, withdrawal of consent or the study ends. N= 290</p>		
Baseline characteristics		<u>Nivolumab (292)</u>	<u>Docetaxel (290)</u>
	Age(years) - Median (range)	61 (37-84)	64 (21-85)
	Sex M/F (%)	52	58
	Performance status (ECOG 0/1/unk)	29/71/0	33/67/<1
	Smoking status (ever/never/unk)	79/20/1	78/21/1
	Histology (nsq/sq)	(100/0)	
	Mutation status (%)		
	EGFR (pos/unk)	15/85	13/87
	ALK (pos/unk)	4/96	3/97
	KRAS (pos/neg/unk)	10/90	12/88
	Previous treatments (1/≥2/unk)	88/12	89/11
	PD-L1 status (TC and IC) (%) (<1%/≥1%/10%/unk)	37/42/29/21	35/42/27/23
Stable brain metastases (%)	12	12	
Primary and secondary endpoints	<p>Primary:</p> <ul style="list-style-type: none"> Overall survival (OS) <p>Secondary:</p> <ul style="list-style-type: none"> Response rate (ORR) assessed by investigator per RECIST v1.1 Duration of response (DOR) by investigator per RECIST v1.1 Progression free survival (PFS) by investigator per RECIST v1.1 Patient-reported outcome per RECIST v1.1 Safety 		
Method of analysis	<p>Interim analysis by 413 events. OS and PFS were analyses in ITT population with use of two-sided log-rank test stratified according to prior maintenance treatment. HR and CI`S estimated with use of stratified Cox proportional-hazards model.</p> <p>Survival data estimated with use of Kaplan-Meier method.</p> <p>ORR compared with us of stratified two-sided Cochran –mantel-Haenszel test</p> <p>Safety analyses included all patients who received at least one dose of study drug.</p> <p>The average symptom burden index score at each assessment was defined as the mean of the 6 symptom-specific questions of the LCSS. 95% CIs were computed using Clopper-Pearson Method.</p>		
Subgroup analyses	<p>Perfomed for OS, ORR, DOR and PFS by PD-L1 expression level (unstratified HR and CI`s)</p>		

Eksklusionsårsag på fuldtekstartikler

Oversigt over ekskluderede fuldtekstartikler					
	Forfatter	Tidskrift og år	Titel	Eksklusion årsag	Søgning
1	Abdel-Rahman, O. and Fouad, M.	Ther Adv Respir Dis 2016	Risk of pneumonitis in cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors: a meta-analysis	Meta-analyse men atezolizumab ikke med	MEDLINE
2	Borghaei, H., Paz-Ares, L., Horn, L., Spigel, D. R., Steins, M., Ready, N. E.,	N Engl J Med 2015	Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer	Data fra denne population ikke relevant i denne ansøgning*	MEDLINE
3	Créquit P, Chaimani A, Yavchitz A, Attiche N, Cadranet J, Trinquart L et al	BMC Medicine 2017	Comparative efficacy and safety of second-line treatments for advanced non-small cell lung cancer with wild-type or unknown status for epidermal growth factor receptor: a systematic review and network meta-analysis	Netværks meta-analyse, men data fra de primære studier anvendes	MEDLINE
4	Ellis, P. M., Vella, E. T. and Ung, Y. C.	Clin Lung Cancer 2017	Immune Checkpoint Inhibitors for Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Systematic Review	Meta-analyse, men data fra de primære studier anvendes	MEDLINE
5	Gettinger, S. N., Horn, L., Gandhi, L., Spigel, D. R., Antonia, S. J., Rizvi, N. A., et al.	J Clin Oncol 2015	Overall Survival and Long-Term Safety of Nivolumab (Anti-Programmed Death 1 Antibody, BMS-936558, ONO-4538) in Patients With Previously Treated Advanced Non-Small-Cell Lung	Population ikke indenfor scope	MEDLINE

			Cancer		
6	Khunger M, Rakshit S, Pasupuleti V et al	Chest 2017	Incidence of Pneumonitis With Use of Programmed Death 1 and Programmed Death-Ligand 1 Inhibitors in Non-Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Trials	Der anvendes primære studier	Hånd søgt
7	Lee, C. K., Man, J., Lord, S., Cooper, W., Links, M., GebSKI, V., Herbst, R. S., Gralla, R. J., Mok, T. and Yang, J. C.	JAMA Oncol 2017	Clinical and Molecular Characteristics Associated With Survival Among Patients Treated With Checkpoint Inhibitors for Advanced Non-Small Cell Lung Carcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis	Meta-analyse, men data fra de primære studier anvendes	MEDLINE
8	Nishijima, T. F., Shachar, S. S., Nyrop, K. A. and Muss, H. B.	Oncologist 2017	Safety and Tolerability of PD-1/PD-L1 Inhibitors Compared with Chemotherapy in Patients with Advanced Cancer: A Meta-Analysis	Meta-analyse mixed data malign melanon og lunge data	MEDLINE
9	Passiglia, F., Galvano, A., Rizzo, S., Incorvaia, L., Listi, A., Bazan, V. and Russo, A.	Int J Cancer 2017	Looking for the best immune-checkpoint inhibitor in pre-treated NSCLC patients: An indirect comparison between nivolumab, pembrolizumab and atezolizumab	Meta-analyse, men data fra de primære studier anvendes	MEDLINE
10	Peng, T. R., Tsai, F. P. and Wu, T. W.	Int Immunopharmacol 2017	Indirect comparison between pembrolizumab and nivolumab for	Meta-analysen indeholder ikke atezolizumab data	MEDLINE

			the treatment of non-small cell lung cancer: A meta-analysis of randomized clinical trials		
11	Pillai RN, BEhera M, Owonikoko TK et al.]	Cancer 2017	Comparison of the toxicity profile of PD-1 versus PD-L1 inhibitors in non small cell lung cancer: a systematic analysis of the literature	Der anvendes primære studier i indirekte analyser	Hånd søgt
12	Ramos-Esquivel, A., van der Laat, A., Rojas-Vigott, R., Juarez, M. and Corrales-Rodriguez, L.	ESMO open 2017	Anti-PD-1/anti-PD-L1 immunotherapy versus docetaxel for previously treated advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials	Meta-analyse, men data fra de primære studier anvendes	MEDLINE
13	Reck, M., Rodriguez-Abreu, D., Robinson, A. G., Hui, R., Csozi, T., Fulop, A., Gottfried, M., Peled, N., Tafreshi, A., Cuffe, S., et al	N Engl J Med 2016	Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer	Population ikke indenfor scope (no previous systemic therapy for metastatic disease)	MEDLINE
14	Rizvi, N. A., Mazieres, J., Planchard, D., Stinchcombe, T. E., Dy, G. K., Antonia, S. J., et al.	Lancet Oncol 2015	Activity and safety of nivolumab, an anti-PD-1 immune checkpoint inhibitor, for patients with advanced, refractory squamous non-small-cell lung cancer (CheckMate 063): a phase 2, single-arm trial	Population ikke indenfor scope	MEDLINE

15	Tan S, Aguiar P, Haaland B, Lopes G	Lung Cancer 2018	Comparative effectiveness of immune-checkpoint inhibitors for previously treated advanced non-small cell lung cancer- A systematic review and network meta-analysis of 3024 participants	I sammeligningen atezo vs. nivo sammenlignes på blandet histologi – i denne ansøgning sammenlignes kun i SQ. I sammenligningen atezo vs. pembro anvendes for pembro et meta-estimat af doseringerne 2 mg/kg og 10 mg/kg. Det giver et falsk forbedret effektresultat for pembro ift. EMA godkendt dosering på 2 mg/kg.	Hånd søgt
16	Wang, X., Bao, Z., Zhang, X., Li, F., Lai, T., Cao, C., Chen, Z., Li, W., Shen, H. and Ying, S.	Oncotarget 2017	Effectiveness and safety of PD-1/PD-L1 inhibitors in the treatment of solid tumors: a systematic review and meta-analysis	OAK data er ikke med i meta-analysen	MEDLINE

*er beskrevet under studiekaraktistika idet studiet indgår i Horn et. al J Clin Oncol 201

Results per study

Tabel A3a Results of study OAK[1]

