

Medicinrådets vurdering af neoadjuverende durvalumab i kombination med kemoterapi efterfulgt af adjuverende durvalumab til behandling af ikke-småcellet lungekræft

Voksne patienter med resektabel stadie II-IIIB-sygdom (AJCC TNM vers. 8)

Vur



Dokumentoplysninger

Godkendt 19. november 2025

Ikrafttrædelsesdato 19. november 2025

Dokumentnummer 228799

Versionsnummer 1.0

Sagsoplysninger

Lægemiddel Durvalumab (Imfinzi)

Indikation Durvalumab i kombination med platinbaseret kemoterapi som neoadjuverende behandling, efterfulgt af durvalumab som monoterapi som adjuverende behandling, er indiceret til behandling af voksne med operabel NSCLC med høj risiko for recidiv og ingen EGFR-mutationer eller ALK-omlejring (se også afsnit 1.3)

Lægemiddelfirma AstraZeneca

ATC-kode L01FF03

Sagsbehandling

Proces 14-ugers proces

Anmodning modtaget fra ansøger 13. december 2024

Aftalt ansøgningstidspunkt og opstart af sagsbehandlingstiden 13. august 2025

Udkast til rapport sendt til Amgro og virksomheden 10. oktober 2025

Rådets anbefaling 19. november 2025

Sagsbehandlingstid (opgjort i arbejdsdage) 14 uger (70 arbejdsdage)

Fagudvalg Fagudvalget vedr. lungekræft



©Medicinrådet, 2025
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 20. november 2025



Opsummering

Om Medicinrådets vurdering

Medicinrådet har vurderet en indikationsudvidelse for durvalumab i kombination med platinbaseret kemoterapi som neoadjuverende behandling og efterfulgt af durvalumab monoterapi som adjuverende behandling (herefter 'perioperativ durvalumab') til voksne med resektabel ikke-småcellet lungekræft (NSCLC) med høj risiko for recidiv. Kombinationen af både neoadjuverende og adjuverende behandling omtales i vurderingen som 'perioperativ behandling'.

Vurderingen omfatter effekt og sikkerhed og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden AstraZeneca. Vurderingen har fulgt en 14-ugers proces, hvilket indebærer, at der ikke indgår en sundhedsøkonomisk analyse i rapporten.

Lokal og lokalavanceret ikke-småcellet lungekræft

NSCLC inddeles i stadier afhængigt af udbredelsesgrad, hvor sygdom i stadie I-III betegnes som lokal og lokalavanceret NSCLC og er karakteriseret ved, at kræften ikke har metastaseret til andre organer, samt at det fortsat kan være muligt at fjerne kræften kirurgisk.

De stadier, der er indeholdt i indikationsudvidelsen for durvalumab, dvs. IIA, IIB, IIIA og IIIB (jf. AJCC TNM version 8), udgjorde hhv. ca. 3, 16, 11 og 2 % af det samlede antal tilfælde af kirurgisk behandlet NSCLC i 2021 i Danmark [1]. For patienter med stadium IIA-, IIB-, IIIA- og IIIB-sygdom, som fik foretaget resektion, er 1-årsoverlevelsen hhv. ca. 96, 92, 84 og 84 % og 5-årsoverlevelsen er hhv. ca. 62, 60, 50 og 27 % [16] (Bemærk, at kun få selekterede patienter med IIIB opereres, og estimatet er derfor usikkert). Omtrent 30-35 % af patienterne inden for indikationen forventes aldrig at få tilbagefald af deres kræftsygdom efter resektion [3].

I 2024 fik ca. 360 patienter med NSCLC i stadie II-III foretaget resektion [4]. Omtrent 80 % antages at være kandidater til (neo)adjuverende behandling, dvs. ca. 290. I alt modtog 155 patienter i 2024 adjuverende behandling [4]. Medicinrådet vurderer, at 30-50 % af de 290 patienter årligt er potentielle kandidater til perioperativ behandling med durvalumab, svarende til 90 til 145 patienter. Medicinrådet anbefalede i november 2023 neoadjuverende nivolumab til en tilsvarende patientgruppe, men afgrænset til patienter med PD-L1 ≥ 1 %. Siden da er andelen af danske patienter, som får neoadjuverende behandling, øget.

Durvalumab

Durvalumab er et antineoplastisk, monoklonalt antistof, som tilhører gruppen af PD-1/PD-L1-hæmmere. Durvalumab binder til *programmed cell death-ligand 1* (PD-L1) receptoren og aktiverer et T-cellemediert respons. Durvalumab har en række andre indikationer. Der henvises til det gældende [produktresumé](#) hos EMA.



Nuværende behandling i Danmark

Danske patienter med stadium II-IIIB NSCLC får som standardbehandling kirurgisk resektion eller kemoradioterapi (IIIA/B) [5–7]. Før eller efter resektion kan patienterne tilbydes hhv. neoadjuverende behandling med kemoterapi og nivolumab (for patienter med PD-L1 $\geq 1\%$) eller adjuverende med kemoterapi samt adjuverende atezolizumab (sidstnævnte for patienter med PD-L1 $\geq 50\%$). Patienter, som får kemoradioterapi og har PD-L1-ekspression $\geq 1\%$, kan efterfølgende få adjuverende durvalumab [7,8].

Neoadjuverende behandling har tidligere kun været anvendt sjældent i Danmark, men benyttes i dag hos en stigende andel af operable patienter med sygdom i stadie II-IIIB. Se Figur 1 for overblik over behandlingsmuligheder. Kirurgisk resektion kombineret med adjuverende eller neoadjuverende kemoterapi betegnes i denne rapport som 'SoC' (*standard of care* – standardbehandling).

Effekt og sikkerhed

Medicinerådet har vurderet perioperativ durvalumab kombineret med neoadjuverende kemoterapi ('perioperativ durvalumab + SoC') sammenlignet med neoadjuverende kemoterapi alene (PICO 1) og perioperativ durvalumab + SoC sammenlignet med neoadjuverende nivolumab + SoC (PICO 2). PICO 1 er baseret på en direkte sammenligning i AEGEAN studiet, mens PICO 2 beror på en MAIC-analyse af studierne AEGEAN og Checkmate-816.

Perioperativ durvalumab + SoC versus SoC (PICO 1)

AEGEAN er et randomiseret, placebokontrolleret, fase III-multicenterstudie, som undersøger effekt og sikkerhed af perioperativ durvalumab + SoC sammenlignet med perioperativ placebo kombineret med SoC. Studiet inkluderer patienter med NSCLC i stadie II, IIIA og IIIB (N2), uanset PD-L1-status, der er vurderet som havende resektabel sygdom. De primære endepunkter er patologisk komplet respons (pCR) og *event free survival* (EFS), mens samlet overlevelse (OS) er et vigtigt sekundært endepunkt. Der er også indsamlet data for livskvalitet og sikkerhed. Der henvises til afsnit 2.2.1 for yderligere detaljer vedr. AEGEAN's design.

I Tabel A nedenfor ses et overblik over centrale resultater vedr. effekt og sikkerhed fra AEGEAN [9]. Resultater for EFS og OS i Tabel A stammer fra et *data cut-off* (DCO) fra maj 2024, hvor den mediane opfølgningstid for OS var 33,6 måneder. Resultater vedr. effekt er fra en modificeret ITT-populationen ('mITT'), som ekskluderer patienter med EGFR-mutation og ALK-translokation, mens resultater vedr. sikkerhed er fra alle patienter, som modtog mindst én dosis af intervention eller komparator (sikkerhedspopulation).

Tabel A. Oversigt over centrale resultater vedr. effekt og sikkerhed fra AEGEAN (mITT-population)

Effektmål	Durvalumab + SoC (N = 366)	SoC (N = 374)	Forskel, HR (95 % CI)
EFS, hændelser (%)	124 (33,9)	164 (44,1)	
Median i mdr.	IN [42,3; IN]	30,0 [20,6; IN]	HR: 0,69 [0,55; 0,88]
OS, dødsfald (%)	121 (33,1)	140 (37,4)	
Median i mdr.	IN [IN; IN]	53,2 [44,3; IN]	HR: 0,89 [0,70; 1,14]



Sikkerhed ¹ (hændelser uanset årsag)	Durvalumab + SoC (N = 401)	SoC (N = 398)	Forskel
Uønskede hændelser grad ≥ 3 , n (%)	■	■	■
Alvorlige uønskede hændelser, n (%)	■	■	■

IN = ikke nået. [] = 95 % CI. ¹ Sikkerhedsdata er fra alle patienter, som modtog mindst en dosis af intervention eller komparator.

Hvad angår helbredsrelateret livskvalitet, er der ingen forskel mellem perioperativ durvalumab + SoC versus SoC.

Der er usikkerhed om overførbareheden af resultaterne fra AEGEAN til dansk klinisk praksis. Ca. 70 % af patienterne i studiet har sygdom i stadie IIIA eller IIIB, og ca. 50 % af patienterne har N2 (spredning til lokale lymfeknuder). En stor andel af disse patienter tilbydes ikke resektion som standardbehandling i Danmark, men behandles i stedet med kemoradioterapi. Patienterne i AEGEAN har gennemsnitligt mere avanceret sygdom end danske patienter, som får tilbudt kirurgi og (neo)adjuverende behandling. Dette betyder, at studiet forventeligt overestimerer effekten af tillæg af durvalumab relativt til den effekt, man ville forvente ved dansk ibrugtagning.

Komparatorarmen i AEGEAN afviger desuden på andre punkter fra dansk klinisk praksis. Nuværende dansk standardbehandling efter resektion er adjuverende kemoterapi med efterfølgende atezolizumab for subgruppen af patienter med PD-L1-ekspression på ≥ 50 %. I Danmark tilbydes den subgruppe af patienter med PD-L1 ≥ 1 %, for hvem neoadjuverende behandling er indiceret, neoadjuverende kemoterapi + nivolumab som standardbehandling.

Ansøger har ikke kunnet foretage en sammenligning, der tager højde for, at patienter med PD-L1 ≥ 50 % tilbydes adjuverende atezolizumab i dansk praksis. Fraværet af en sammenligning, der inkluderer atezolizumab, svækker evidensgrundlaget og betyder, at effekten af perioperativ durvalumab, hvad angår PICO 1, forventeligt overestimeres.

Perioperativ durvalumab + SoC versus neoadjuverende nivolumab + SoC (PICO 2)

Evidensen baserer sig på en indirekte sammenligning af AEGEAN og Checkmate-816 i form af en MAIC-analyse. Checkmate-816 [10] er et randomiseret, multicenter, open-label, fase III-forsøg, som undersøger effekt og sikkerhed af neoadjuverende behandling med nivolumab kombineret med platinbaseret kemoterapi sammenlignet med neoadjuverende platinbaseret kemoterapi alene. Studiet ligger til grund for Medicinrådets anbefaling af neoadjuverende nivolumab til NSCLC [11].

MAIC-analysen er kun foretaget for EFS og er baseret på alle mITT fra AEGEAN og ITT fra Checkmate-816 samt subgruppen af patienter med PD-L1 ekspression ≥ 1 %, svarende til EMAs indikation for neoadjuverende nivolumab. I Tabel B ses resultater for sammenligningen mellem perioperativ durvalumab (AEGEAN) og neoadjuverende nivolumab (Checkmate-816).



Tabel B. Sammenligning af resultater fra AEGEAN (perioperativ durvalumab) og Checkmate-816 (neoadjuverende nivolumab)

ITT population	AEGEAN: Durvalumab + SoC vs SoC	Checkmate-816: Nivolumab + SoC vs SoC	Resultat af indirekte sammenligning (MAIC)	
EFS HR	0,69 [0,55; 0,88]	0,66 [0,49; 0,90]	Ujusteret:	
			Justeret:	
OS HR	0,89 [0,70; 1,14]	0,72 [0,52; 1,00]	*Ingen analyse	
PD-L1 ≥ 1 %	AEGEAN: Durvalumab + SoC vs SoC	Checkmate-816: Nivolumab + SoC vs SoC	Resultat af indirekte sammenligning (MAIC)	
EFS HR		0,49 [0,29; 0,83]	Ujusteret:	
			Justeret:	
OS HR		0,43 [0,22; 0,83]	*Ingen analyse	
AEGEAN ²		Checkmate-816 ²		
Uønskede hændelser uanset årsag	Durvalumab + SoC (N = 401), n (%)	SoC (N = 398), n (%)	Nivolumab + SoC (N = 176), n (%)	SoC (N = 176), n (%)
Uønskede hændelser grad ≥ 3, n (%)			72 (40,9)	77 (43,8)
Alvorlige uønskede hændelser, n (%)			30 (17,0)	24 (13,6)

[] = 95 % CI. * OS er ikke inkluderet som effektmål i MAIC-analysen. ¹ Bemærk væsentligt forskellige opfølgningstider for effektdata; 25,9 mdr. 33,6 mdr. median for hhv. EFS og OS for AEGEAN sammenlignet med 57,6 mdr. og 68,4 mdr. for hhv. EFS og OS fra ITT-populationen i Checkmate-816. ² I begge studier er sikkerhedspopulationen defineret som patienter, der har modtaget mindst en dosis af intervention eller komparator. Se uddybende data Tabel 8 og Tabel 9.

