

# 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  $\geq 1$  %.

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><b>[atezolizumab, Tecentriq]</b>  <i>Termer for det generiske navn, handelsnavn og alternative stavemåder og eventuelle MeSH/Supplementary Concepts kombineres med <b>OR</b>. 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 <b>AND</b></i></p>	<p><b>[non-small cell lung cancer]</b>  <i>Termer for indikationen, alternative stavemåder og eventuelle MeSH kombineres med <b>OR</b>. AND kan bruges, hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive indikationen korrekt.</i></p>
<p><i>Ovenstående og nedenstående blokke kombineres med <b>AND</b></i></p>		
<p><b>[nivolumab, Opdivo]</b>  <b>[pembrolizumab, Keytruda]</b>  <i>Udover termer for det generiske navn, handelsnavn, alternative stavemåder og eventuelle MeSH/Supplementary Concepts kombineres med <b>OR</b>. 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 ansøgningskema. Det skal angives hvilke studier, der benyttes til at besvare hvilke kliniske spørgsmål.

Alt relevant data skal som udgangspunkt ekstraheres ved brug af Medicinrådets ansøgningskema. 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: Nøgetal 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](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