Trial name: OAK										
NCT number: NCT02008227										
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	Atezolizumab	425	13.8 (11.8-15.7) months	4.2	-	-	HR: 0.73	0.62-0.87	0.0003	21 months f-up; data cut 07 Jul 2016. Kaplan-Meier method. Stratified log-rank for treatment comparison. Cox regr. to estimate HR. Ref: Rittmeyer A, Lancet[1]
	Docetaxel	425	9.6 (8.6-11.2) months							
mOS TC or IC PD-L1≥1%	Atezolizumab	241	15.7 (12.6-18.0) months	5.4	-	-	HR: 0.74	0.58-0.93	0.0102	Komparator Pembrolizumab 21 months f-up; data cut 07 Jul 2016. Kaplan-Meier method. Strat. log-rank for treatment comparison. Cox regr. to estimate HR. Ref: Rittmeyer A, Lancet[1]
	Docetaxel	222	10.3 (8.8-12.0) months							
mOS non-squamous TC or IC PD-L1<1%	Atezolizumab	140	14.0	2.8		-	HR: 0.75	0.57-1.00	0.0448*	Komparator Docetaxel 21 months f-up; data cut 07 Jul 2016. No CI on mOS available. Ref: Gadgeel S M, Abstract, WCLC 2016[8]
	Docetaxel	150	11.2							
mOS squamous TC or IC PD-L1<1%	Atezolizumab	40	7.6	0.5		-	HR: 0.82	0.51-1.32	-	Komparator Nivolumab (sq) No CI on mOS available. 21 months f-up; data cut 07 Jul 2016. Ref: Gadgeel S M, Abstract,
	Docetaxel	49	7.1							

									WCLC 2016[8]	
mPFS ITT	Atezolizumab	425	2.8 (2.6-3.0) months	-1.20	-	-	HR: 0.95	0.82-1.10	0.4928	21 months f-up; data cut 07 Jul 2016. Kaplan-Meier method. Strat. log-rank for treatment comparison. Cox regr. to estimate HR. Ref: Rittmeyer A, Lancet and suppl.[1,11]
	Docetaxel	425	4.0 (3.3-4.2) months							
mPFS TC or IC PD-L1≥1%	Atezolizumab	241	2.8 (2.6-4.0) months	-1.3	-	-	HR: 0.91	0.74-1.12	0.3806	Komparator Pembrolizumab 21 months f-up; data cut 07 Jul 2016. Kaplan-Meier method. Strat. log-rank for treatment comparison. Cox regr. to estimate HR. Ref: Rittmeyer A, Lancet and suppl.[1,11]
	Docetaxel	222	4.1 (2.9-4.3) months							
mPFS TC or IC PD-L1<1%	Atezolizumab	180	2.6 (1.7-2.9)	-1.4	-	-	HR: 1.00	0.80-1.25	0.9924	Komparator docetaxel 21 months f-up. Kaplan-Meier method; data cut 07 Jul 2016. Strat. log-rank for treatment comparison. Cox regr. to estimate HR. Ref: Rittmeyer A, Lancet and suppl.[1,11]
	Docetaxel	199	4.0 (3.1-4.2)							
mPFS squamous TC or IC PD-L1<1%	Atezolizumab									Komparator Nivolumab (sq) No data available
	Docetaxel									
Grade 3-4 TRAEs ITT	Atezolizumab	609	15% (90pts)	28%*	-	-	RR: 0.35*	0.280-0.43*	<0.0001*	Alle 21 months f-up; data cut 07 Jul 2016. 0 treatment related deaths with atezo 1 (<1%) treatment related death with docetaxel. Ref: Rittmeyer A, Lancet[1]
	Docetaxel	578	43% (247pts)							

TRAEs leading to withdrawal	Atezolizumab	609	4.6% (28pts)	9.9%*	-	-	RR: 0.32*	0.21-0.48*	<0.0001*	Alle 21 months f-up; data cut 07 Jul 2016. Ref: Study data on file (attached) [12]
ITT	Docetaxel	578	14.5% (84pts)							

* Der henvises til statistisk rapport, bilag 1 "Medicinrådet Rapport-006 (29Jan2018)" for angivelse af anvendt statistisk metode.

Figure 8 OAK - Overall survival in ITT population; data cut 07 Jul 2016 (Clinical Study Report OAK)

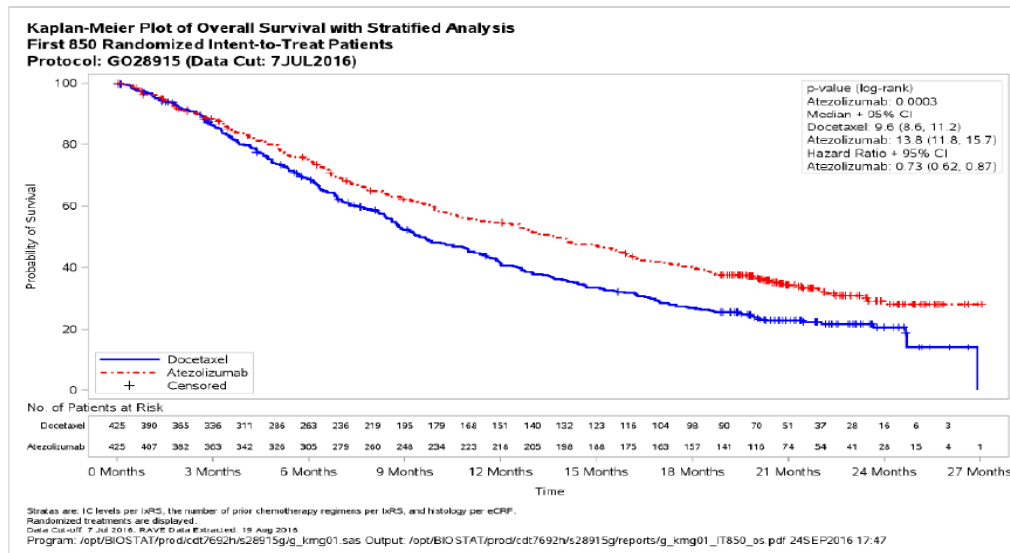


Figure 9 OAK - Overall survival in population with PD-L1≥1%; data cut 07 Jul 2016(Clinical Study Report OAK)

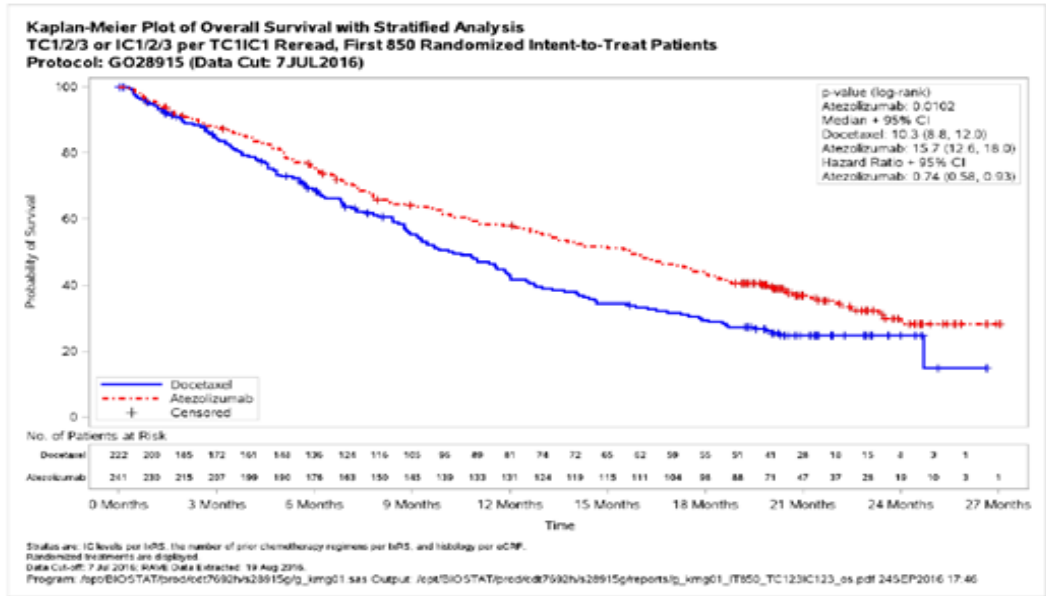


Figure 10 OAK - Overall survival in population with PD-L1<1%; data cut 07 Jul 2016 (Clinical Study Report OAK)

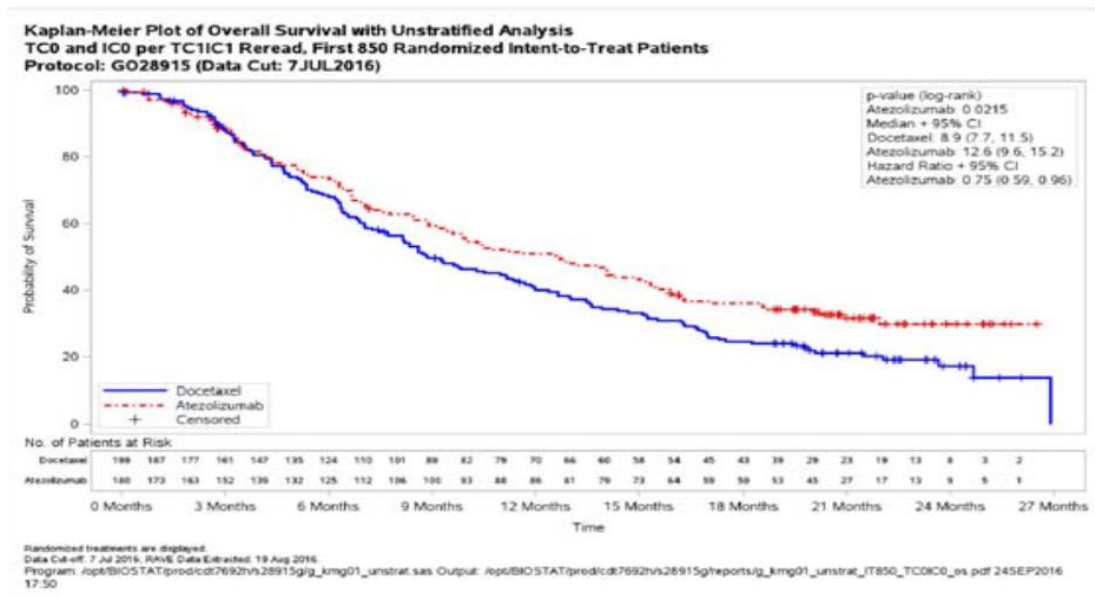


Figure 13 OAK – Confirmed Time to Deterioration of Pain in Chest with stratified analysis in ITT; data cut 07 Jul 2016, ref: EPAR 004143/0000 Tecentriq (atezolizumab) [13].