Der er usikkerhed pga. forskelle i studierne populationer og design, herunder at den neoadjuverende behandling i AEGEAN bestod af op til fire serier platinbaseret kemoterapi, og ca. 73 % fik et carboplatinbaseret regime, mens den neoadjuverende behandling i Checkmate-816 bestod af op til tre serier platinbaseret kemoterapi, og ca. 69 % fik et cisplatinbaseret regime. Overordnet er studierne dog tilstrækkeligt ens til, at der kan foretages en sammenligning, og de væsentligste forskelle mellem studiepopulationerne kan justeres i MAIC-analysen.

For effektmålet EFS er der ikke noget, der tyder på effektforskelle mellem behandling med perioperativ durvalumab + SoC sammenlignet med neoadjuverende nivolumab + SoC hverken for ITT-populationerne eller hos patienter med PD-L1 ≥ 1 %. Høj parameterusikkerhed resulterer i meget brede konfidensintervaller. Data for overlevelse er mindre modent for AEGEAN end Checkmate-816, og ansøger har valgt ikke at inkludere effektmålet i MAIC-analysen. Modsat neoadjuverende nivolumab er der ikke dokumenteret nogen overlevelsesgevinst ved perioperativ durvalumab. Sikkerhedsdata fra de to studier indikerer, at der kan være flere uønskede hændelser ved den længerevarende perioperative behandling med durvalumab.



Indholdsfortegnelse

1.	Baggrund	11
1.1	Om vurderingen	11
1.2	Lokal og lokalavanceret NSCLC	11
1.3	Durvalumab.....	12
1.4	Nuværende behandling	13
2.	Effekt og sikkerhed	15
2.1	Litteratursøgning.....	15
2.2	Kliniske studier.....	16
2.2.1	AEGEAN (PICO 1 og 2)	17
2.2.2	CheckMate-816 (PICO 2).....	18
2.3	Population, intervention, komparator og effektmål.....	19
2.3.1	Population.....	19
2.3.2	Intervention	23
2.3.3	Komparator	24
2.3.3.1	PICO 1 – Perioperativ durvalumab + SoC versus SoC.....	24
2.3.3.2	PICO 2 – Perioperativ durvalumab + SoC versus neoadjuverende nivolumab + SoC	25
2.3.4	Effektmål	26
2.4	Sammenligning af effekt	26
2.4.1	Analysemetode for sammenligning af effekt.....	26
2.4.1.1	PICO 1 – Perioperativ durvalumab + SoC versus SoC.....	26
2.4.1.2	PICO 2 – Perioperativ durvalumab + SoC versus neoadjuverende nivolumab + SoC	27
2.4.2	PICO 1 – Perioperativ durvalumab + SoC versus SoC (AEGEAN).....	28
2.4.2.1	EFS (event-free survival)	28
2.4.2.2	Overlevelse	29
2.4.2.3	pCR (patologisk komplet respons).....	30
2.4.2.4	Livskvalitet	31
2.4.2.4.1	EORTC-QLQ-C30	31
2.4.3	PICO 2 – Perioperativ durvalumab + SoC versus neoadjuverende nivolumab + SoC (AEGEAN og Checkmate-816)	33
2.4.3.1	EFS	33
2.4.3.2	Overlevelse	34
2.4.3.3	pCR.....	35
2.4.3.4	Livskvalitet	35
2.4.3.4.1	EQ-VAS	36
2.5	Sikkerhed	37
2.5.1	PICO 1 - Perioperativ durvalumab + SoC versus Soc.....	37
2.5.1.1	Samlede estimer for sikkerhed.....	37
2.5.1.2	Fordeling af hændelsestyper	38



2.5.2	PICO 2 - Perioperativ durvalumab + neoadjuverende kemoterapi versus neoadjuverende nivolumab + kemoterapi.....	40
3.	Usikkerheder	41
4.	Referencer	43
5.	Sammensætning af fagudvalg	46
6.	Versionslog	47
7.	Bilag.....	48
7.1	Studiedesign AEGEAN	48
7.2	Studiedesign CheckMate-816	48
7.3	Subgruppeanalyser fra AEGEAN – EFS (1/2)	49
7.4	Subgruppeanalyser fra AEGEAN – EFS (2/2)	50
7.5	Efterfølgende behandling i AEGEAN	51
7.6	Baselinekarakteristika før og efter vægtning – MAIC-analyse (PICO 2)	52



Om Medicinrådets anbefalinger

Medicinrådet er sammensat af tre enheder: Rådet, fagudvalgene og sekretariatet.

Rådet træffer den endelige beslutning om at anbefale eller ikke anbefale nye lægemidler og indikationsudvidelser. Anbefalingen fremgår forrest i rapporten. Fagudvalgene og sekretariatet samarbejder om vurderingen af lægemidlerne og det rapportudkast, som danner grundlag for Rådets beslutning.

Fagudvalgene består af læger, patientrepræsentanter, lægemiddelfaglige akademikere og andre faglige eksperter, som bidrager med afgørende viden om og erfaring med sygdom, behandling og lægemidler. Sekretariatet bidrager med ekspertise inden for sundhedsvidenskabelig metode, biostatistik og sundhedsøkonomi.

Fagudvalget og sekretariatet mødes en eller flere gange i forbindelse med vurderingen af lægemidlet og drøfter de kliniske problemstillinger, som er relevante for vurderingen af det nye lægemiddels effekt, bivirkninger og betydning for patienternes livskvalitet. Her tager fagudvalget også stilling til studieresultaternes overførbarehed til den danske patientpopulation og det nye lægemiddels eventuelle plads i behandlingen på området.

Sekretariatet faciliterer møderne med fagudvalgene og udarbejder den sundhedsøkonomiske analyse på baggrund af drøftelserne med fagudvalget. Sekretariatet sikrer, at vurderingsrapporten er udarbejdet efter de metodiske, biostatistiske og sundhedsøkonomiske standarder, som er beskrevet i Medicinrådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler. Herudover bistår sekretariatet med juridiske kompetencer.

Forpersonen for fagudvalget fremlægger sammen med sekretariatet rapporten for Rådet.

Rådet godkender rapporten, som efterfølgende offentliggøres på Medicinrådets hjemmeside sammen med anbefalingen.

Læs mere om Medicinrådets proces og metode for vurdering af nye lægemidler på www.medicinraadet.dk. Se fagudvalgets sammensætning på side 46.



Begreber og forkortelser

AJCC:	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
CHMP:	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
CI:	Konfidensinterval (<i>confidence interval</i>)
CTCAE:	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events (National Cancer Institute)</i>
DFS:	Sygdomsfri overlevelse (<i>Disease Free Survival</i>)
EFS:	<i>Event free survival</i>
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
EORTC QLQ:	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire</i>
HR:	Hazard ratio
IN:	Ikke nået
ITT:	<i>Intention-to-treat</i>
MAIC:	<i>Matching-adjusted indirect comparison</i>
MedDRA:	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
NSCLC:	Ikke-småcellet lungekræft (<i>Non-Small Cell Lung Cancer</i>)
OS:	Samlet overlevelse (<i>Overall Survival</i>)
pCR:	<i>Pathologic complete respons</i> (patologisk komplet respons)
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)
PD-1/-L1:	<i>Programmed death receptor 1/death-ligand 1</i>
RECIST:	<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>
RCT:	Randomiseret kontrolleret studie (<i>Randomised Controlled Trial</i>)
RR:	Relativ risiko
SD:	<i>Standard deviation</i> (standardafvigelse)
SoC:	<i>Standard of care</i> (referer i rapporten til (neo)adjuverende kemoterapi + resektion)
TNM:	<i>Tumor, Node, Metastasis</i> (system til stadieklassifikation)
TTDM:	<i>Time to death or distant metastases</i> (Tid til død eller fjernmetastaser)
UICC:	<i>Union for International Cancer Control</i>



1. Baggrund

1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har vurderet en indikationsudvidelse for durvalumab i kombination med platinbaseret kemoterapi som perioperativ behandling til voksne med resektabel ikke-småcellet lungekræft (NSCLC) med høj risiko for recidiv.

Vurderingen omfatter effekt og sikkerhed og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden AstraZeneca. Vurderingen har fulgt 14-ugers processen, hvilket indebærer, at der ikke indgår en sundhedsøkonomisk analyse i rapporten.

AstraZeneca fik markedsføringstilladelse til indikationen i EU den 2. juli 2025.

Denne rapport er udarbejdet i et samarbejde mellem Medicinrådets sekretariat, Medicinrådets fagudvalg vedrørende lungekræft og Rådet. Det er alene Rådet, der kan beslutte, om lægemidlet skal anbefales som standardbehandling.

1.2 Lokal og lokalavanceret NSCLC

Ca. 5.000 danskere diagnosticeres årligt med lungekræft, og dermed er lungekræft en af de hyppigst forekommende kræftsygdomme i Danmark [12–14]. Af de diagnosticerede har ca. 85-90 % NSCLC [14,15]. Symptomer på lungekræft kan være hoste, åndenød og smerter i brystkassen. Hvis kræften spreder sig til andre organer (fx andre strukturer i brystkassen, knogler eller hjerne), kan patienterne få symptomer fra disse i form af kvalme, opkast, smerter og kognitive symptomer.

Lungekræft stadieinddeles afhængig af udbredelsesgraden, jf. *Union for International Cancer Control (UICC) / American Joint Committee on Cancer's (AJCC) Tumor, Node, Metastasis (TNM)*-klassifikation for lungekræft. I dansk klinisk praksis har man fra 1. januar 2025 anvendt version 9. I AEGEAN er version 8 anvendt. Når data fra CheckMate-816 omtales i denne rapport, er stadieinddelingen altid jf. version 7.

Omkring 30 % af danske lungekræftpatienter med lokal/lokalavanceret NSCLC. 1.256 patienter blev i 2021 behandlet kirurgisk for lungekræft [1]. De stadier, der er indeholdt i indikationsudvidelsen for durvalumab, dvs. IIA, IIB, IIIA og IIIB (jf. TNM version 8, se afsnit 2.3.1) udgjorde hhv. ca. 3, 16, 11 og 2 % af det samlede antal tilfælde af kirurgisk behandlet lungekræft i 2021 i Danmark [1]. For patienter med stadium IIA-, IIB-, IIIA- og IIIB-sygdom, som fik foretaget resektion, er 1-årsoverlevelsen hhv. ca. 96, 92, 84 og 84 % og 5-årsoverlevelsen er hhv. ca. 62, 60, 50 og 27 % [16] (bemærk at kun få selekterede patienter med IIIB opereres og estimatet er derfor usikkert). Omtrent 30-35 % af patienterne forventes aldrig at få tilbagefald af deres kræftsygdom efter resektion [3].



I 2024 fik ca. 360 patienter med NSCLC i stadie II-IIIB foretaget resektion [4]. Omtrent 80 % antages at være kandidater til (neo)adjuverende behandling, dvs. ca. 290. I alt modtog 155 patienter i 2024 adjuverende behandling [4]. Medicinrådet vurderer, at 30-50 % af de 290 patienter årligt er potentielle kandidater til perioperativ behandling med durvalumab, svarende til 90 til 145 patienter. Medicinrådet anbefalede i november 2023 neoadjuverende nivolumab til en tilsvarende patientgruppe, men afgrænset til patienter med PD-L1 ≥ 1 %. Siden da er andelen af danske patienter som får neoadjuverende behandling øget, men der findes pt. ikke opgørelser for hvor mange patienter det drejer sig om.

1.3 Durvalumab

Durvalumab er en checkpoint-hæmmer med handelsnavnet Imfinzi. Durvalumab er godkendt til en lang række indikationer inden for kræft (der henvises til [produktresuméet](#)). I denne rapport vurderes durvalumab til anvendelse jf. nedenstående indikationsudvidelse:

Durvalumab i kombination med platinbaseret kemoterapi som neoadjuverende behandling, efterfulgt af durvalumab som monoterapi som adjuverende behandling, er indiceret til behandling af voksne med operabel NSCLC med høj risiko for recidiv og ingen EGFR-mutationer eller ALK-omlejninger (for udvælgelseskriterier, se pkt. 5.1).

Der henvises i indikationsbeskrivelsen til afsnit 5.1 i produktresuméet, hvoraf nedenstående udvælgelseskriterier, som definerer patienter i 'høj risiko for recidiv', fremgår:

De følgende udvælgelseskriterier definerede patienter med høj risiko for tilbagefald, som er inkluderet i den terapeutiske indikation og afspejler en patientpopulation med Stadie IIA til udvalgt Stadie IIIB i henhold til 8. udgave af AJCC/UICC-stadieinddelingssystemet:

- enhver patient med en tumorstørrelse ≥ 4 cm
- enhver patient med N1- eller N2-sygdom (uanset primær tumorstørrelse), inklusive N2-sygdom involverende flere lymfeknude stationer
- patienter med flere tumorknuder i den samme lap eller tumorer, der involverer hovedbronchus eller tumorer, der invaderer visceral pleura, brystvæggen (herunder parietal pleura- og superior sulcus-tumorer), nervus phrenicus eller parietal pericardium; eller tumorer, der er forbundet med atelektase eller obstruktiv pneumonitis, der strækker sig til hilusområdet eller involverer en del af eller hele lungen.



