

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

Om Medicinrådet

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

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

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

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

Om vurderingen

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

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

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

Dokumentoplysninger

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

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

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

www.medicinraadet.dk

Sprog: dansk

Format: pdf

Udgivet af Medicinrådet, 24. marts 2020

Indhold

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

1 Lægemiddelinformationer

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

2 Medicinrådets konklusion

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

Medicinrådet kategoriserer lægemidlers værdi i en af følgende kategorier:

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

3 Forkortelser

ARR:	Absolut risikoreduktion
AUC:	<i>Area under the curve</i>
CI:	Konfidensinterval
EMA:	<i>European Medicines Agency</i>
EORTC– CTAE:	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
EORTC QLQ-C30:	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-life Questionnaire-Core 30</i>
EPAR:	<i>European public assessment report</i>
GRADE:	System til vurdering af evidens (<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>)
HR:	<i>Hazard ratio</i>
ITT:	<i>Intention-to-treat</i>
MKRF:	Mindste klinisk relevante forskel
NSCLC:	Ikke-småcellet lungekræft (<i>non small-cell lung cancer</i>)
OR:	<i>Odds ratio</i>
ORR:	Objektiv responsrate
OS:	<i>Overall survival</i>
PD-1:	<i>Programmed cell death protein 1</i>
PD-L1:	<i>Programmed death-ligand 1</i>
PFS:	<i>Progression Free Survival</i>
PICO:	<i>Population, intervention, comparator, intervention</i>
PS:	<i>Performance status</i>
RECIST:	<i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i>
RR:	Relativ risiko
SCLC:	Småcellet lungekræft (<i>small-cell lung cancer</i>)
TMB:	<i>Tumor mutational burden</i>
VALG:	<i>Veterans Administration Lung Group</i>

4 Formål

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

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

5 Baggrund

Småcellet lungekræft

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

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

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

Nuværende behandling

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

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

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

Anvendelse af atezolizumab i kombination med carboplatin og etoposid

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

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

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

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

6 Metode

De præspecificerede metoder i protokollen er udarbejdet af Medicinrådet.

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

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

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

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

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

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

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

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

7 Litteratursøgning

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

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

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

8 Databehandling

Direkte sammenligning

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

Opfølgningstid

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

Vurdering af datagrundlag

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

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

Sammenligning med dansk standardbehandling

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

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

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

9 Lægemidlets værdi

9.1 Konklusion klinisk spørgsmål 1

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

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

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

Table 1: Kategorier og resultater

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

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

9.1.1 Gennemgang af studier

Karakteristika

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

Population

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

Tabel 2 – Baselinekarakteristika

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

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

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

9.1.2 Resultater og vurdering

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

Overlevelse (kritisk)

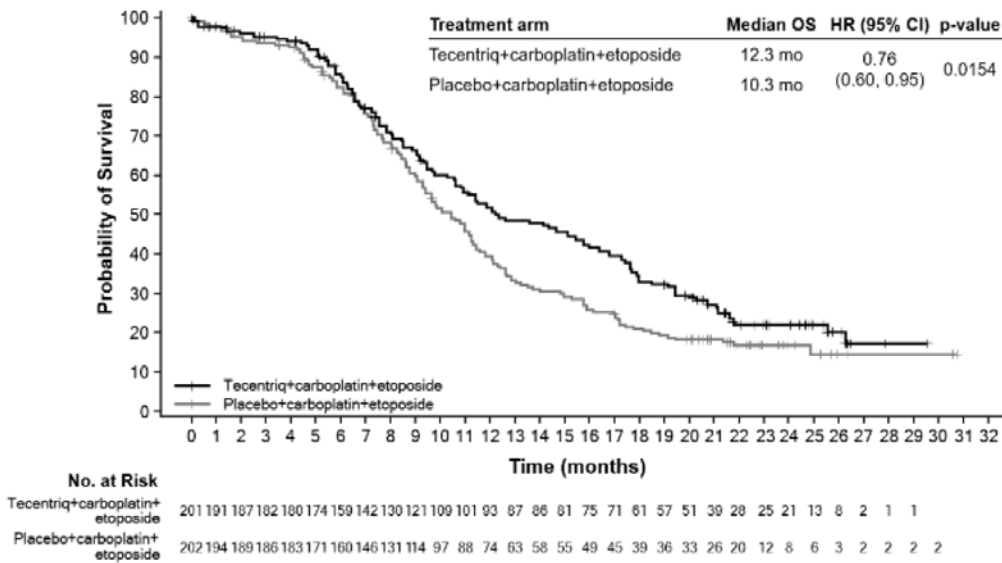
Da SCLC, udvidet sygdom er uhelbredelig, vurderer fagudvalget at forbedret samlet overlevelse med mindst mulig toksicitet er afgørende for patienterne. Derfor vurderer fagudvalget, at OS er et kritisk effektmål. Der findes mange relevante effektmål for overlevelse, heriblandt overlevelseshastighed efter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

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

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

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

Figur 1. Overlevelseskurve, IMPower133 studiet fra EPAR'en



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

Uønskede hændelser (kritisk)

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

Uønskede hændelser grad 3-4

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

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

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

Kvalitativ gennemgang af uønskede hændelser

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

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

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

Symptombyrde (vigtig)

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

PFS

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

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

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

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

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

ORR

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

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

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

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

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

Samlet vurdering af effektmålet

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

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

Livskvalitet (vigtig)

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

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

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

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

9.1.3 Evidensens kvalitet

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

9.1.4 Konklusion for klinisk spørgsmål 1

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

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

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

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

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

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

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

10 Andre overvejelser

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

11 Fagudvalgets vurdering af samlet værdi og samlet evidensniveau

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

12 Rådets vurdering af samlet værdi og samlet evidensniveau

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

13 Relation til eksisterende behandlingsvejledning

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

14 Referencer

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

15 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende lungekræft

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

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

Medicinrådets sekretariat

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

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

16 Versionslog

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

17 Bilag 1: GRADE-evidensprofiler

17.1 Cochrane Risk of Bias

Cochrane Risk of Bias IMPower133 studiet

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

17.2 GRADE-evaluering af evidenskvaliteten

IMPower133

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

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

A: only one study

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