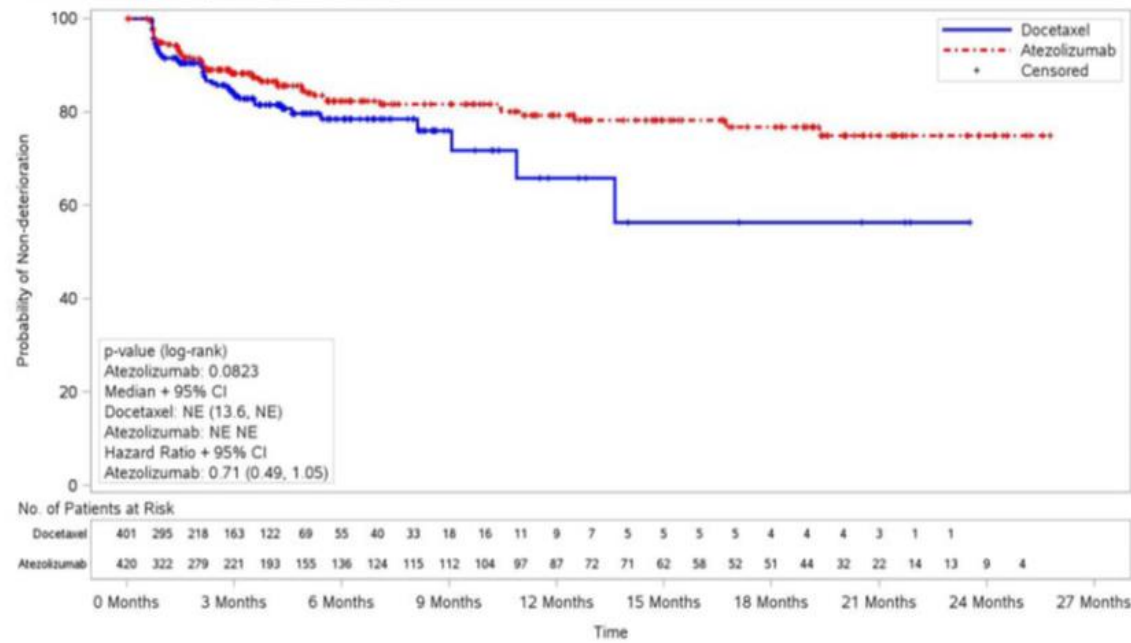


Table A3b Results of study POPLAR[2]

Trial name: POPLAR										
NCT number: NCT01903993										
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	Atezolizumab	144	12.6 (9.7-16.0) months	2.90	-	-	HR: 0.69	0.52-0.92	0.011	20 months min follow-up. HR is based on updated analysis 01 Dec 2015. Kaplan-Meier method and stratified log-rank test used. HR comparison estimated by Cox regr. Ref: Fehrenbacher L, Lancet;[2] EPAR 4143/0[13] Smith D, Abstract, ASCO 2016[10]
	Docetaxel	143	9.7 (8.6-12.0) months							
mOS TC or IC PD-L1≥1%	Atezolizumab	93	15.1 months	5.9		-	HR: 0.59	0.41-0.83	0.003	Komparator Pembrolizumab 20 months min follow-up. HR is based on updated analysis 01 Dec 2015. Kaplan-Meier method and unstratified HR used and comparison estimated by Cox regr. Ref: Fehrenbacher L, Lancet[2]; EPAR 4143/0[13]; Smith D, Abstract, ASCO 2016[10]
	Docetaxel	102	9.2 months							

mOS squamous TC or IC PD-L1<1%	Atezolizumab		-						Komparator Nivolumab (sq) No data available	
	Atezolizumab	144	2.7 (2.0-4.1) months							
mPFS ITT	Docetaxel	143	3.0 (2.8-4.1) months	-0.30	--	-	HR: 0.94	0.72- 1.23	0.645	14.8 months median follow-up in atezo and 15.7 months in doc. HR is based on primary analysis 8 May 2015. Kaplan-Meier method and unstratified HR used and comparison estimated by Cox regr. Ref: Fehrenbacher L, Lancet[2]; EPAR 4143/0[13]
	Atezolizumab	93	2.8 (2.6-5.5) months							
mPFS TC or IC PD-L1≥1%	Docetaxel	102	3.0 (2.8-4.1) months	-0.20	-	-	HR: 0.85	0.63- 1.16	0.309	Komparator Pembrolizumab 14.8 months median follow-up in atezo and 15.7 months in doc. HR is based on primary analysis 8 May 2015. Kaplan-Meier method and unstratified HR used and comparison estimated by Cox regr. Ref: Fehrenbacher L, Lancet[2]; EPAR 4143/0[13]
	Atezolizumab	51	1.7 (1.4-4.2) months							
mPFS TC or IC PD-L1<1%	Docetaxel	41	4.1 (2.7-5.6) months	-2.4	-	-	HR: 1.12	0.72- 1.77	0.611	Komparator docetaxel 14.8 months median follow-up in atezo and 15.7 months in doc. HR is based on updated HR is based on primary analysis 8 May 2015. Kaplan-Meier method and unstratified HR used and comparison estimated by Cox regr. Ref: Fehrenbacher L, Lancet[2]; EPAR 4143/0[13]

mPFS squamous TC or IC PD-L1<1%	Atezolizumab								No data available	
	Docetaxel									
Grade 3-4 TRAEs ITT	Atezolizumab	142	11% (16 pts)	27.3%*	-	-	RR: 0.41*	0.24-0.68*	0.00 06*	Alle 14.8 months median follow-up in atezo and 15.7 months in doc - based on primary analysis 8 May 2015. 1 (1%) treatment related deaths with atezo 3 (2%) treatment related deaths with docetaxel. Ref: Fehrenbacher L, Lancet[2]
	Docetaxel	135	39% (52 pts)							
TRAEs leading to withdrawing ITT	Atezolizumab	142	1% (2 pts)	16.4%*	-	-	RR: 0.08*	0.02- 0.33*	0.00 05*	Alle 14.8 months median follow-up in atezo and 15.7 months in doc - based on primary analysis 8 May 2015. 1 (1%) treatment related deaths with atezo 3 (2%) treatment related deaths with docetaxel. Ref: Fehrenbacher L, Lancet[2]
	Docetaxel	135	18% (24 pts)							

* Der henvises til statistisk rapport, bilag 1 "Medicinrådet Rapport-006 (29Jan2018)" for angivelse af anvendt statistisk metode.

Figure 14 POPLAR OS ITT – data cut primary analysis; updated analysis 01 Dec 2015, ref Clinical Study Report POPLAR