Den anbefalede dosis er 1.500 mg durvalumab hver 3. uge i op til 4 serier i kombination med platinbaseret kemoterapi for den neoadjuverende fase. Behandlingen gives indtil sygdomsprogression, der forhindrer operation eller uacceptabel toksicitet. Efter resektion er den anbefalede dosis som adjuverende monoterapi 1.500 mg hver 4. uger indtil recidiv eller uacceptabel toksicitet, men højst op til 12 serier (ca. 1 års behandling).

Durvalumab er et antineoplastisk, monoklonalt antistof, som tilhører gruppen af PD-1/PD-L1-hæmmere. Durvalumab binder til *programmed cell death-ligand 1* (PD-L1) receptoren og aktiverer et T-cellemediert respons mod kræftcellerne.

1.4 Nuværende behandling

Målet med adjuverende og neoadjuverende behandling af NSCLC er at nedsætte risikoen for tilbagefald efter kirurgi med henblik på at øge patienternes overlevelse.

Danske patienter med stadium II-IIIB NSCLC tilbydes kirurgisk resektion eller kemoradioterapi (stadie III) [5–7]. Valg af kirurgi versus kemoradioterapi for patienter med III-sygdom afhænger bl.a. af T- og N-stadie og almentilstand. Som udgangspunkt tilbydes patienter med N2-sygdom kemoradioterapi i Danmark. Kun et mindretal med minimal N2-udbredelse får foretaget resektion. Det vil ofte dreje sig om patienter med *single-station* N2-sygdom [5–7]. En lille undergruppe af patienter med sygdom i stadie II får ikke anden behandling end operation.

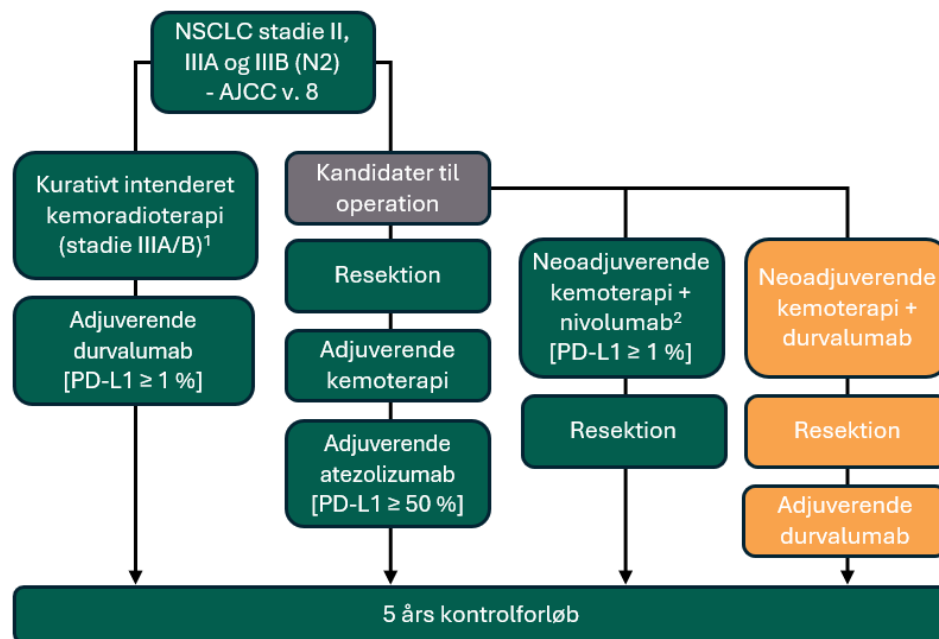
Efter resektion kan patienterne tilbydes adjuverende kemoterapi bestående af fire serier cisplatin eller carboplatin kombineret med vinorelbin [8]. Patienter, som har PD-L1 ekspresion ≥ 50 %, og som hverken har ALK-translokation eller EGFR-mutation, kan efter adjuverende kemoterapi tilbydes op til et års adjuverende behandling med atezolizumab [8].

Neoadjuverende behandling tilbydes til egnede patienter jf. gældende kliniske retningslinjer og med hensyntagen til performance status, alder, komorbiditet, PD-L1-niveau, patientpræferencer mm. [7]. For subgruppen med PD-L1 ≥ 1 % anbefales tillæg af nivolumab til den neoadjuverende kemoterapi [7,11].

Patienter der får behandling med kemoradioterapi og som har PD-L1 ekspresion ≥ 1 %, kan efterfølgende tilbydes adjuverende durvalumab [6].

I Figur 1 nedenfor er behandlingsalgoritmen for NSCLC stadie II-IIIB (AJCC v. 8) i Danmark skitseret.

Kirurgisk resektion kombineret med adjuverende eller neoadjuverende kemoterapi betegnes i denne rapport som SoC (*standard of care* – standardbehandling).



Figur 1. Behandlingsmuligheder for NSCLC stadie II, IIIA og IIIB i Danmark. Tillæg af durvalumab til neoadjuverende kemoterapi og efter resektion som adjuverende behandling alene er den intervention, som vurderes (orange). ¹ I Danmark tilbydes en stor andel patienter med stadie IIIA/B kurativt intenderet kemoradioterapi. Patienter med PD-L1 $\geq 1\%$ kan herefter tilbydes adjuverende durvalumab. ² Neoadjuverende behandling anvendes i stigende grad i Danmark. Når neoadjuverende kemoterapi er indiceret, anbefales kombinationsbehandling med nivolumab hos patienter med PD-L1 $\geq 1\%$ [7,11].

Evidensen for anvendelse af adjuverende platinbaseret kemoterapi er samlet i en metaanalyse fra 2015, hvor der blev påvist en overlevelsesgevinst med en absolut forskel på 4 % (fra 60 % til 64 %) efter 5 år [17], og der er generel konsensus om, at adjuverende platinbaseret kemoterapi forbedrer overlevelsen hos patienter med stadium II-III-sygdom [8]. Der er evidens, som viser en tilsvarende effekt af neoadjuverende platinbaseret kemoterapi. En meta-analyse fra 2009 fandt ingen signifikante effektforskelle på adjuverende og neoadjuverende kemoterapi [18]. NATCH-studiet randomiserede patienter til enten kirurgi alene (N = 212), kirurgi + adjuverende kemoterapi (N = 211) eller neoadjuverende kemoterapi + kirurgi (N = 201). Studiet fandt ingen forskel på sygdomsfri overlevelse (*disease-free survival* (DFS)) eller OS mellem præ- og postoperativ behandling [19]. Fælleseuropæiske guidelines fra 2017 beskriver neoadjuverende og adjuverende platinbaseret kemoterapi som værende ligeværdige alternativer [20].

Med henblik på tidlig identifikation af recidiv eller ny primær sygdom følges patienterne (stadie II-III) efter radikal resektion og adjuverende/neoadjuverende behandling med CT-scanning og klinisk kontrol hver 3. måned de første to år og derefter hver 6. måned de efterfølgende 3 år. Kontrolforløbet afsluttes efter 5 år, da recidivrisikoen efter dette tidspunkt anses som stort set forsvundet [5,8].



Ved sygdomsrecidiv afhænger behandlingen først og fremmest af sygdomsstadie. Patienter med lokaliseret recidiv kan evt. tilbydes re-resektion eller stereotaktisk strålebehandling. Patienter med lokoregionalt recidiv kan i sjældne tilfælde tilbydes operation, mens flere tilbydes kurativt intenderet kemoradioterapi afhængigt af tumorstørrelse og lokalisation. Patienter med metastatisk recidiv tilbydes pallierende og livsforlængende behandling, som for flertallet af patienter består af kemoterapi ± immunterapi eller immunterapi som enkeltstofbehandling. Der henvises til de nationale kliniske retningslinjer og Medicinrådets behandlingsvejledning vedr. metastatisk NSCLC [5,8,21,22].

Medicinrådet valgte i august 2024 ikke at anbefale perioperativ pembrolizumab til samme patientgruppe som i denne vurdering [23]. Regimet, datagrundlaget, herunder komparatorer og resultaterne i vurderingen af perioperativ pembrolizumab er meget sammenlignelige med den nærværende vurdering af perioperativ durvalumab.

2. Effekt og sikkerhed

2.1 Litteratursøgning

Studiet AEGEAN belyser fyldestgørende effekt og sikkerhed af den nærværende indikation for durvalumab + SoC i sammenligning med SoC ('PICO 1' – se også Tabel 2). For PICO 1 er vurderingen baseret på publicerede data [9,24] og fortrolige *data-on-file*.

I sammenligningen af perioperativ behandling med durvalumab + SoC og neoadjuverende nivolumab + SoC ('PICO 2' – se også Tabel 2) har ansøger inkluderet Checkmate-816. Medicinrådets anbefaling af sidstnævnte regime fra 22. november 2023 [11] er alene baseret på dette studie. Ansøger har foretaget en *matching-adjusted indirect comparison* (MAIC)-analyse med data fra AEGEAN og Checkmate-816.

Ansøger har også foretaget en netværksmeta-analyse (NMA), hvori perioperativ durvalumab + SoC sammenlignes indirekte med adjuverende kemoterapi (fremfor neoadjuverende kemoterapi som det er tilfældet for PICO 1). Medicinrådet ser bort fra denne analyse primært fordi adjuverende kemoterapi og neoadjuverende kemoterapi kan anses som ligeværdige behandlinger [15,18]. Desuden beror NMA'en på en indirekte sammenligning med det ældre NATCH-studie [19] der kun er delvist sammenligneligt med AEGEAN og Checkmate-816.

2.2 Kliniske studier

Medicinerådet har baseret vurderingen af effekt og sikkerhed for intervention og komparatorerne på følgende studier:

Tabel 1. Studier anvendt i gennemgangen af klinisk effekt og sikkerhed

Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Vigtige effektmål	Anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
AEGEAN [9,24] [NCT03800134]	Voksne patienter med resektabel NSCLC i stadie II, IIIA og IIIB (N2), jf. AJCC v. 8	Neoadjuverende durvalumab kombineret med platinbaseret kemoterapi samt adjuverende durvalumab som monoterapi	Neoadjuverende behandling med platinbaseret kemoterapi. Behandling med placebo i den postoperative fase	EFS, OS, pCR, livskvalitet og sikkerhed	14-ugers proces. Der er ikke udarbejdet en sundhedsøkonomisk analyse
CheckMate-816 [10,25] [NCT02998528]	Voksne patienter med resektabel NSCLC i stadie IB-III A jf. AJCC v. 7	Neoadjuverende behandling med nivolumab i kombination med platinbaseret kemoterapi	Neoadjuverende behandling med platinbaseret kemoterapi	EFS, pCR, OS, livskvalitet og sikkerhed	

Forkortelser: EFS = *event free survival*, pCR = patologisk komplet respons, OS = overlevelse.



2.2.1 AEGEAN (PICO 1 og 2)

AEGEAN [9,24] er et randomiseret, multicenter, placebokontrolleret, dobbeltblindet, fase III-forsøg, som undersøger effekt og sikkerhed af perioperativ behandling med durvalumab kombineret med neoadjuverende kemoterapi sammenlignet med perioperativ placebo kombineret med neoadjuverende kemoterapi.

Studiet inkluderede voksne patienter med resektabel NSCLC i stadie II-IIIb (N2) [AJCC v. 8] uanset PD-L1-status. Vigtige inklusionskriterier var nydiagnosticeret (ikke tidligere behandlet) sygdom, performance status 0-1, målbar sygdom iht. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST 1.1.)-kriterier. Patienter med visse autoimmune sygdomme og patienter, som tidligere havde fået behandling med checkpoint immunterapi, kunne ikke indgå.

Patienterne blev randomiseret 1:1 til enten 4 serier neoadjuverende behandling, bestående af durvalumab + platinbaseret kemoterapi, efterfulgt af operation og herefter op til 12 serier adjuverende durvalumab ('perioperativ durvalumab') eller SoC, bestående af 4 serier neoadjuverende kemoterapi + placebo, efterfulgt af operation samt op til 12 serier adjuverende placebo (se flowchart for studiedesign i Bilag 7.1). Det totale antal af serier af durvalumab eller placebo var således maksimalt 16. Deltagere, som fik mindre end 4 serier neoadjuverende behandling, kunne fortsætte i studiet. Operation fandt som udgangspunkt sted senest 40 dage efter den sidste serie neoadjuverende behandling. Efter operation kunne adjuverende behandling påbegyndes så snart det var muligt og højst 10 uger efter operation.