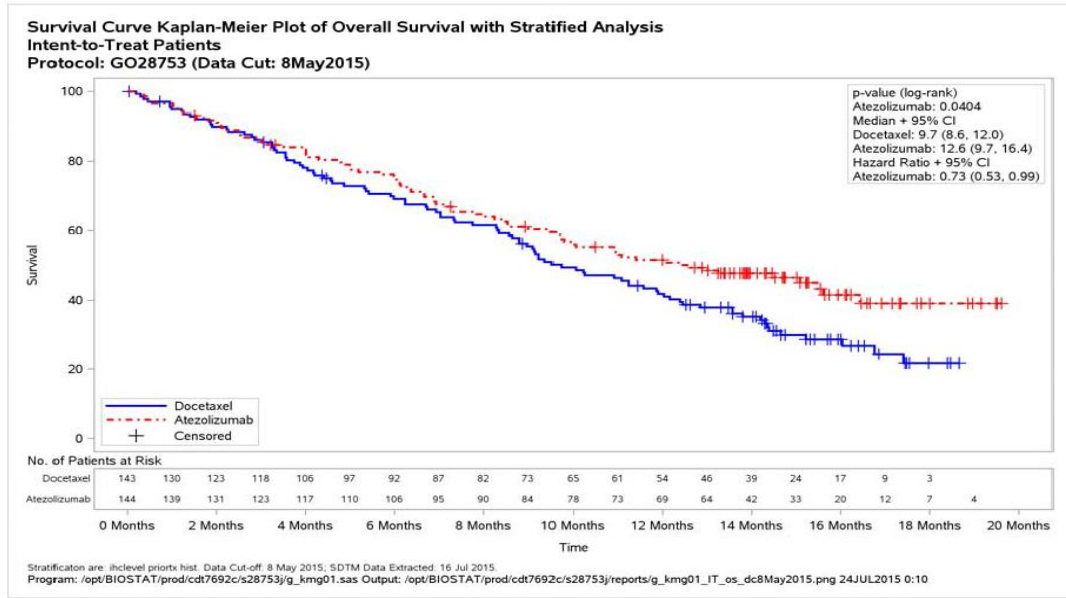


Table A3c Results of study Keynote-010

Trial name: Keynote-010[3] (based on draft EPARand SPC)										
NCT number: NCT01905657										
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 TC PD-L1≥1%	Pembrolizumab 2 mg/kg	344	10.4 (9.4-11.9) months	1.9	-	-	HR: 0.71	0.58-0.88	<0.001	Komparator Atezolizumab 13.1 months median follow-up; data cut 30 Sep 2015. Kaplan-Meier method. Strat. log-rank for treatment comparison. Cox regr. to estimate HR. Ref: Herbst R S, Lancet[3]
	Docetaxel	343	8.5 (7.5-9.8) months							
mPFS TC PD-L1≥1%	Pembrolizumab 2 mg/kg	344	3.9 (3.1-4.1) months	-0.1	--	-	HR: 0.88	0.73-1.04	0.0676	
	Docetaxel	343	4.0 (3.1-4.0) months							
Grade 3-4 TRAES ITT; TC PD-L1≥1%	Pembrolizumab 2 mg/kg	339	13% (43 pts)	22%*	-	-	RR: 0.36*	0.26-0.49*	<0.0001*	Komparator Atezolizumab 13 months median follow-up; data cut 30 Sep 2015. 3 treatment related deaths with pembro.
	Docetaxel	309	35% (109 pts)							

								5 treatment related deaths with docetaxel. See attachment for more detail. Ref: Herbst R S, Lancet[3]		
TRAEs leading to withdrawal ITT; TC PD-L1≥1%	Pembrolizumab 2 mg/kg	339	4% (15 pts)	5.61%*	-	-	RR: 0.44*	0.24-0.80*	0.0072*	Komparator Atezolizumab 13 months median follow-up; data cut 30 Sep 2015. Ref: Herbst R S, Lancet[3] t
	Docetaxel	309	10% (31 pts)							

* Der henvises til statistisk rapport, bilag 1 "Medicinrådet Rapport-006 (29Jan2018)" for angivelse af anvendt statistisk metode.

Figure 15 Keynote 010 – Overall survival ITT (PD-L1 ≥1%) – data cut 30 Sep 2015, ref: EPAR 003820/II/0007 Keytruda (pembrolizumab) [14]

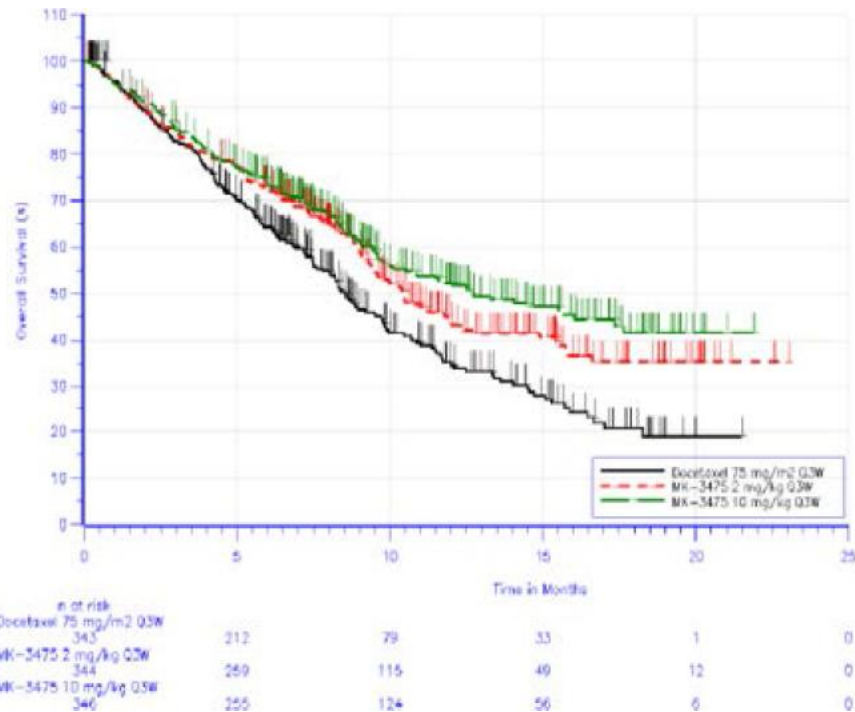


Table A3d Results of study Checkmate 017

Trial name: Checkmate 017[4]										
NCT number: NCT01642004										
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 ITT squamous TC	Nivolumab	135	9.23 (7.33-13.27) Months	3.22	-	-	0.59	0.44-0.79	<0.0002	Komparator Atezolizumab 10.6 months min f-up; data cut 15 Dec 2014. Kaplan-Meier method. Stratified log-rank for treatment comparison. Cox regr. to estimate HR. Ref: EPAR 3985/II/0001[15] and Brahmer J, NEJM[4] and suppl[16].
	Docetaxel	137	6.01 (5.13-7.33) months							
mOS squamous TC PD-L1<1%	Nivolumab	54	8.7 (5.7-15.5) months	2.8	-	-	0.58	0.37-0.92	-	Komparator Atezolizumab 10.6 months min f-up; data cut 15 Dec 2014. Kaplan-Meier method. Stratified log-rank for treatment comparison. Cox regr. to estimate HR. Ref: Brahmer J, NEJM[4] and suppl.[16]
	Docetaxel	52	5.9 (5.0-7.7)							
mPFS squamous TC	Nivolumab	54	3.1 months	0.1	-	-	HR: 0.66	0.43-1.0	-	Komparator Atezolizumab 10.6 months min f-up; data cut 15 Dec 2014. Kaplan-

PD-L1<1%	Docetaxel	52	3.0 months					Meier method. Stratified log-rank for treatment comparison. Cox regr. to estimate HR. Ref: Brahmer J, NEJM[4] and suppl.[16]		
Grade 3-4 TRAEs squamous and non-squamous	Nivolumab	418	10%	45%*	-	-	RR: 0.18*	0.14-0.25*	<0.0001*	Komparator Atezolizumab 24.2 months min follow-up. 0 treatment related deaths with nivo 3 treatment related deaths with docetaxel. Ref: Horn L; JCO (pooled analysis Checkmate 017 and 057)[6]
TRAEs leading to withdrawal squamous and non-squamous (pooled data checkmate 017+057)	Nivolumab	418	6%	7,1%*	-	-	RR: 0.46*	0.29-0.72*	0.0008*	Komparator Atezolizumab 24.2 months min follow-up. 0 treatment related deaths with nivo 3 treatment related deaths with docetaxel. Ref: Horn L; JCO (pooled analysis Checkmate 017 and 057)[6]
Docetaxel	397	55%								

* Der henvises til statistisk rapport, bilag 1 "Medicinrådet Rapport-006 (29Jan2018)" for angivelse af anvendt statistisk metode.

Figure 16 Checkmate 017 – Overall survival in ITT squamous population; data cut 15 Dec 2014, ref. EPAR 003985/II/0001 Opdivo (nivolumab) [15]