Investigator kunne vælge mellem forskellige kemoterapiregimer afhængigt af tumorhistologi. For patienter med planocellulært karcinom var mulighederne carboplatin kombineret med paclitaxel eller gemcitabin eller cisplatin kombineret med gemcitabin. For patienter med ikke-planocellulært karcinom var mulighederne enten cisplatin eller carboplatin i kombination med pemetrexed. Patienterne blev stratificeret på PD-L1-status ($\geq 1\%$ vs. $< 1\%$) og sygdomsstadie (II vs. III). Efter resektion tillod studiet yderligere behandling med radioterapi ved residual sygdom, jf. lokal praksis.

De primære endepunkter var EFS og pCR, mens sekundære endemål inkluderer OS. Vurderingen her bygger på resultater fra anden interimanalyse (median opfølgning var 25,9 mdr. for EFS og 33,6 mdr. for OS. Data for både pCR, livskvalitet og sikkerhed stammer fra samme interimanalyse).

Analyser vedr. effekt er baseret på en modificeret intention-to-treat populationen (mITT), som inkluderer alle randomiserede patienter fraset patienter med EGFR-mutation eller ALK-translokation. Dette svarer til EMA-indikationen. Der er desuden foretaget analyser for subgruppen af patienter med PD-L1 ekspresion $\geq 1\%$.

Analyser af patient-rapporterede outcomes (PRO) inkluderer alle deltagere med mindst én PRO-besvarelse, og som havde modtaget mindst én dosis studiebehandling. Sikkerhedsdata er baseret på alle deltagere, der modtog mindst én administration af intervention eller komparator.



2.2.2 CheckMate-816 (PICO 2)

CheckMate-816 [10,25] er et randomiseret, multicenter, open-label, fase III-forsøg, som undersøger effekt og sikkerhed af neoadjuverende behandling med nivolumab kombineret med platinbaseret kemoterapi sammenlignet med neoadjuverende platinbaseret kemoterapi alene.

Studiet inkluderede voksne patienter med resektabel NSCLC i stadie IB-IIIa (AJCC v. 7) uanset PD-L1-status. Vigtige inklusionskriterier var performance status 0-1 og målbar sygdom iht. RECIST 1.1-kriterier. Patienter med kendt EGFR-mutation/ALK-translokation eller patienter, som havde modtaget tidligere onkologisk behandling, kunne ikke indgå.

Studiet blev indledningsvist designet til at undersøge neoadjuverende nivolumab + ipilimumab sammenlignet med neoadjuverende platinbaseret kemoterapi. På baggrund af eksternt data fra andre igangværende studier (KEYNOTE-021, NADIM-I og -II) blev der tilføjet en arm med nivolumab kombineret med platinbaseret kemoterapi, og rekruttering til armen med nivolumab + ipilimumab blev lukket i 2018 (på dette tidspunkt var 113 patienter randomiseret til behandlingen). 34 patienter, som blev randomiseret til kemoterapi før tilføjelse af en arm med nivolumab kombineret med platinbaseret kemoterapi, er ekskluderet fra denne analyse.

Jf. den endelige studieprotokol randomiserede CheckMate-816 patienter 1:1 til neoadjuverende nivolumab (360 mg) + platinbaseret kemoterapi hver 3. uge i 3 serier og platinbaseret kemoterapi alene hver 3. uge i 3 serier. I CheckMate-816 bestod kemoterapiregimet af cis-/carboplatin kombineret med enten docetaxel, gemcitabin, paclitaxel, pemetrexed eller vinorelbin (se flowchart for studiedesign i Bilag 7.2). Patienterne blev stratificeret på køn, PD-L1-status ($\geq 1\%$ vs. $< 1\%$) og sygdomsstadie (IB-II vs. IIIa). Efter resektion tillod studiet yderligere adjuverende behandling med kemoterapi, jf. lokal praksis hos deltagende klinikker.

De primære endepunkter er EFS og pCR, mens sekundære endemål inkluderer OS, EFS2, ORR, TTDM samt kirurgiske endepunkter.

De resultater fra Checkmate-816, der indgår i MAIC-analysen, er baseret på data cut offs med en median opfølgningstid på 41,4, 56,7 eller 68,4 mdr. afhængigt af effektmål og population. Enkelte opgørelser er dog baseret på tidligere udtræk. Data vedr. livskvalitet stammer fra oktober 2021, hvor der for ITT-populationen var en median opfølgningstid på 29,5 mdr. Data for pCR er baseret på den endelige analyse af dette effektmål fra september 2020.



2.3 Population, intervention, komparator og effektmål

Tabel 2. Oversigt over PICO i ansøgningen og Medicinrådets vurdering af disse

	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering
Population	PICO 1: Patienter med resektabel NSCLC stadie II, IIIA og IIIB (N2) uanset PD-L1 status PICO 2: Patienter med resektabel NSCLC stadie II, IIIA og IIIB (AJCC TNM v. 8) uanset PD-L1 status og subgruppen med PD-L1 ≥ 1 %	Der er flere forskelle mellem studiepopulationerne og danske patienter. I Danmark tilbydes en stor andel patienter med stadie IIIA/B-sygdom kemoradioterapi, N2-patienter opereres sjældent, flere har performance status ≥ 1 , patienterne er ældre, og der foretages færre pneumonektomier.
Intervention	Perioperativ durvalumab + neoadjuverende platinbaseret kemoterapi	Svarer delvist til forventet praksis ved ibrugtagning i Danmark, hvor kemoterapiregimet som standard vil være cis-/carboplatin + vinorelbin. I Danmark benyttes der ofte adjuverende fremfor neoadjuverende kemoterapi (ligeværdige behandlinger).
Komparator	PICO 1: Neoadjuverende platinbaseret kemoterapi PICO 2: Neoadjuverende nivolumab kombineret med platinbaseret kemoterapi	I Danmark anvendes ofte adjuverende platinbaseret kemoterapi efterfulgt af atezolizumab for pt. med PD-L1 ≥ 50 %. Det antages, at præ- og postoperativ platinbaseret kemoterapi er ligeværdigt (se afsnit 1.4 og 2.3.2). I Danmark tilbydes en stor andel patienter med stadie IIIA/B-sygdom kemoradioterapi.
Effektmål	EFS, pCR, OS, livskvalitet og sikkerhed	Medicinrådet vurderer, at effektmål som er afrapporteret i ansøgning er dækkende.

2.3.1 Population

I Tabel 3 nedenfor præsenteres baselinekarakteristika for patienterne i AEGEAN samt CheckMate-816. Baselinekarakteristika for ITT-populationen i Checkmate-816 er meget sammenlignelige med data for subgruppen med sygdom i stadie II-IIIa og PD-L1 ≥ 1 % (svarende til EMAs indikation for neoadjuverende nivolumab til NSCLC).



Tabel 3. Baselinekarakteristika i AEGEAN og Checkmate-816

	AEGEAN (mITT-population)		Checkmate-816 (ITT-population)	
	Perioperativ durvalumab + SoC (N = 366), n (%)	SoC (N = 374), n (%)	Neoadjuverende nivolumab + SoC (N = 179) , n (%)	SoC (N = 179) , n (%)
Køn				
Mænd	252 (68,9)	278 (74,3)	128 (71,5)	127 (70,9)
Kvinder	114 (31,1)	96 (25,7)	51 (28,5)	52 (29,1)
Alder				
≥ 65 år	-	-	86 (48,0)	96 (53,6)
≥ 75 år	44 (12)	36 (9,6)	-	-
Gennemsnit (SD)	-	-	64,1 (7,8)	63,6 (8,9)
Median (interval)	65 (30-88)	65 (39-85)	64,0 (41-82)	65,0 (34-84)
Region				
Asien	142 (38,8)	163 (43,6)	85 (47,5)	92 (51,4)
Europa	141 (38,5)	140 (37,4)	41 (22,9)	25 (14,0)
Nordamerika	43 (11,7)	43 (11,5)	41 (22,9)	50 (27,9)
Sydamerika	40 (10,9)	28 (7,5)	-	-
Øvrige			12 (6,7)	12 (6,7)
Stadie-inddeling¹				
	AJCC v. 8	AJCC v. 8	AJCC v. 7	AJCC v.7
IB eller II	104 (28,4)	110 (29,4)	65 (36,3)	62 (34,6)
II	104 (28,4)	110 (29,4)	-	-
IIIA	173 (47,3)	165 (44,1)	113 (63,1)	115 (64,2)
IIIB	88 (24,0)	98 (26,2)	-	-
PD-L1 ekspression				
≥ 1 %	244 (66,7)	249 (66,6)	89 (49,7)	89 (49,7)
≥ 50 %	109 (29,8)	107 (28,6)	38 (21,1)	42 (23,5)
1-49 %	135 (36,9)	142 (38,0)	51 (28,5)	47 (26,3)
< 1 %	122 (33,3)	125 (33,4)	78 (43,6)	77 (43,0)
Kunne ikke evalueres	-	-	12 (6,7)	13 (7,3)
Rygestatus²				



	AEGEAN (mITT-population)		Checkmate-816 (ITT-population)	
	Perioperativ durvalumab + SoC (N = 366), n (%)	SoC (N = 374), n (%)	Neoadjuverende nivolumab + SoC (N = 179) , n (%)	SoC (N = 179) , n (%)
Aldrig	51 (13,9)	56 (15,0)	19 (10,6)	20 (11,2)
Tidligere/nuværende	315 (86,1)	318 (85,0)	160 (89,4)	158 (88,3)
ECOG-status				
0	251 (68,6)	255 (68,2)	124 (69,3)	117 (65,4)
1	115 (31,4)	119 (31,8)	55 (30,7)	62 (34,6)
Histologi				
Planocellulær	169 (46,2)	191 (51,1)	87 (48,6)	95 (53,1)
Ikke-planocellulær	196 (53,6)	179 (47,9)	92 (51,4)	84 (46,9)
Neoadjuverende platinstof ³				
Cisplatin	100 (27,3)	96 (25,7)	124 (69,3)	134 (74,9)
Carboplatin	266 (72,7)	278 (74,3)	39 (21,8)	33 (18,4)

¹ I kemoterapi-armen i Checkmate-816 havde én patient stadie IA sygdom og i begge arme havde én patient stadie IV sygdom.

² Rygehistorik var ukendt for én patient i kemoterapi-armen i Checkmate-816.

³ Planlagt behandling.

I tillæg til baselinekarakteristika præsenteres i Tabel 4 nedenfor en opgørelse over den udførte kirurgi i AEGEAN og Checkmate-816.

Tabel 4. Typer af kirurgi udført i AEGEAN og Checkmate-816

	AEGEAN (mITT-population)		Checkmate-816 (ITT)	
	Perioperativ durvalumab + SoC (N = 366), n (%)	SoC (N = 374), n (%)	Neoadjuverende nivolumab + SoC (N = 179) , n (%)	SoC (N = 179) , n (%)
Definitiv kirurgi	284 (77,6)	287 (76,7)	149 (83,2) ¹	135 (75,4) ¹
Lobektomi	238 (65,0)	221 (59,1)	115 (77,2)	82 (60,7)
Pneumonektomi	27 (7,4)	29 (7,8)	25 (16,8)	34 (25,2)
Anden	30 (8,2)	52 (13,9)	29 (19,5)	35 (25,9)

¹ De efterfølgende %-satser for typen af kirurgi i Checkmate-816 er udregnet blandt patienter, som fik udført definitiv kirurgi (patienter kan have fået udført mere end én type kirurgi).



Medicinrådets vurdering af population

PICO 1 – Perioperativ durvalumab + SoC versus SoC (AEGEAN)

Patientkarakteristika er overordnet balancerede mellem de to arme i AEGEAN, men adskiller sig på flere parametre fra den forventede danske patientpopulation, der kandiderer til resektion og (neo)adjuverende behandling.

- 1) Danske patienter er lidt ældre end studiepopulationen i AEGEAN, median er omkring 72 år for den samlede gruppe patienter med NSCLC i Danmark [1]. Ældre patienter har en lidt dårligere prognose, men forskellen er af begrænset betydning.
- 2) Der er flere patienter med planocellulær sygdom i studiet end i dansk klinisk praksis, hvor ca. 19 % i den samlede NSCLC-population har planocellulær sygdom. Disse patienter har en lidt ringere prognose end patienter med ikke-planocellulær sygdom (primært adenokarcinom).
- 3) I AEGEAN var der en overvægt af mænd, mens der i dansk klinisk praksis de seneste år har været en lille overvægt af kvinder. Kvinder med NSCLC har en lidt bedre prognose end mænd, hvorfor forskellen kan betyde, at overlevelsen observeret i AEGEAN (i begge arme) er lidt lavere, end man ville forvente i dansk klinisk praksis.
- 4) Flere patienter i AEGEAN får foretaget pneumonektomi (ca. 8 %), end man ser i dansk praksis, hvor pneumonektomi udgør ca. 2 % af det samlede antal totale resektioner (lobektomier udgør 83 % af resektionerne i Danmark) [1]. Dette afspejler muligvis forskelle i kirurgisk praksis mellem lande, men kan også indikere, at patienterne i AEGEAN gennemsnitligt har mere avanceret sygdom end de danske patienter, som falder inden for indikationen og vurderes at være kandidater til resektion (se også pkt. 6 nedenfor). Forskellen kan muligvis betyde, at AEGEAN overestimerer effekten af perioperativ behandling med durvalumab relativt til den forventede effekt ved dansk ibrugtagning til indikationen.
- 5) I dansk klinisk praksis vil patientpopulationen gennemsnitligt være i lidt dårligere performance status, end det er tilfældet for studiepopulationen i AEGEAN. Dette kan resultere i, at studiet overestimerer overlevelsen og underestimerer bivirkningsbyrden i begge arme relativt til, hvad man ville se ved ibrugtagning af behandlingen i Danmark.
- 6) Fordelingen mellem patienter i AEGEAN med stadie II, IIIA og IIIB (N2) er ikke repræsentativ for populationen af patienter, som får foretaget resektion i Danmark, hvor flere patienter i stadie II bliver reseceret, sammenlignet med fx stadie IIIA. I Danmark modtager en stor andel patienter med sygdom i stadie IIIA og IIIB (N2) behandling med kemoradioterapi. Under 1/3-del af danske patienter med sygdom i stadie IIIA får foretaget resektion, og andelen er endnu lavere for patienter i stadie IIIB [4–7]. I alt har ca. 50 % af patienterne i AEGEAN N2-sygdom og i alt ca. 10 % har multi-station udbredelse. Samlet set er det sandsynligt, at en væsentlig andel af patienterne med den ringeste prognose i AEGEAN ville blive behandlet med kemoradioterapi fremfor kirurgisk resektion i dansk praksis. Forskellen gør det vanskeligt at vurdere resultaterne af AEGEAN i en dansk kontekst.



Samlet vurderes forskellene mellem studiepopulationen i AEGEAN og danske patienter, som kandiderer til behandlingen, at være problematisk for overførbareheden af resultaterne. Det forekommer samlet set mest sandsynligt, at effekten ved ibrugtagning i dansk klinisk praksis vil være mindre end effekten observeret i AEGEAN.

PICO 2 – perioperativ durvalumab + SoC versus neoadjuverende nivolumab + SoC (AEGEAN vs. Checkmate-816)

Patientkarakteristika er overordnet balanceret mellem de to arme i CheckMate-816. Patientpopulationen i Checkmate-816 afviger fra den danske patientpopulation på samme parametre beskrevet i afsnittet ovenfor for AEGEAN, og der er samme usikkerhed vedr. overførbareheden af resultaterne. Omvendt er ITT-populationen i Checkmate-816 og AEGEAN generelt sammenlignelige, om end der er mindre afvigelser mellem studierne:

- 1) Andelen af patienter med PD-L1 $\geq 1\%$ er ca. 67 % i AEGEAN, mod kun ca. 50 % i CheckMate-816. Ved behandling af NSCLC med immunterapi ses der som udgangspunkt størst effekt af behandlingen blandt patienter med høj PD-L1-ekspression [10,26,27].
- 2) Der er ca. 9 %-point flere asiater i Checkmate-816, og subgruppeanalyser fra dette studie indikerer, at de har bedre effekt af neoadjuverende nivolumab end den samlede studiepopulation [10,28].
- 3) Fordelingen af sygdomsstadier fremstår lidt forskelligt i de to studier. Forskellene kan sandsynligvis helt eller delvist forklares med, at AEGEAN anvendte AJCC v. 8 til stadielinddeling, mens Checkmate-816 anvendte AJCC v. 7. Nogle patienter (T2bN0) med IB jf. AJCC v. 7 vil blive klassificeret som IIA ved anvendelse af AJCC v. 8. På samme måde er det sandsynligt, at nogle patienter med IIIA i CheckMate-816 (AJCC v. 7) ville være klassificeret som IIIB i AEGEAN (dvs. jf. AJCC v. 8). TNM-opgørelserne er ikke til rådighed for begge studier, så det er ikke muligt præcist at kvantificere evt. afvigelser, hvad angår stadielinddeling. Medicinrådet vurderer dog, at de potentielle, mindre forskelle sandsynligvis er af begrænset betydning for sammenligneligheden af studierne.
- 4) En væsentligt mindre andel af patienterne i AEGEAN fik cisplatinbaseret behandling og en højere andel fik carboplatinbaseret behandling sammenlignet med Checkmate-816 (se afsnit 2.3.3.2 og 2.4.1.2).

I MAIC-analysen justeres der for forskelle mellem AEGEAN og Checkmate-816 på ovenstående parametre.

2.3.2 Intervention

Interventionen i AEGEAN bestod af op til 4 serier neoadjuverende behandling med durvalumab (1500 mg, i.v. hver 3. uge) + platinbaseret kemoterapi, efterfulgt af operation og herefter op til 12 serier adjuverende durvalumab monoterapi (1500 mg, i.v. hver 4. uge).



Investigator kunne vælge mellem forskellige kemoterapiregimer afhængigt af tumorhistologi. For patienter med planocellulært karcinom var mulighederne carboplatin (AUC 6) kombineret med paclitaxel (200 mg/m²) på dag 1 i ≤ 4 serier af 3 ugers varighed eller cisplatin (75 mg/m²) kombineret med gemcitabin (1250 mg/m²) på dag 1 og 8 i ≤ 4 serier af 3 ugers varighed. For patienter som ikke tålte cisplatin kunne carboplatin kombineret med gemcitabin anvendes. For patienter med ikke-planocellulært karcinom var mulighederne enten cisplatin (75 mg/m²) eller carboplatin (AUC) i kombination med pemetrexed (500 mg/m²) på dag 1 i ≤ 4 serier af 3 ugers varighed.

Medicinrådets vurdering af intervention

I dansk klinisk praksis anvendes overvejende cis-/carboplatin kombineret med vinorelbin. Der er ikke evidens for, at effekten af kemoterapiregimerne i AEGEAN er signifikant forskellig fra cis-/carboplatin kombineret med vinorelbin, hvad angår (neo)adjuverende behandling af NSCLC (herunder baseret på meta-analyser [29] og internationale guidelines [20]). Det er ikke kritisk for vurderingen, at patienterne i AEGEAN modtager andre kemoterapiregimer, end det der anvendes som standard i Danmark.

2.3.3 Komparator

2.3.3.1 PICO 1 – Perioperativ durvalumab + SoC versus SoC

I dansk klinisk praksis er standarden (neo)adjuverende behandling med cis-/carboplatin kombineret med vinorelbin. Neoadjuverende kemoterapi kan kombineres med nivolumab for patienter med PD-L1 ≥ 1 % (PICO 2) mens patienter med PD-L1 ≥ 50 % efter adjuverende kemoterapi tilbydes op til et års adjuverende behandling med atezolizumab. En stor andel patienter med sygdom i stadie IIIA/B tilbydes kemoradioterapi i dansk klinisk praksis med mulighed for efterfølgende adjuverende durvalumab hos patienter med PD-L1 ≥ 1 % [5–7].

Komparatoren i AEGEAN og i ansøgningen består af fire serier neoadjuverende kemoterapi der er ens i interventions- og komparatorarmen (se 2.3.2) og er dermed forskellig fra standardbehandlingen i dansk klinisk praksis. De væsentligste forskelle gennemgås i Tabel 5 nedenfor.

Tabel 5. Forskelle mellem ansøgningens komparator for PICO 1 og dansk klinisk praksis

Dansk praksis		Ansøgning (og AEGEAN)	Medicinrådets vurdering
Timing af kemoterapi	Oftest adjuverende behandling	Neoadjuverende behandling	Behandlingerne betragtes generelt som ligeværdige (se afsnit 1.4).
Type af kemoterapi	Cis-/carboplatin + vinorelbin	Cisplatin/carboplatin + pemetrexed, paclitaxel eller gemcitabin (se 2.2.1)	Regimerne betragtes som ligeværdige (se afsnit 1.4 og 2.3.2).



	Dansk praksis	Ansøgning (og AEGEAN)	Medicinrådets vurdering
Adjuverende atezolizumab	Patienter med R0, PD-L1 ≥ 50 % uden recidiv efter adjuverende kemoterapi kan få adjuverende atezolizumab	Der sammenlignes alene med neoadjuverende kemoterapi	Manglen på en sammenligning med adjuverende atezolizumab er problematisk, men væsentlige designforskelle på AEGEAN og IMpower010 [30], umuliggør dette (se Medicinrådets vurdering af komparator, nedenfor).
Behandling af stadie III-sygdom	En stor andel patienter med stadie III-sygdom tilbydes kemoradioterapi [5–7])	Der indgår en stor andel ptt. med IIIA/IIIB, herunder med N2-sygdom, som i Danmark ville få kemoradioterapi	Det betyder sandsynligvis, at AEGEAN overestimerer effekten relativt til forventelig effekt ved ibrugtagning i dansk praksis (se afsnit 2.3.1)

Medicinrådets vurdering af komparator – PICO 1

Som anført ovenfor er der forskelle mellem komparatoren i ansøgningen og dansk klinisk praksis. Hvad angår den manglende inklusion af adjuverende atezolizumab som komparator, er der væsentlige designforskelle mellem AEGEAN og IMpower010 (der undersøgte effekten af adjuverende atezolizumab i NSCLC), som betyder, at det ikke er muligt at foretage en indirekte sammenligning mellem hhv. perioperativ durvalumab + SoC (AEGEAN) og adjuverende kemoterapi efterfulgt af adjuverende atezolizumab (IMpower010). Som konsekvens er det ikke muligt at vurdere, om perioperativ durvalumab + SoC er en bedre, tilsvarende eller ringere behandling end adjuverende kemoterapi efterfulgt af adjuverende atezolizumab for patienter med PD-L1 ≥ 50 %.

Dertil kommer forskellen i behandling af IIIA- og IIIB-sygdom (TNM v. 8), som forventeligt betyder, at AEGEAN overestimerer effekten relativt til dansk klinisk praksis (se afsnit 2.3.1). Forskelle, hvad angår timingen af kemoterapi (præ- versus postoperativ) og typen af platinbaseret kemoterapi (cis/carboplatin + vinorelbin overfor cisplatin + pemetrexed eller gemcitabin), er sandsynligvis af begrænset betydning for vurderingen hver for sig. De samlede forskelle mellem AEGEAN's design, herunder komparator samt population og den danske kliniske kontekst svækker dog resultaternes overførbare hertil.

2.3.3.2 PICO 2 – Perioperativ durvalumab + SoC versus neoadjuverende nivolumab + SoC

For PICO 2 er komparatoren neoadjuverende nivolumab + SoC. Komparatoren er baseret på interventionsarmen i CheckMate-816, som udgøres af præoperativ behandling med 360 mg nivolumab i.v. i kombination med platinbaseret kemoterapi hver 3. uge i 3 serier. Kemoterapiregimet bestod af cis-/carboplatin kombineret med enten docetaxel, gemcitabin, paclitaxel, pemetrexed eller vinorelbin. De neoadjuverende kemoterapiregimer, der anvendes i Checkmate-816, gives i doser, der svarer til dansk klinisk praksis.



Ca. 72 % af patienterne i Checkmate-816 modtog et kemoterapiregime baseret på cisplatin fremfor carboplatin. Modsat fik 73 % af patienterne i AEGEAN et kemoterapiregime baseret på carboplatin.

Medicinrådets vurdering af komparator – PICO 2

Der er ikke evidens for, at effekten af kemoterapiregimerne i Checkmate-816 er signifikant forskellige fra cis-/carboplatin kombineret med vinorelbin (dansk praksis) ved NSCLC, herunder baseret på meta-analyser [29] og internationale guidelines [20].

Markant flere patienter i Checkmate-816 fik cisplatinbaseret behandling sammenlignet med i AEGEAN, og denne forskel er afgørende for den vægtning der foretages i MAIC-analysen. Ofte udgør cisplatin fremfor carboplatin førstevalg til de patienter som er i bedst helbredstilstand. Det er dog muligt, at forskellen mellem studierne alene skyldes færre muligheder for at vælge et carboplatinbaseret regime i Checkmate-816, hvor andre regimer end carboplatin + paclitaxel krævede tilladelse fra studiets monitor. Det er uklart om dette har betydning for effekten af tillæg af immunterapi i form af hhv. neoadjuverende nivolumab og perioperativ durvalumab.

2.3.4 Effektmål

Virksomheden har indsendt data for EFS, pCR, OS og HRQoL.

Medicinrådets vurdering af effektmål

Medicinrådet har inkluderet data for EFS, pCR, OS og HRQoL og anser effektmålene som dækkende for evalueringen.

2.4 Sammenligning af effekt

2.4.1 Analysemetode for sammenligning af effekt

2.4.1.1 PICO 1 – Perioperativ durvalumab + SoC versus SoC

Ansøgers valg af analysemetode

Ansøger har anvendt den direkte sammenligning mellem perioperativ durvalumab + SoC versus SoC alene fra AEGEAN.

EFS og OS er undersøgt ved Kaplan-Meier-estimatoren, og hazard ratioer (HR) med tilhørende 95 % konfidensinterval er estimeret i stratificerede Cox proportional hazards-modeller.

Medicinrådets vurdering af analysemetode

Den direkte sammenligning i AEGEAN og de anvendte analysemetoder kan ligge til grund for vurderingen.