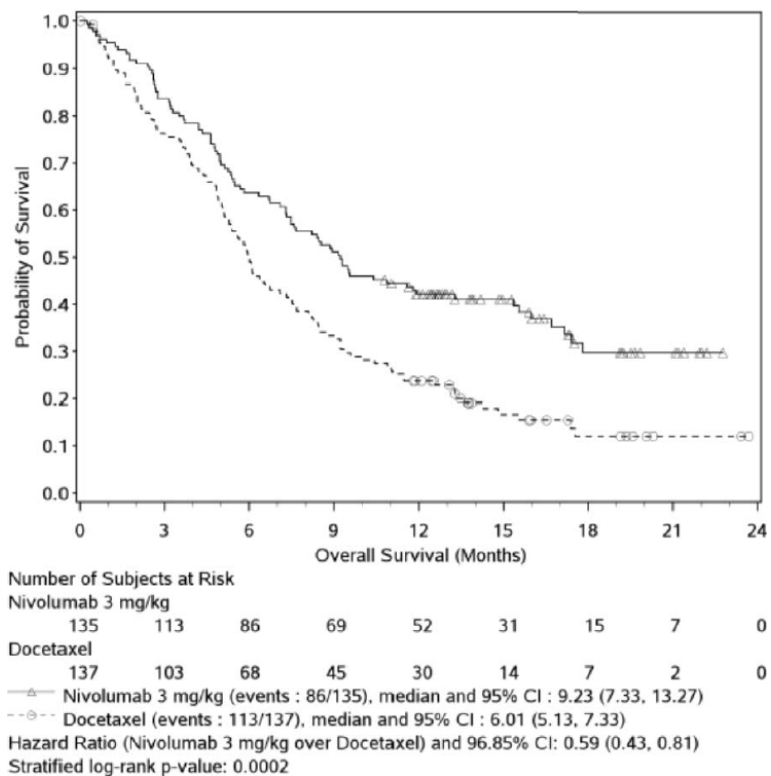
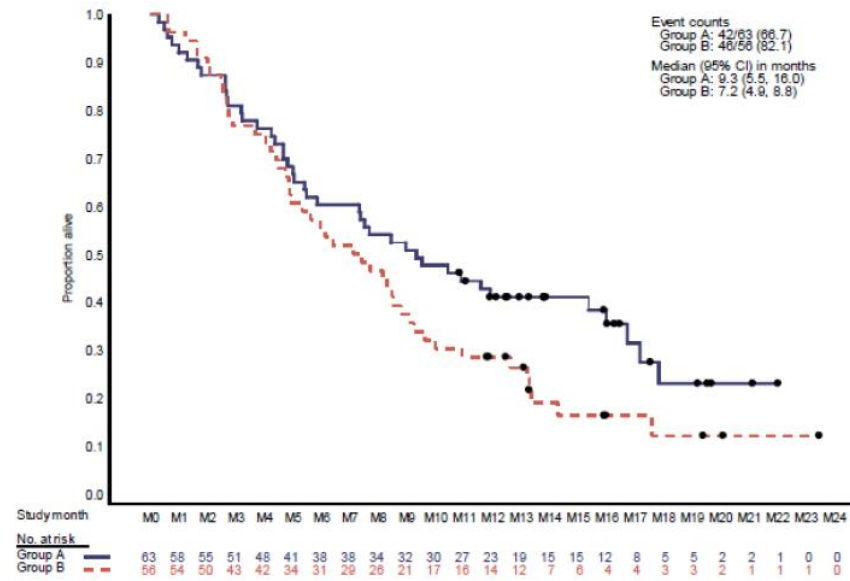


Figure 17 Checkmate 017 – Overall survival in squamous population (1%>PD-L1≥1%); data cut 15 Dec 2014, EPAR 003985/II/0001 Opdivo (nivolumab) [15]



Results per PICO (clinical questions)

Tabel A4a Results referring to clinical question 1

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

Results per outcome	Attach forest plots and statistical results as a separate file. Results from the comparative analysis should be given in the table below, if possible.							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 squamous, PD-L1<1%	OAK (atezo) Vs. Checkmate 017 (nivo)	-2.3	-	-	HR: 1.4 1	0.73-2.73	0.3026	<u>Indirect analysis:</u> Relative estimates adjusted for Docetaxel were calculated for each trial and each treatment. Indirect comparison was performed using Bucher’s calculations.
TRAEs leading to withdrawal squamous and non-squamous (published pooled analysis of checkmate 017+057)[6]	OAK+POPLAR (atezo) Vs. Checkmate 017+057 (nivo)	2.3	-	-	RR: 0.62	0.34-1.14	0.1243	<u>Meta-analysis:</u> Same treatments POPLAR and OAK were combined using Fixed Effect inverse variance meta analyse technique (quality controlled using RevMan). <u>Indirect analysis:</u> Relative estimates adjusted for Docetaxel were calculated for each trial and each treatment. Indirect comparison of pooled safety data of OAK and POPLAR with pooled safety data of Chekmate 017+057 was performed using Bucher’s

								calculations.
mPFS squamous TC PD-L1<1%	OAK+POPLAR (atezo) Vs. Checkmate 017 (nivo)	-	-	-	-	-	-	Comparative analysis not possible as subgroup data (PD-L1<1%) does not exist for squamous subgroup of POPLAR/OAK.
Grade 3-4 TRAEs squamous and non-squamous (published pooled analysis of checkmate 017+057)[6]	OAK+POPLAR (atezo) Vs. Checkmate 017+057 (nivo)	-8.4	-	-	RR: 1.84	1.29-2.64	0.0008	<u>Meta-analysis:</u> Same treatments POPLAR and OAK were combined using Fixed Effect inverse variance meta analyse technique (quality controlled using RevMan). <u>Indirect analysis:</u> Relative estimates adjusted for Docetaxel were calculated for each trial and each treatment. Indirect comparison of pooled safety data of OAK and POPLAR with pooled safety data of Chekmate 017+057 was performed using Bucher's calculations.

Tabel A4b Results referring to clinical question 2

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

Results per outcome	Attach forest plots and statistical results as a separate file. Results from the comparative analysis should be given in the table below, if possible.							
	Studies included in the analysis	Absolute difference in effect			Relative difference in effect			Methods used for quantitative synthesis
Difference		CI	P value	Hazard/Odds/Risk ratio	CI	P value		
mOS non-squamous PD-L1<1%	OAK (atezo vs. doc)	2.8	-	-	HR: 0.75	0.57-1.00	0.0448*	<u>Direct analysis</u> Relative estimate is sourced from literature. As only the OAK study provides PD-L1 subgroup data on histology subgroups, no meta-analysis is possible and the phase III direct H2H comparison is used.
TRAEs leading to withdrawal squamous and non-squamous	OAK+POPLAR (atezo vs. doc)	10.8	-	-	RR: 0.28	0.19-0.42	<0.0001	<u>Meta-analysis:</u> Same treatments POPLAR and OAK were combined using Fixed Effect inverse variance meta-analyse technique (quality controlled using RevMan). <u>Direct analysis</u> Relative estimates adjusted for Docetaxel were calculated for POPLAR and OAK.
mPFS PD-L1<1% squamous and non-squamous	OAK+ POPLAR (atezo vs. doc)	-1.54	-	-	HR: 1.02	0.84-1.25	0.8262	<u>Meta-analysis:</u> Same treatments POPLAR and OAK were combined using Fixed Effect inverse variance meta-analyse technique (quality controlled using RevMan). <u>Direct analysis</u> Relative estimates adjusted for

								Docetaxel were calculated for POPLAR and OAK.
Grade 3-4 TRAEs squamous and non-squamous	OAK + POPLAR (atezo vs. doc)	27.8	-	-	HR: 0.34	0.28-0.41	<0.0001	<p><u>Meta-analysis:</u> Same treatments POPLAR and OAK were combined using Fixed Effect inverse variance meta-analysis technique (quality controlled using RevMan).</p> <p><u>Direct analysis</u> Relative estimates adjusted for Docetaxel were calculated for POPLAR and OAK.</p>

Table A4c Results referring to clinical question 3

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

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 PD-L1≥ 1%	OAK + POPLAR (atezo) Vs. Keynote-010 (pembro)	3.75	-	-	HR: 0.97	0.72-1.30	0.8483	<u>Meta-analysis:</u> Same treatments POPLAR and OAK were combined using Fixed Effect inverse variance meta-analysis technique (quality controlled using RevMan). <u>Indirect analysis:</u> Relative estimate adjusted for Docetaxel was calculated for each trial and each treatment. Indirect comparison was performed using Bucher’s calculations.
TRAEs leading to withdrawal squamous and non-squamous	OAK + POPLAR (atezo) vs. Keynote-010 (pembro)	1.6	-	-	RR: 0.64	0.31-1.32	0.2291	<u>Meta-analysis:</u> Same treatments POPLAR and OAK were combined using Fixed Effect inverse variance meta-analysis technique (quality controlled using RevMan). <u>Indirect analysis:</u> Relative estimate adjusted for Docetaxel was calculated for each trial and each treatment. Indirect comparison was performed using Bucher’s calculations.

mPFS PD-L1≥ 1%	OAK + POPLAR (atezo) vs. Keynote- 010 (pembro)	-0.89	-	-	HR: 1.01	0.79-1.29	0.9239	<u>Meta-analysis:</u> Same treatments POPLAR and OAK were combined using Fixed Effect inverse variance meta-analysis technique (quality controlled using RevMan). <u>Indirect analysis:</u> Relative estimate adjusted for Docetaxel was calculated for each trial and each treatment. Indirect comparison was performed using Bucher's calculations.
Grade 3-4 TRAEs squamous and non- squamous	OAK + POPLAR (atezo) vs. Keynote- 010 (pembro)	0.8	-	-	HR: 0.94	0.65-1.36	0.737	<u>Meta-analysis:</u> Same treatments POPLAR and OAK were combined using Fixed Effect inverse variance meta-analysis technique (quality controlled using RevMan). <u>Indirect analysis:</u> Relative estimate adjusted for Docetaxel was calculated for each trial and each treatment. Indirect comparison was performed using Bucher's calculations.