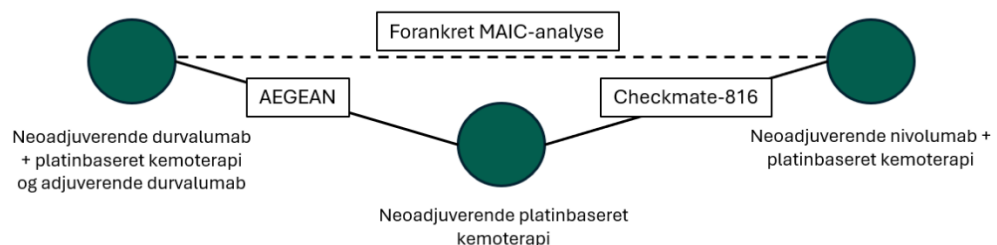
2.4.1.2 PICO 2 – Perioperativ durvalumab + SoC versus neoadjuverende nivolumab + SoC

Ansøgers analysemetoder

Ansøger har udført en forankret MAIC-analyse mhp. at sammenligne perioperativ durvalumab + SoC versus neoadjuverende nivolumab + SoC. Denne indirekte sammenligning baserer sig på data fra AEGEAN og Checkmate-816, der begge har neoadjuverende kemoterapi som kontrolbehandling (se Figur 2). Modsat blot at sammenholde effektestimater kvalitatativt tilstræbes det med MAIC-analysen at justere for forskelle mellem AEGEAN og Checkmate-816 i studiepopulationernes effektmodificerende variable. Dette gøres ved at vægte patienterne i AEGEAN, hvor der forelægger individuelle patientdata, så deres effektmodificerende karakteristika i højere grad tilsvare populationen i Checkmate-816. I MAIC-analysen kan der derfor kun justeres for variabler, der er af rapporteret i begge studier og er opgjort på sammenlignelig vis.

Analysen er kun foretaget for EFS. For OS, pCR, sikkerhed og HRQoL sammenlignes resultaterne fra de to studier uden justering da ansøger har valgt ikke at inkludere disse effektmål i MAIC-analysen.

Analysen er udført både med mITT fra AEGEAN og ITT fra Checkmate-816 samt afgrænset til patientpopulationen med PD-L1 ekspression $\geq 1\%$, dvs. den subgruppe af patienter som er kandidater til neoadjuverende nivolumab jf. EMAs indikation.



Figur 2. Netværk for indirekte sammenligning af perioperativ durvalumab + SoC versus neoadjuverende nivolumab + SoC

I Bilag 7.6 ses patientkarakteristika før og efter vægtning for MAIC hovedanalysen, hvor der matches på følgende patientkarakteristika: sygdomsstadie, PD-L1-niveau, histologi, region (asien vs. ikke-asien), køn, rygehistorik og planlagt kemoterapiregime (cisplatin vs. carboplatin). Det bemærkes, at performance status samt alder ikke er identificeret som effektmodificerende variabler, og at forskellen mellem studiepopulationerne øges på disse parametre som følge af vægtningen. I MAIC-analysen bliver den effektive stikprøvestørrelse for AEGEAN reduceret fra $N = 740$ i mITT-population til [REDACTED].

Der henvises til den uddybende beskrivelse af MAIC-analysen i ansøgningens appendiks C.



Medicinerådets vurdering af analysemetode

AEGEAN og CheckMate-816 er begge internationale, multicenter, randomiserede fase III-studier, som inkluderer patienter med NSCLC, der er vurderet egnet til resektion og forudgående neoadjuverende kemoterapi.

Der er dog også forskelle mellem de to studier:

- AEGEAN er et dobbelt-blindet studie, mens Checkmate-816 er ublindat. Især for effektmål som helt eller delvist evalueres subjektivt, fx helbredsrelateret livskvalitet, er der mindre risiko for bias i et dobbelt-blindet design.
- I AEGEAN gives den neoadjuverende behandling (cisplatinbaseret kemoterapi +/- durvalumab) i op til fire serier, mens den neoadjuverende behandling i Checkmate-816 (cis-/carboplatinbaseret kemoterapi +/- nivolumab) kun administreres i op til 3 serier, hvilket sandsynligvis medfører, at tiden fra randomisering til kirurgi gennemsnitligt er længere i AEGEAN end i Checkmate-816.
- I AEGEAN blev ca. 73 % og 27 % allokeret til hhv. et carboplatin- og cisplatinbaseret regime. I Checkmate-816 fik ca. 31 % og 69 % hhv. carboplatin- og cisplatinbaseret regime.

[REDACTED]

[REDACTED]. Det er uklart hvordan dette påvirker analysens resultat, men det driver sandsynligvis en del af den forskel der ses mellem de justerede og ujusterede resultater.

- For de effektmål som sammenlignes uden justering – alle undtagen EFS – er der risiko for bias som følge af forskelle i patientkarakteristika, herunder på effektmodificerende variable (se afsnit 2.3.1). Ujusteret sammenligning underestimerer sandsynligvis effekten af perioperativ durvalumab overfor neoadjuverende nivolumab grundet forskelle på patientkarakteristika og i mindre grad studiedesign.

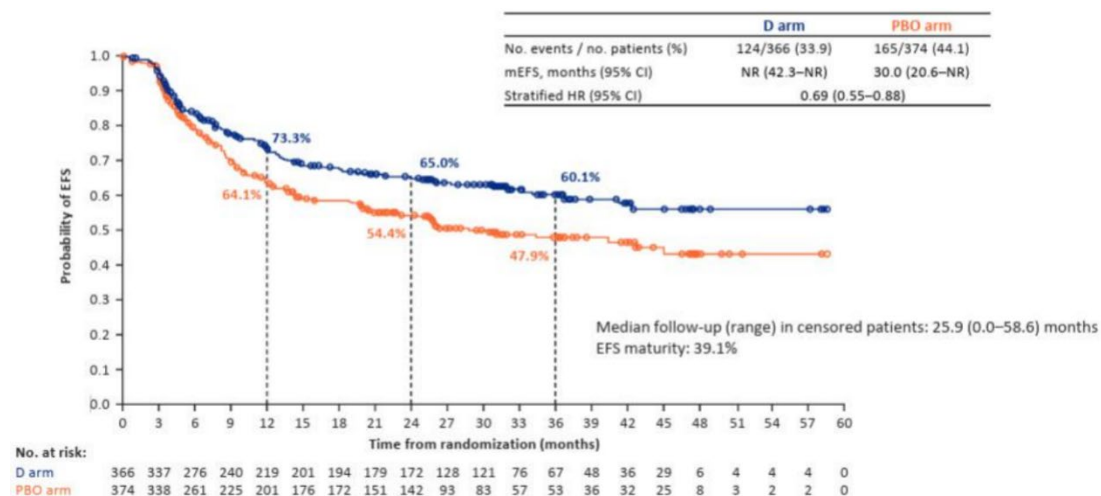
Medicinerådet vurderer, at MAIC-analysen er anvendelig, men bemærker at især fraværet af effektmålet overlevelse i analysen er en væsentlig svaghed. Der er usikkerhed ved både ved MAIC-analysen og ved de ujusterede sammenligninger.

2.4.2 PICO 1 – Perioperativ durvalumab + SoC versus SoC (AEGEAN)

2.4.2.1 EFS (event-free survival)

EFS defineres som tid fra randomisering til første dokumenteret sygdomsprogression før kirurgi (som forhindrer resektion), recidiv efter kirurgi eller død uanset årsag.

I mITT-populationen i AEGEAN ved 25,6 mdrs. median opfølgning var der indtruffet i alt 124 events i interventionsarmen (N = 366) sammenlignet med 165 i komparatorarmen (N = 374). Median EFS for perioperativ durvalumab + SoC var ikke nået (IN) [95% CI: 42,3; IN], mens median EFS for SoC-armen var 30,0 mdr. [95 % CI: 20,6; IN]. HR for EFS var 0,69 [95 % CI: 0,55; 0,88] (Figur 3) for intervention vs. komparator.



Figur 3. Resultater for EFS i AEGEAN (mITT-population). Blå = perioperativ durvalumab + SoC ('D arm'); Orange = Placebo + SoC ('PBO')

Der var overordnet konsistent effekt på EFS på tværs af subgrupper (se bilag 7.4 og 7.5).

Medicinrådets vurdering af EFS

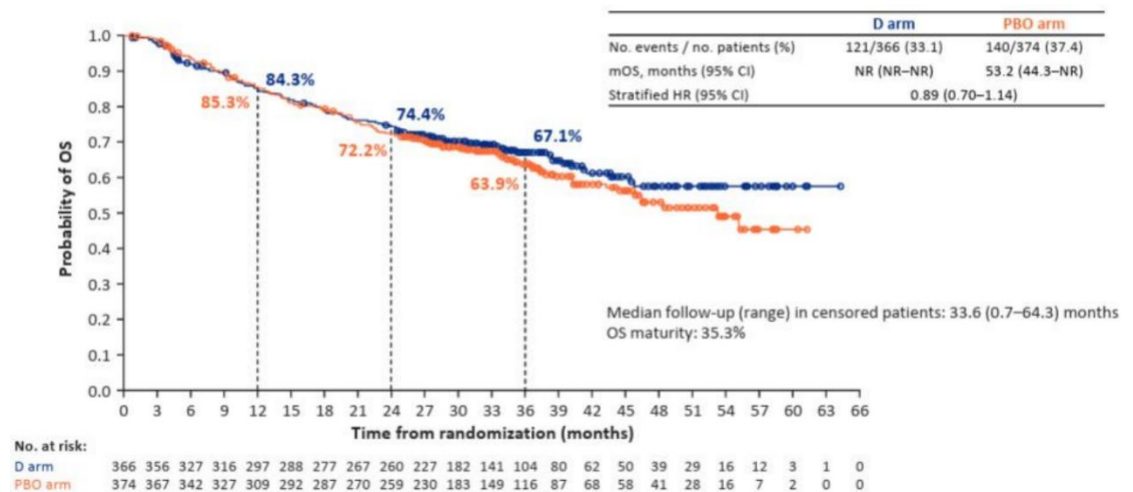
Perioperativ durvalumab + SoC reducerer risikoen for progression (før kirurgi), recidiv eller død uanset årsag sammenlignet med SoC (neoadjuverende kemoterapi) alene. Der er væsentlige usikkerheder ift. overførbareheden af resultaterne herunder:

- at studiepopulationen i AEGEAN på nogle væsentlige parametre afviger fra den danske patientpopulation (se afsnit 2.3.1), bl.a. fordi en andel af patienterne med stadie III-sygdom i Danmark ville få tilbudt kemoradioterapi fremfor kirurgi. Patienterne i AEGEAN har gennemsnitligt bedre performance status og har gennemsnitligt mere avanceret sygdom end den del af patientgruppen i Danmark som behandles med (neo)adjuverende terapi og kirurgi.
- at danske patienter med PD-L1 ≥ 50 % som får adjuverende kemoterapi også tilbydes atezolizumab som adjuverende behandling.

Det er mest sandsynligt, at disse usikkerheder vil resultere i en mindre effekt af tillæg af durvalumab på EFS ved ibrugtagning i dansk klinisk praksis.

2.4.2.2 Overlevelse

Ved 33,6 måneders median opfølgning var der indtruffet i alt 121 (33,1 %) dødsfald i interventionsarmen sammenlignet med 140 (37,4 %) i komparatorarmen. Median OS var ikke nået for perioperativ durvalumab + SoC og var 53,2 mdr. [95 % CI: 44,3; IN] for kemoterapi. HR for OS var 0,89 [95 %: 0,70; 1,14] (Figur 4) for intervention vs. komparator.



Figur 4. Resultater for OS i AEGEAN (mITT-population). Blå = perioperativ durvalumab + SoC ('D arm'); Orange = Placebo + SoC ('PBO')

Medicinrådets vurdering af OS

Ved seneste interimanalyse er ca. [redacted] af patienterne i AEGEAN døde. Der er ikke statistisk signifikant forskel på overlevelse mellem patienterne randomiseret til durvalumab og patienterne randomiseret til placebo.

Der gælder de samme usikkerheder for OS som for EFS (afsnit 2.4.2.1). De primære usikkerheder vedrørende overførbareheden af resultater skyldes forskelle i studiepopulationen sammenlignet med den forventede danske patientpopulation ved evt. ibrugtagning (afsnit 2.3), herunder at en del af studiepopulationen ikke ville blive betragtet som kandidater til kirurgi i dansk klinisk praksis. Derudover er data for overlevelse usikre fordi opfølgningstiden er kort relativt til prognose (data er forholdsvis umodne).

2.4.2.3 pCR (patologisk komplet respons)

Patologisk komplet respons (pCR) defineres ved komplet tumorsvind vurderet på operationspræparatet.

I alt 17,2 % af patienterne behandlet med perioperativ durvalumab + SoC opnåede pCR, sammenlignet med 4,3 % af patienter behandlet med SoC alene.

Medicinrådet vurdering af pCR

I AEGEAN gav tillæg af perioperativ durvalumab til neoadjuverende kemoterapi en statistisk signifikant øgning i pCR-raten på 13 %-point [95 % CI: 8,7; 17,6]. Der gælder de samme usikkerheder for resultaterne vedr. pCR som for EFS (afsnit 2.4.2.1).



2.4.2.4 Livskvalitet

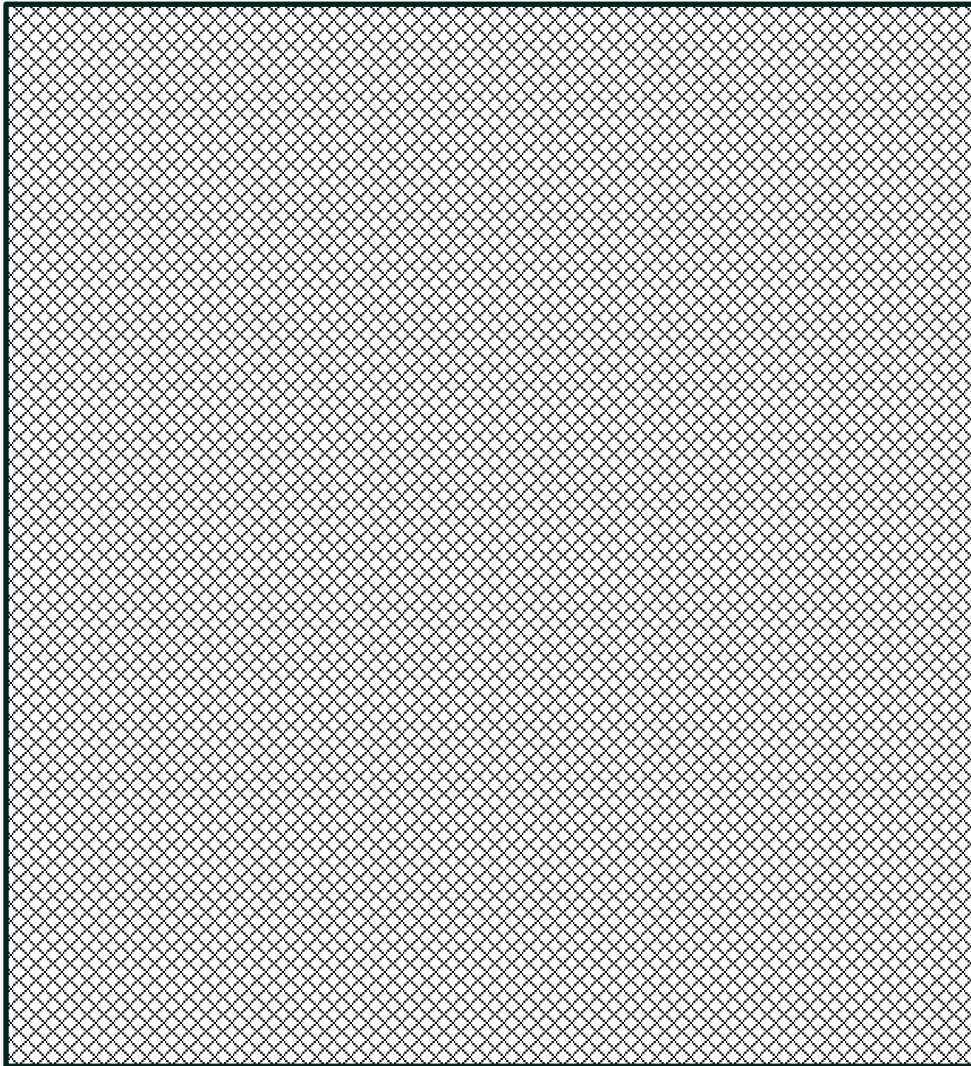
Fra AEGEAN er der i ansøgningen data for helbredsrelaterede livskvalitet målt med *European Organization for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire* (EORTC QLQ)-C30 samt -LC13. Spørgeskemaerne blev administreret ved baseline (inden neoadjuverende behandling) og i uge 3, 6, 9 og 12 samt efter operation (inden adjuverende behandling) og derpå hver 4. uge under den adjuverende behandling. I nedenstående afsnit gennemgås kun data for EORTC QLQ-C30.

2.4.2.4.1 EORTC-QLQ-C30

EORTC-QLQ-C30 er et spørgeskema designet til at måle kræftpatienters fysiske, psykiske og sociale funktioner samt en række specifikke gener ofte associeret med kræft og/eller kræftbehandling. Spørgeskemaet er sammensat af spørgsmål, der relaterer sig til patientens generelle tilstand og formåen samt en række symptomspecifikke spørgsmål. Desuden afrapporteres en samlet score for helbredsrelateret livskvalitet ('global health status'). Resultaterne transformeres til en 0-100-skala.

Der [REDACTED] responsraterne fra baseline til senere opfølgningstidspunkter. Ved baseline udfyldte ca. [REDACTED] % af patienterne spørgeskemaet. [REDACTED] den neoadjuverende behandling til en responsrate på ca. [REDACTED] % for resterende opfølgningstidspunkter.

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]



Figur 5. EORTC QLQ-C30-resultater 'global health status' (gennemsnitligt ændring fra baseline) fra AEGEAN baseret på MMRM-analyse. A: neoadjuverende forløb; B: neoadjuverende forløb.

Medicinrådets vurdering af EORTC-QLQ-C30

Livskvaliteten målt med EORTC-QLQ-C30 global health status var sammenlignelig for patienter behandlet med durvalumab + SoC versus SoC alene.

Medicinrådet konstaterer, at der ikke er noget, som taler for, at behandling med perioperativ durvalumab påvirker patienternes livskvalitet negativt i forhold til behandling med neoadjuverende kemoterapi alene. Der er risiko for selektiv rapportering af HRQoL, hvis reduktionen i besvarelsesandelen over tid er drevet af frafald af progredierede patienter eller patienter med bivirkninger. Desuden bemærkes det, at den effektive opfølgningstid er kortere for HRQoL end for EFS og OS.



2.4.3 PICO 2 – Perioperativ durvalumab + SoC versus neoadjuverende nivolumab + SoC (AEGEAN og Checkmate-816)

Resultaterne Checkmate-816 (ITT og PD-L1 ≥ 1 %) gennemgås kort og sammenholdes med resultaterne fra AEGEAN. For EFS præsenteres både resultater fra MAIC-analysen og ujusterede resultater. For en uddybende beskrivelse af Checkmate-816 henvises der til Medicinrådets vurdering vedr. nivolumab i kombination med kemoterapi til neoadjuverende behandling af NSCLC [11].

2.4.3.1 EFS

Data for EFS fra AEGEAN er beskrevet i afsnit 2.4.2.1. Data for EFS fra Checkmate-816 er opgjort efter 57,6 måneders median opfølgning i ITT-population [31] og 41,4 måneders median opfølgning i subgruppen med PD-L1 ≥ 1 % [11,28]. I Tabel 6 ses opsummerende resultater for EFS fra AEGEAN og Checkmate-816 for ITT-populationen af subgruppen af patienter med PD-L1 ≥ 1 %.

Tabel 6. Sammenligning af resultater for EFS fra AEGEAN (perioperativ durvalumab) og Checkmate-816 (neoadjuverende nivolumab)

AEGEAN (mITT)			Checkmate-816 (ITT)	
ITT	Durvalumab + SoC (N=366)	SoC (N=374)	Nivolumab + SoC (N=179)	SoC (N=179)
Median EFS, mdr.	IN [42,3; IN]	30,0 [20,6; IN]	43,8 [30,6; IN]	18,4 [14,0; 26,7]
Antal hændelser*, n (%)	124 (33,9)	165 (44,1)	75 (41,9)	101 (56,4)
HR EFS	0,69 [0,55; 0,88]		0,66 [0,49; 0,90]	
<u>Justeret</u> indirekte sammenligning – HR EFS				
<u>Ujusteret</u> indirekte sammenligning – HR EFS				
PD-L1 ≥ 1 %	Durvalumab + SoC (N=244)	SoC (N=249)	Nivolumab + SoC (N=81)	SoC (N=86)
Median EFS, mdr.			IN [42,4; IN]	26,7 [13,4; IN]
Antal hændelser*, n (%)			22 (27,2)	39 (45,3)
HR EFS			0,49 [0,29; 0,83]	
<u>Justeret</u> indirekte sammenligning – HR EFS				
<u>Ujusteret</u> indirekte sammenligning – HR EFS				

IN = Ikke nået. [] = 95 % CI. *Bemærk de forskellige opfølgningstider; 25,9 mdr. median i AEGEAN sammenlignet med 57,6 og 41,4 mdr. for Checkmate-816 for hhv. alle patienter og subgruppen med PD-L1 ≥ 1 % (i begge tilfælde er estimeret for opfølgningstid baseret på ITT-populationen).



Medicinerådets vurdering af EFS

Data indikerer, at der ikke er signifikant forskel i EFS-gevinsten ved tillæg af perioperativ durvalumab versus neoadjuverende nivolumab til SoC. Resultatet af den indirekte sammenligning har et bredt konfidensinterval og er hvad angår subgruppen med PD-PD-L1 ≥ 1 % baseret på en forholdsvis lille stikprøve og få events.

I den indirekte sammenligning er der hvad angår den samlede ITT-population anvendt estimater fra Checkmate-816, som inkluderer patienter med stadie IB-sygdom (AJCC v. 7). Patienter med IB-sygdom er ikke omfattet af EMAs indikation for neoadjuverende nivolumab, fordi der ikke var effekt af behandlingen i denne subgruppe. Det kan give en bias til fordel for perioperativ durvalumab, men eftersom det kun er ca. 5 % af studiepopulationen i Checkmate-816, som har sygdom i stadie IB, vurderes det at være af begrænset betydning.

2.4.3.2 Overlevelse

Data for OS fra AEGEAN er beskrevet i afsnit 2.4.2.2. Data for OS fra Checkmate-816 er opgjort efter 68,4 måneders median opfølgning i ITT-population [25] og 41,4 måneders median opfølgning i subgruppen med PD-PD-L1 ≥ 1 % [11,28]. I Tabel 7 ses opsummerende resultater for OS fra AEGEAN og Checkmate-816 for ITT-populationen og subgruppen af patienter med PD-L1 ≥ 1 %. Ansøger har valgt ikke at inkludere effektmålet OS i MAIC-analysen.

Tabel 7. Sammenligning af resultater for OS fra AEGEAN (perioperativ durvalumab) og Checkmate-816 (neoadjuverende nivolumab)

ITT	AEGEAN (mITT)		Checkmate-816	
	Durvalumab + SoC (N=366)	SoC (N=374)	Nivolumab + SoC (N=179)	SoC (N=179)
Median OS, mdr.	IN [IN; IN]	53,2 [44,3; IN]	IN [IR; IR]	73,7 [47,3; IN]
Antal dødsfald*, n (%)	121 (33,1)	140 (37,4)	63 (35)	81 (45)
HR OS	0,89 [0,70; 1,14]		0,72 [0,52; 1,00]	
PD-L1 ≥ 1 %	Durvalumab + SoC (N=244)	SoC (N=249)	Nivolumab + SoC (N=81)	SoC (N=86)
Median OS, mdr.	■	■	IN [IN; IN]	IN [IN; IN]
Antal dødsfald*, n (%)	■	■	13 (16)	29 (33,7)
HR OS	■		0,43 [0,22; 0,83]	

IN = Ikke nået. [] = 95 % CI. *Bemærk de forskellige opfølgningstider; 33,6 mdr. median i AEGEAN sammenlignet med 68 og 41,4 mdr. for Checkmate-816 for hhv. alle patienter og subgruppen med PD-L1 ≥ 1 % (i begge tilfælde er estimeret for opfølgningstid baseret på ITT-populationen).



Medicinrådets vurdering af OS

OS er ikke inkluderet i MAIC-analysen, men det bemærkes, at der både for ITT-populationen og subgruppen med PD-L1 ≥ 1 % er statistisk signifikant effekt af neoadjuverende nivolumab sammenlignet med SoC, mens resultaterne for perioperativ durvalumab ikke er statistisk signifikante sammenlignet med SoC. Resultaterne skal dog ses i lyset af markant længere opfølgningstid i Checkmate-816. Der er ikke noget, som indikerer, at det længere perioperative behandlingsforløb med durvalumab er mere effektiv end den kortere behandling med neoadjuverende nivolumab, hvad angår overlevelse.

2.4.3.3 pCR

Ansøger har ikke indsendt resultater vedr. pCR-rate for den relevante subpopulation med PD-L1 ≥ 1 %. I Tabel 8 nedenfor ses pCR-raterne for ITT-populationerne i hhv. AEGEAN og Checkmate-816.

Tabel 8. pCR-rate i AEGEAN og Checkmate-816

Effektmål	AEGEAN		CheckMate-816	
	Durvalumab + SoC (N = 397)	SoC (N = 400)	Neoadj. nivolumab + SoC (N = 179)	SoC (N = 179)
pCR-rate, %	17,2	4,3	24,0 [18,0; 31,0]	2,2 [0,6; 5,6]
Forskel	13 %-point		21,6 %-point	

Medicinrådets vurdering af pCR

Medicinrådet konstaterer, at tillæg af både neoadjuverende nivolumab og durvalumab øger pCR-raten. Tillæg af neoadjuverende nivolumab giver en numerisk større pCR-gevinst end durvalumab.