Der er grundet copywrite forbehold indsat figurer fra Clinical Study Reports (OAK og POPLAR) (figur 5 samt 8-10,14). Figurerne er samstemmende med de figurer, man finder i publikationerne. Figurerne 11 og 12, 13 samt figurer på komparator (pembrolizumab og nivolumab) er taget fra EPARs (version angivet på de respektive figurer).

Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af atezolizumab til behandling af ikke-småcellet lungekræft NSCLC

Handelsnavn	Tecentriq
Generisk navn	Atezolizumab
Firma	Roche
ATC kode	L01XC
Virkningsmekanisme	PD-L1 antagonist
Administration/dosis	1200 mg fast dosering som intravenøs infusion hver 3. uge
Forventet EMA Indikation	Tecentriq er som enkeltstofbehandling indiceret til behandling af voksne patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk ikke-småcellet lungekræft efter forudgående kemoterapi. Patienter med EGFR aktiverende mutationer eller ALK-positive tumormutationer skal også have fået targeteret behandling før end de får Tecentriq.
Godkendelsesdato	22.12.2017
Offentliggørelsesdato	22.12.2017
Dokumentnummer	11366
Versionsnummer	1.0
Fagudvalg Sekretariatets arbejdsgruppe	Sammensætningen af disse kan ses i bilag 1

Indhold

1	Formål.....	4
2	Baggrund.....	4
2.1	Nuværende behandling.....	4
2.2	Atezolizumab	5
3	Kliniske spørgsmål	5
3.1	Klinisk spørgsmål 1	6
3.2	Klinisk spørgsmål 2	6
3.3	Klinisk spørgsmål 3	7
3.4	Valg af effektmål.....	7
	Tabel 1	8
	Tidshorisont.....	8
3.4.1	Kritiske effektmål.....	8
	Overlevelse	8
	Behandlingsophør grundet bivirkninger.....	9
	Alle bivirkninger udspecificeret.....	9
3.4.2	Vigtige effektmål	9
	Progressionsfri overlevelse (PFS).....	9
	Alvorlige bivirkninger (bivirkninger af grad 3-4).....	9
	Livskvalitet	9
3.4.3	Mindre vigtige effektmål	10
	Responsvarighed (duration of response, DOR)	10
	Objektiv responsrate (ORR).....	10
4	Litteratursøgning	10
5	Databehandling/analyse.....	12
6	Andre overvejelser	13
7	Referencer	13
8	Bilag	14
8.1	Fagudvalg.....	14
	Fagudvalgets sammensætning.....	14
	Medicinrådets sekretariat.....	14

Forkortelser

ALK:	Anaplastisk Lymfom Kinase
CI:	Konfidensinterval
DOR:	<i>Duration Of Response</i> eller responsvarighed
EGFR:	<i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>
ECOG:	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EMA:	<i>European Medicines Agency</i>
EORTC–CTAE:	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
ESMO:	<i>European Society for Medical Oncology</i>
ESMO-MCBS:	<i>European Society for Medical Oncology - Magnitude-of-Clinical-Benefit-Scale</i>
GRADE:	System til vurdering af evidens (<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation System</i>)
HR:	<i>Hazard Ratio</i>
IgG	Immunoglobulin G
NSCLC:	Ikke små-cellet lungekræft (<i>Non small-cell lung cancer</i>)
OR:	<i>Odds Ratio</i>
ORR:	Objektiv Response Rate
OS	<i>Overall Survival</i>
PD-1:	<i>Programmed cell death protein 1</i>
PD-L1:	<i>Programmed death-ligand 1</i>
PFS	<i>Progression Free Survival</i>
RADS	Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin
RECIST	<i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i>
RR:	Relativ Risiko
TKI:	Tyrosin Kinase Inhibitor

1 Formål

Protokollen har til formål at definere de kliniske spørgsmål, der ønskes belyst i vurderingen af atezolizumab med henblik på ibrugtagning som standardbehandling til voksne patienter med lokal fremskreden eller metastatisk ikke-småcellet lungekræft (NSCLC) efter forudgående behandling med kemoterapi. Patienter med Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) aktiverende mutationer eller Anaplastisk Lymfom Kinase (ALK)-positive tumormutationer skal have modtaget targeteret behandling, før de får atezolizumab [1]. I protokollen angives en definition af populationer, komparator 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 24. juli 2017.

2 Baggrund

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

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

Der kendes mange tumormarkører, hvoraf enkelte har betydning for behandlingen; EGFR-aktiverende mutationer findes hos ca. 10 % af alle adenokarcinomer, mens ALK- translokation findes hos 3-5 % af alle adenokarcinomer [2].

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

2.1 Nuværende behandling

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

I dag benyttes platin-baseret kemoterapi eller immunterapi i 1. linje (her har pembrolizumab EMA indikationen til førstelinjebehandling af patienter med PD-L1 ekspresion over 50 %). Der benyttes forskellige regimer af kemoterapi.

Over de seneste år er targeteret behandling med tyrosinkinasehæmmere indført som standardbehandling for patienter med påvist EGFR mutation og siden til patienter med ALK mutation [4].

Den nye behandlingsmodalitet immunterapi kaldes også "check-point inhibition". Baggrunden for denne behandlingstype er, at tumorceller gennem binding af overfladeproteinet Programmed Death Ligand 1 (PD-L1) til en receptor på immunforsvarets celler, kaldet Programmed Cell Death Protein 1 (PD-1) kan nedregulere immunforsvarets angreb [5]. Specifikke antistoffer, som blokerer PD-1 eller PD-L1, kan derfor styrke immunforsvarets cytotoksiske T-cellers mulighed for at angribe tumorceller.

To antistoffer, som hæmmer PD-1, er godkendt til behandling af lungekræft. Pembrolizumab er godkendt som førstelinjebehandling af patienter med metastatisk NSCLC med PD-L1 ekspresion over 50 % og andenlinjebehandling (efter kemoterapi) af patienter med PD-L1 ekspresion over 1 %. Patienter, der har EGFR eller ALK positiv tumormutation, skal have modtaget targeteret behandling [6,7]. Nivolumab er godkendt af EMA til patienter med NSCLC uafhængig af PD-L1 niveau, der har haft mindst ét kemoterapiforløb [8].

I Danmark kan nivolumab anvendes i andenlinjebehandling ved planocellulært karcinom uanset PD-L1 niveau og ved ikke-planocellulært karcinom ved PD-L1 ekspresion over 1% [4,9]. Pembrolizumab foretrækkes i dansk klinisk praksis, da det gives hver 3. i stedet for hver 2. uge og gives således til alle patienter med PD-L1 ekspresion ≥ 1 %.

PD-L1 ekspresion kan måles på cytologisk eller histologisk materiale med flere forskellige assays. Der eksisterer ikke ét assay, der betragtes som den gyldne standard, og de eksisterende assays anvender forskellige antistoffer, scoringssystemer og grænseværdier [6].

2.2 Atezolizumab

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

Atezolizumab har fået European Medicines Agency (EMA) indikationen:

Enkeltstofbehandling til voksne patienter med lokal fremskreden eller metastatisk ikke-småcellet lungekræft (NSCLC) efter forudgående platinbaseret kemoterapi eller hos patienter, hvor platinbaseret kemoterapi ikke er egnet. Patienter med EGFR aktiverende mutationer eller ALK-positive tumormutationer skal have fået targeteret behandling, før end de får atezolizumab [1].

Atezolizumab indgives som fast dosis 1200 mg intravenøs infusion hver 3. uge på hospital.

3 Kliniske spørgsmål

De kliniske spørgsmål skal indeholde specifikation af patientgruppen, interventionen, alternativet/erne til interventionen og effektmål.

Der indgår tre kliniske spørgsmål i denne protokol, da komparatorerne er forskellige i de tre populationer.

3.1 Klinisk spørgsmål 1

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

Population

Voksne patienter med planocellulær NSCLC (stadie IIIB-IV) og PD-L1 < 1%, som er progredieret under eller efter platinbaseret kemoterapi. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status 0 eller 1, målbar sygdom defineret ved RECIST (Response evaluation criteria) v 1.1 [7] og forventet levetid \geq 12 uger.

Intervention

Atezolizumab, jf. afsnit 2.2

Komparator

Nivolumab i.v. hver 2. uge

Effektmål

Tabel 1 summerer de valgte effektmål.

3.2 Klinisk spørgsmål 2

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

Population

Voksne patienter med ikke-planocellulær NSCLC (stadie IIIB-IV) med PD-L1 < 1%, som er progredieret under eller efter platinbaseret kemoterapi. Patienter med EGFR- eller ALK mutation skal have modtaget targeteret behandling. ECOG Performance status 0 eller 1, målbar sygdom defineret ved RECIST v 1.1 [7] og forventet levetid \geq 12 uger.

Intervention

Atezolizumab, jf. afsnit 2.2

Komparator

Docetaxel hver 3. uge.

Fagudvalget overvejede flere mulige komparatorer, da der benyttes forskellige regimer af kemoterapi til denne gruppe af patienter. Fagudvalget vurderer, at disse regimer har tilsvarende effekter men forskellige bivirkningsprofiler og valgte derfor docetaxel, hvor der findes data til en direkte sammenligning.

Effektmål

Tabel 1 summerer de valgte effektmål.

3.3 Klinisk spørgsmål 3

- *Hvad er den kliniske merværdi af atezolizumab til patienter med NSCLC stadie IIIB – IV med PD-L1 \geq 1 % og sygdomsprogression under eller efter platinbaseret kemoterapi?*

Population

Voksne patienter med NSCLC (stadie IIIB-IV) uanset histologi og PD-L1 \geq 1%, som er progredieret under eller efter platinbaseret kemoterapi. Patienter med EGFR- eller ALK mutation skal først have modtaget targeteret behandling. ECOG Performance status 0 eller 1, målbar sygdom defineret ved RECIST v 1.1 og [7] forventet levetid \geq 12 uger. Patienterne har ikke modtaget immunterapi i første linje.

Intervention

Atezolizumab, jf. afsnit 2.2

Komparator

Pembrolizumab i.v. hver 3. uge. Fagudvalget valgte at benytte pembrolizumab som komparator, da dette lægemiddel indgives hver 3. uge og derfor er mere bekvemt for patienterne end nivolumab, der indgives hver 2. uge.

Effektmål

Tabel 1 summerer de valgte effektmål.

3.4 Valg af effektmål

Tabel 1 summerer de valgte effektmål, deres vigtighed, mindste klinisk relevante forskel og kategori.

For alle effektmål ønskes både absolutte og relative værdier, jævnfør ansøgningskemaet. For de relative værdier vurderes den kliniske relevans (merværdi), jævnfør væsentlighedskriterierne beskrevet i Medicinrådets metodehåndbog for vurdering af nye lægemidler. De relative effektestimater kan angives i relativ risiko (RR), odds ratio (OR) eller hazard ratio (HR). Det skal begrundes i ansøgningen, hvis der afviges fra de ønskede effektmål

Tabel 1

Effektmål*	Vigtighed	Kategori	Mindste klinisk relevante forskelle (absolutte værdier)	Grundlag for mindste klinisk relevante forskel
Overlevelse (OS)	Kritisk	Overlevelse	Median overlevelse på 2 måneder	Fagudvalgets vurdering
Behandlingsophør grundet bivirkninger	Kritisk	Alvorlige symptomer og bivirkninger	5 % ARR	Fagudvalgets vurdering
Progressionsfri overlevelse (PFS)	Vigtig	Overlevelse	Median på 2 måneder	Fagudvalgets vurdering
Bivirkninger grad 3-4	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkning	5 % ARR	Fagudvalgets vurdering
Livskvalitet EORTC-QLQ-C30	Vigtig	Helbredsrelateret livskvalitet	Gennemsnitlig ændring over tid i QLQc30 sv.t. 5 til 10 point	Fagudvalgets vurdering
Livskvalitet EORTC-QLQ-LC13	Vigtig	Helbredsrelateret livskvalitet	Gennemsnitlig ændring over tid i EORTC-QLQ-LC13 sv.t. 5 til 10 point	Fagudvalgets vurdering
Objektiv responsrate	Mindre vigtig			
Responsvarighed	Mindre vigtig			

Tabel 1 Oversigt over valgte effektmål. For hver effektmål er angivet deres vigtighed. For kritiske og vigtige effektmål er desuden angivet den mindste klinisk relevante forskel samt indplacering i de fire kategorier (overlevelse, alvorlige symptomer og bivirkninger, livskvalitet og ikke-alvorlige symptomer og bivirkninger).

* For alle effektmål ønskes data med længst mulig opfølgningstid.

Tidshorisont

For alle effektmål, både for intervention og komparator, ønskes data med længst mulig opfølgningstid. Den samlede kliniske merværdi af atezolizumab ønskes baseres på en tidshorisont på 2 år. Såfremt der ikke eksisterer data med denne tidshorisont, ønskes en så lang opfølgningstid som muligt.

3.4.1 Kritiske effektmål

Overlevelse

Forbedret samlet overlevelse med mindst mulig toksicitet er det optimale mål for kræftbehandling. Der findes mange relevante effektmål for overlevelse, heriblandt 1 og 5 års overlevelse, men i denne sammenhæng er Overall Survival (OS) vurderet som det mest relevante effektmål. Fagudvalget vurderer, at 2 måneder er den mindste klinisk relevante forskel i andenlinjebehandling. Fagudvalget vurderer at 2

måneder er relevant, da lungekræft i stadie IIIB-IV har en kort overlevelsestid, hvorfor en forlængelse på 2 måneder vil være relevant for patienterne. Der refereres til European Society for Medical Oncology - Magnitude-of-Clinical-Benefit-Scale ESMO-MCBS v 1.0 form 2a til evaluering af non-kurativ intervention for studier med OS som primær effektmål [8]. I fald der ikke er data med tilstrækkelig opfølgningstid til at give et sikkert estimat, anser fagudvalget en absolut risikoreduktion (ARR) på 5 % som klinisk relevant.

Behandlingsophør grundet bivirkninger

Fagudvalget fandt, at ophør med en effektiv behandling er yderst kritisk for patienterne. Derfor sættes behandlingsophør grundet bivirkninger som et kritisk effektmål. Fagudvalget vurderer, at den mindste klinisk relevante forskel er en ARR på 5 % i andenlinjebehandling.

Alle bivirkninger udspecificeret

Der ønskes en liste med relevante/alle bivirkninger og deres frekvens i både komparator- og interventionsgruppen. Der skal specielt fokuseres på de bivirkninger som adskiller sig mellem de to grupper.

3.4.2 Vigtige effektmål

Progressionsfri overlevelse (PFS)

PFS anvendes til vurdering af sygdomsprogression. PFS er en relevant markør i onkologiske studier, dog indikerer tidligere studier af immunterapi, at PFS ikke altid har god prædiktionsværdi for overlevelse. Derfor har fagudvalget vurderet PFS som et vigtigt, men ikke kritisk effektmål. Fagudvalget vurderer, at 2 måneder er den mindste klinisk relevante forskel. I fald der ikke er data med tilstrækkelig opfølgningstid til at give et sikkert estimat, anser fagudvalget en absolut risikoreduktion (ARR) på 5 % som klinisk relevant.

Alvorlige bivirkninger (bivirkninger af grad 3-4)

Forekomst af alvorlige bivirkninger grad 3-4 er et udtryk for alvorlig men ikke fatal toksicitet af lægemidlet defineret ved European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Common Terminology Criteria for Adverse Events (EORTC – CTAE 2006) [9]. Fagudvalget anser grad 3-4 bivirkninger som et vigtigt effektmål og vurderer, at den mindste klinisk relevante forskel er en ARR på 5 % i andenlinjebehandling.

Livskvalitet

Livskvalitet kan for NSCLC patienter måles med flere forskellige instrumenter. I dette tilfælde vil vurdering af livskvalitet, i prioriteret rækkefølge, blive baseret på følgende instrumenter: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-life Questionnaire-Core 30 (EORTC-QLQ-C30) eller EORTC-QLQ-LC13 [10–12]. Hvis et studie rapporterer livskvalitet baseret på flere af disse instrumenter, da vil vurderingen blive baseret på det instrument med højest prioritet (EORTC-QLQ-C30).

EORTC-QLQ-C30 består af fem funktionsskalaer, tre symptomskalaer og en "global" livskvalitetsskala. Der anvendes en scoringsskala fra 0-100. En høj score på de fem funktionsskalaer repræsenterer et højt/positivt funktionsniveau. En høj score for global helbredsstatus repræsenterer høj livskvalitet, mens en høj score på de tre symptomskalaer repræsenterer høj forekomst af symptomer/problemer [10]. Den mindste klinisk relevante forskel baserer sig på en lille ændring defineret som 5-10 point. En moderat ændring er 10-20 point, og en stor ændring er > 20 point [13].

EORTC-QLQ-LC13 anvendes i tillæg til EORT-QLQ-C30 og bruger i princip samme scoringsskala fra 0-100. QLQ-LC13 består af ét multi-emne skala til vurdering af åndenød og en serie enkelte emner ift. smerte, hoste, ømhed i munden, synkebesvær, perifer neuropati, alopeci (hårtab) og hæmoptyse (ophostning af blod). En høj score for skalaen og for de enkelte emner repræsenterer høj forekomst af symptomer/problemer [11].

3.4.3 Mindre vigtige effektmål

Responsvarighed (duration of response, DOR)

Responsvarighed er defineret som tiden fra respons i henhold til progression [7]. Fagudvalget vurderer dette som et mindre vigtigt effektmål, der i høj grad dækkes af det vigtige effektmål PFS.

Objektiv responsrate (ORR)

ORR anvendes til belysning af behandlingsrespons. Fagudvalget vurderer dette som et mindre vigtigt effektmål, der i høj grad dækkes af det vigtige effektmål PFS.

4 Litteratursøgning

Databaser for søgningen

Relevant litteratur søges i databaserne MEDLINE (via PubMed eller Ovid) og CENTRAL (via Cochrane Library).

Derudover skal EMAs European public assessment reports (EPAR) konsulteres for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er).

Søgetermer

Søgningen skal inkludere det generiske navn og handelsnavnet for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er), som kombineres med termer for indikationen.

Søgningen skal som minimum indeholde termer, som er beskrivende for de områder, der er angivet i tabellen herunder. Både indekseret (fx Medical Subject Headings, MeSH) og fritekst søgning skal anvendes. Litteratursøgning skal indeholde de nedenstående termer, men er ikke afgrænset til disse.

Da det fremgår af ansøgers foreløbige ansøgning, at der findes en direkte sammenligning med docetaxel, er en systematisk søgning på dette lægemiddel ikke relevant.

<p>[atezolizumab, Tecentriq] <i>Termer for det generiske navn, handelsnavn og alternative stavemåder og eventuelle MeSH/Supplementary Concepts kombineres med OR. AND kan bruges, hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive lægemidlet korrekt, fx ved coformuleringer.</i></p>	<p><i>Blokkene til venstre og højre kombineres med AND</i></p>	<p>[non-small cell lung cancer] <i>Termer for indikationen, alternative stavemåder og eventuelle MeSH kombineres med OR. AND kan bruges, hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive indikationen korrekt.</i></p>
<p><i>Ovenstående og nedenstående blokke kombineres med AND</i></p>		
<p>[nivolumab, Opdivo] [pembrolizumab, Keytruda] <i>Udover termer for det generiske navn, handelsnavn, alternative stavemåder og eventuelle MeSH/Supplementary Concepts kombineres med OR. AND kan bruges, hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive lægemidlet korrekt, fx ved coformuleringer.</i></p>		

De anvendte søgetermer, og hvordan de er blevet kombineret, dokumenteres separat for hver af de to databaser.

Kriterier for udvælgelse af litteratur

Der ekskluderes først på titel- og abstractniveau, dernæst ved gennemlæsning af fuldtekst artikler. Artikler der ekskluderes ved fuldtekstlæsning skal fremgå med forfatter, årstal og titel i en eksklusionsliste, hvor eksklusionen begrundes kort. Som udgangspunkt skal alle prospektive interventionsstudier, der opfylder de kliniske spørgsmål som er specificeret i protokollen, inkluderes. Såfremt der ikke findes randomiserede direkte sammenlignende studier, som kan belyse det kliniske spørgsmål, skal der søges efter randomiserede eller kontrollerede studier, som muliggør indirekte sammenligninger. Såfremt det ikke findes, søges efter ukontrollerede studier.

Den samlede udvælgelsesproces skal afrapporteres ved brug af et PRISMA-flowdiagram (<http://prisma-statement.org/PRISMAStatement/FlowDiagram.aspx>).

Ved usikkerheder, om hvorvidt en artikel på titel- og abstract-niveau lever op til inklusions- og eksklusionskriterierne, skal der anvendes et forsigtighedsprincip til fordel for artiklen, hvorved fuldtekst-artiklen vurderes.

Vurderingen af klinisk merværdi baseres på data fra publicerede fuldtekstartikler og data fra EMA's EPAR – Public assessment report. Data skal derudover stemme overens med protokollens beskrivelser. Upublicerede data, og data fra fx abstracts kan fremsendes og vil indgå i vurderingen, såfremt Medicinrådet finder, at de er nødvendige for at sikre en fair sammenligning. Data skal i så fald stamme fra de forsøg, hovedpublikationerne rapporterer fra, og ansøger skal acceptere, at Medicinrådet offentliggør dem i ansøgningskemaet og i rapporten vedr. klinisk merværdi.

5 Databehandling/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.

Alt 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 kliniske spørgsmål specielt ift. 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, SAE, behandlingsstop pga. bivirkninger og ikke- alvorlige 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 risiko reduktion (ARR) = $30 - 30 \cdot 0.5 = 15$ %-point).

Hvis der er mere end et sammenlignende studie, foretages en metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt. Hvis der ikke foreligger sammenlignende studier, kan data eventuelt syntetiseres indirekte (evt. i form af formelle netværksmetaanalyser eller ved brug af Buchers metode), hvis intervention og komparator er sammenlignet med samme alternative komparator i separate studier. Medicinrådet forbeholder sig retten til at foretage sensitivitets- og subgruppeanalyser på baggrund af studierne validitet og relevans.

For effektmål, hvor forskellige måleinstrumenter er brugt på tværs af de inkluderede studier, vil eventuelle metaanalyser blive baseret på standardized mean difference (SMD). Den estimerede SMD vil blive omregnet til den foretrukne skala for effektmålet. Til dette formål anvendes medianen af de observerede standardafvigelser i de inkluderede studier.

Hvis det ikke er en mulighed at udarbejde metaanalyser (herunder netværksmetaanalyser), syntetiseres data narrativt. Studie- og patientkarakteristika samt resultater fra de inkluderede studier beskrives narrativt og i tabelform med angivelse af resultater per effektmål for både intervention og komparator(er). Forskelle i patientkarakteristika og studiekontekst (f.eks. geografi og årstal) mellem studier skal beskrives og vurderes for at afgøre, hvorvidt resultaterne er sammenlignelige.

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

6 Andre overvejelser

Da der benyttes forskellige assays til bestemmelse af PD-L1 ekspresion, vil overvejelser om disses sammenlignelighed indgå i vurderingen af de kvantitative forskelle på de definerede effektmål mellem atezolizumab og komparatorer.

Medicinrådet understreger at alle PD-1 og PD-L1 inhibitorer vil blive vurderet i forhold til hinanden i den kommende revision af terapiområdet.

7 Referencer

1. European Medicines Agency. Summary of product characteristics Tecentriq (atezolizumab). London: European Medicines Agency; 2017.
2. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS). RADS Baggrundsnotat for medicinsk behandling af ikke-småcellet lungecancer (NSCLC) i stadium IV. Version 1. København: Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS); 2015. Dok nr. 144032.
3. NORDCAN - Association of the Nordic Cancer Registries. Kræftstatistik: Nøgletal og figurer. 2016.
4. Dansk Lunge Cancer Gruppe & Dansk Lunge Cancer Register. Årsrapport 2015. 2015.
5. Schjøtt A. Kroppens eget forsvar smadrer kræft. *Pharma*. 2015;4(september):30–2.
6. Takada K, Toyokawa G, Shoji F, Okamoto T, Maehara Y. The Significance of the PD-L1 Expression in Non-Small-Cell Lung Cancer: Trenchant Double Swords as Predictive and Prognostic Markers. *Clin Lung Cancer*. 2017;1–10.
7. 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.
8. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U, Kerst JM, Sobrero A, Zielinski C, et al. A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2015;26(8):1547–73.
9. Common Terminology Criteria for Advers Events v4.0 (CTCAE). National Cancer Institute Cancer Therapy Evaluation Program; 2010 jun.
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. European Organisation for Research and Treatment of Cancer. EORTC QLQ-LC13 scoring manual [internet]. [citeret 10. november 2017]. s. 4–5. Tilgængelig fra: http://www.eortc.be/qol/files/ScoringInstructions/LC13_summary.pdf
12. 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.
13. 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.

8 Bilag

8.1 Fagudvalg

Fagudvalgets sammensætning

Stilling	Navn	Udpeget af
Overlæge	Christa Haugaard Nyhus	Formand, indstillet af Lægevidenskabelige selskaber (LVS) og udpeget af Medicinrådet
Overlæge	Oluf Dimitri Røe	Region Nordjylland
Ledende overlæge	Hanne Linnet	Region Midt
Afdelingslæge	Stefan Starup Jeppesen	Region Syddanmark
Overlæge	Jeanette Haar Ehlers	Region Sjælland
Afdelingslæge	Lotte Engell-Nørregaard	Region Hovedstaden
Overlæge	Nina Voldby	Dansk Selskab for Lungemedicin (DSL)
Overlæge	Nille Behrendt	Dansk Patologiselskab (DPAS)
Reservelæge, dr.med.	Nina Hannover Bjarnason	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi (DSKF)
Klinisk Farmaceut	Michael Green Lauridsen	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse (DSS)
Patientrepræsentant		Danske Patienter, Patientforeningen Lungekræft

Medicinrådets sekretariat

<i>Projekt- og metodeansvarlige:</i> Jane Skov	Medicinrådet Dampfærgevej 27-29 2100 København Ø
<i>Fagudvalgskordinator:</i> Charlotte Wulff Johansen	Tlf: 21 34 24 86

Projektgruppe i Medicinrådets sekretariat: Jane Skov, Jette Østergaard Rathe, Charlotte Wulff Johansen, Tenna Bekker