2.4.3.4 Livskvalitet

For resultater vedrørende livskvalitet fra AEGEAN henvises der til gennemgangen i afsnit 2.4.3.4.

I Checkmate-816 blev patienternes helbredsrelaterede livskvalitet målt med EQ-5D-3L. Spørgeskemaerne blev administreret ved baseline, ved dag 1 i hver cyklus af den neoadjuverende behandling (umiddelbart før administration) og ca. 30 og 70 dage efter sidste administration af neoadjuverende, typisk hhv. før og efter operation. Efterfølgende blev spørgeskemaet administreret ca. hver 3. måned (livskvalitetsdata fra denne fase af studiet er ikke indsendt).

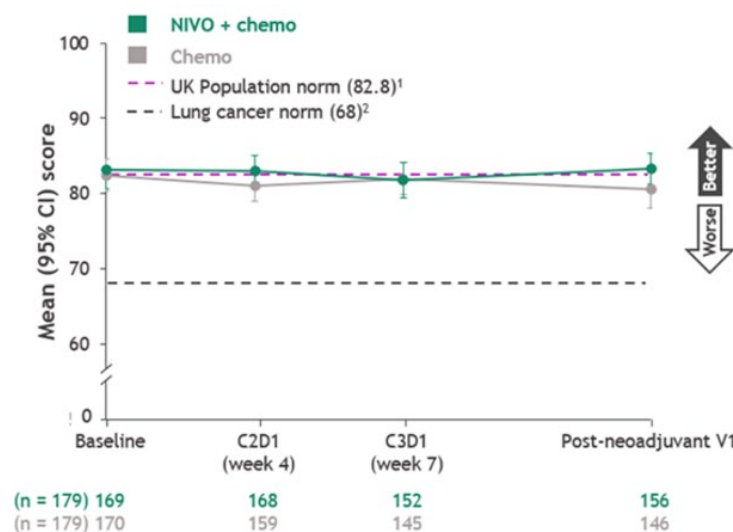


Der ses et mindre fald i responsraterne for EQ-5D-3L fra baseline til senere opfølgningstidspunkter. Ved baseline udfyldte ca. 95 % af patienterne spørgeskemaet. Dette faldt moderat efter endt neoadjuverende behandling til en responsrate på ca. 80-90 % for resterende opfølgningstidspunkter. Data stammer fra udtræk fra oktober 2021, hvor median opfølgning for ITT-populationen var 29,5 måneder.

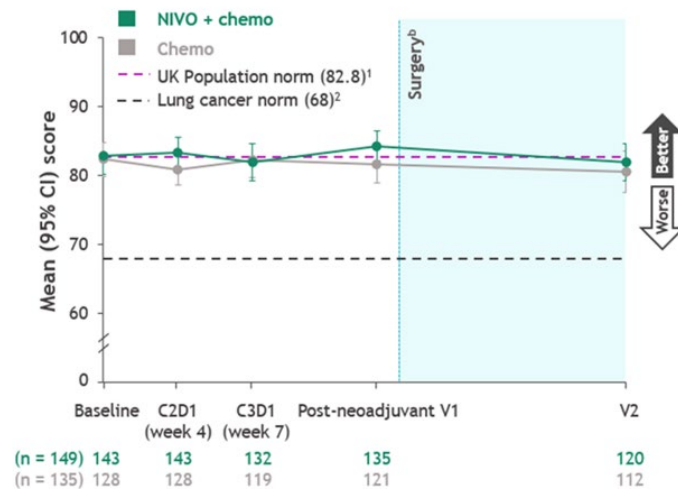
2.4.3.4.1 EQ-VAS

EQ-5D-3L er et generisk spørgeskema vedr. helbredsrelateret livskvalitet, som evaluerer patientens selvrapporterede tilstand inden for domænerne bevægelighed, personlig pleje, sædvanlige aktiviteter samt smerte/ubehag og angst/depression. EQ-5D-3L-spørgeskemaet indeholder en visuel analog skala (EQ-VAS), der giver et aggregeret estimat for patientens selvrapporterede helbredstilstand på en skala fra 0 til 100 (0 og 100 er hhv. det værst og det bedst tænkelige helbred). I ansøgningens gennemgang af klinisk effekt og sikkerhed præsenteres målinger fra EQ-VAS.

I Figur 5 og Figur 7 nedenfor ses resultater for livskvalitet opgjort med EQ-VAS fra CheckMate-816. Data er fra Medicinrådets vurdering vedr. nivolumab i kombination med kemoterapi til neoadjuverende behandling af NSCLC [11].



Figur 6. EQ-VAS-resultater fra CheckMate-816 før kirurgi (ITT-population). Det bemærkes, at den referenceværdi, der angives for lungekræftpatienter i Storbritannien, gælder for patienter med fremskreden sygdom (ikke tidlig NSCLC).



Figur 7. EQ-VAS-resultater fra CheckMate-816 før og efter kirurgi (kun patienter, som gennemførte kirurgi). Det bemærkes, at den referenceværdi, der angives for lungekræftpatienter i Storbritannien, gælder for patienter med fremskreden sygdom (ikke tidlig NSCLC).

Medicinerådets vurdering af livskvalitet

Livskvalitet målt i Checkmate-816 vha. EQ-VAS var stabil og sammenlignelig for patienter behandlet med nivolumab + SoC sammenlignet med SoC alene.

Ved samlet betragtning af resultaterne fra Checkmate-816 og AEGEAN (afsnit 2.4.3.4) er der ikke noget, som taler for, at behandling med nivolumab + SoC eller perioperativ durvalumab + SoC påvirker patienternes livskvalitet anderledes set i forhold til SoC alene. Der er heller ikke noget, som tyder på, at nivolumab + SoC og perioperativ durvalumab + SoC er forskellige, hvad angår effekt på helbredsrelateret livskvalitet.

2.5 Sikkerhed

2.5.1 PICO 1 - Perioperativ durvalumab + SoC versus Soc

I AEGEAN er data for uønskede hændelser kategoriseret jf. *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA). Gradering af hændelser blev foretaget af investigator, jf. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*.

Ansøger har foretaget sammenligning af sikkerhed for patientpopulationen bestående af patienter, der har modtaget mindst én dosis af intervention eller komparator.

2.5.1.1 Samlede estimater for sikkerhed

Tabel 9 nedenfor viser forekomsten af uønskede hændelser, alvorlige uønskede hændelser, uønskede hændelser grad ≥ 3 og hændelser, der medførte behandlingsophør.



Tabel 9. Aggregerede estimater vedr. sikkerhed fra AEGEAN

Kategori, uønskede hændelser uanset årsag	Durvalumab + SoC (N = 401)	SoC (N = 398)	Forskel
	n (%)	n (%)	
Alle	■	■	■
Medførte behandlingsophør	■	■	■
Grad ≥ 3	■	■	■
Alvorlige	■	■	■

Sikkerhedspopulationerne inkluderede alle patienter, som modtog mindst en administration af interventionen.

2.5.1.2 Fordeling af hændelsestyper

I Tabel 10 nedenfor vises de behandlingsrelaterede uønskede hændelser, som forekom hos ≥ 10 % af patienterne i enten interventions- eller komparatorarmen (uanset grad).

Tabel 10. Typer uønskede hændelser

Hændelse, n (%)	Durvalumab + SoC (N = 401)		SoC (N = 398)	
	Alle	Grad 3-4	Alle	Grad 3-4
Anæmi	136 (33,9)	26 (6,5)	126 (31,7)	26 (6,5)
Kvalme	101 (25,2)	1 (0,2)	115 (28,9)	1 (0,3)
Forstoppelse	100 (24,9)	1 (0,2)	84 (21,1)	0
Nedsat appetit	73 (18,2)	1 (0,2)	70 (17,6)	1 (0,3)
Alopeci	69 (17,2)	0	63 (15,8)	1 (0,3)
Neutropeni	68 (17,0)	36 (9,0)	71 (17,8)	38 (9,5)
Nedsat antal neutrofile	64 (16,0)	39 (9,7)	57 (14,3)	43 (10,8)
Udslæt	56 (14,0)	2 (0,5)	34 (8,5)	1 (0,3)
Diarré	52 (13,0)	3 (0,7)	49 (12,3)	3 (0,8)
Udmattelse	52 (13,0)	0	46 (11,6)	1 (0,3)
Asteni	50 (12,5)	0	54 (13,6)	5 (1,3)
Kløe	47 (11,7)	1 (0,2)	22 (5,5)	0
Opkast	45 (11,2)	3 (0,7)	42 (10,6)	4 (1,0)



Hændelse, n (%)	Durvalumab + SoC (N = 401)		SoC (N = 398)	
	Alle	Grad 3-4	Alle	Grad 3-4
COVID-19	45 (11,2)	1 (0,2)	35 (8,8)	3 (0,8)
Procedure-relaterede smerter	44 (11,0)	1 (0,2)	48 (12,1)	2 (0,5)
Søvnløshed	41 (10,2)	0	46 (11,6)	0

Der vises uønskede hændelser uanset årsag, som forekom hos ≥ 10 % af patienterne uanset grad samt tilsvarende grad 3-4 uønskede hændelser i enten interventions- eller komparatorarmen. Data er fra [9] og inkluderer alle patienter, som har modtaget mindst en administration af intervention eller komparator.

Grad ≥ 3 formodede immunmedierede uønskede hændelser forekom hos 4,5 % ved behandling med durvalumab + SoC og hos 2,5 % ved behandling med SoC. Pneumonitis var den hyppigste immunmedierede uønskede hændelse kategoriseret som alvorlig og forekom hos 2,7 % ved behandling med durvalumab + SoC og 0,8 % ved behandling med SoC [24].

I Tabel 11 nedenfor ses immunrelaterede uønskede hændelser som forekom hos mindst 1 % af patienterne i en af studiets arme. Data er fra [9].

Tabel 11. Immunrelaterede hændelser i AEGEAN

Immunrelaterede hændelser, n (%)	Durvalumab (N = 401) Enhver grad	Durvalumab (N = 401) Grad 3-4	SoC (N = 398) Enhver grad	SoC (N = 398) Grad 3-4
Alle hændelser	95 (23,7)	17 (4,2)	37 (9,3)	10 (2,5)
Hypothyreose	37 (9,2)	0	9 (2,3)	0
Dermatitis/udslæt	22 (5,5)	2 (0,5)	7 (1,8)	1 (0,3)
Pneumonitis	15 (3,7)	5 (1,2)	7 (1,8)	4 (1,0)
Hepatiske hændelser	13 (3,2)	8 (2,0)	3 (0,8)	1 (0,3)
Hyperthyreose	7 (1,7)	0	4 (1,0)	0
Diarré/colitis	3 (0,7)	0	5 (1,3)	3 (0,8)

Data inkluderer alle patienter, som har modtaget mindst en administration af intervention eller komparator.

Medicinrådets vurdering af sikkerhed

Tillæg af perioperativ durvalumab til SoC øger andelen af alvorlige uønskede hændelser og hændelser der medfører behandlingsophør. Andelen af grad ≥ 3 var ikke væsentlig højere end ved behandling med SoC.



Den større andel af alvorlige uønskede hændelser, herunder potentiel langvarige eller kroniske bivirkninger, er væsentlig i kontekst af en tillægsbehandling til en patientgruppe, hvor 30-35 % af patienterne forventes at være kurerede for deres kræftsygdom efter resektion og adjuverende eller neoadjuverende kemoterapi.

Medicinrådet noterer sig, at CHMP i EPAR fremhæver, at bivirkningerne ved durvalumab i AEGEAN er konsistente med resultaterne fra de samlede sikkerhedsdatasæt for durvalumab (N = 4045), samt at der ikke er identificeret nogen nye sikkerhedssignaler i forbindelse med AEGEAN [24]. Der er i Danmark stor klinisk erfaring med håndtering af uønskede hændelser relateret til behandling med checkpointhæmmere.

2.5.2 PICO 2 - Perioperativ durvalumab + neoadjuverende kemoterapi versus neoadjuverende nivolumab + kemoterapi

Tabel 11 nedenfor viser forekomsten af uønskede hændelser, alvorlige uønskede hændelser, uønskede hændelser grad ≥ 3 og hændelser, der medførte behandlingsophør i både AEGEAN og Checkmate-816.

Tabel 12. Aggregerede estimater vedr. sikkerhed fra AEGEAN og Checkmate-816

Kategori, uønskede hændelser uanset årsag	AEGEAN		Checkmate-816	
	Durvalumab + SoC (N = 401)	SoC (N = 398)	Nivolumab + SoC (N = 176)	SoC (N = 176)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Alle	████	████	163 (92,6)	171 (97,2)
Medførte behandlingsophør	████	████	18 (10,2)	20 (11,4)
Grad ≥ 3	████	████	72 (40,9)	77 (43,8)
Alvorlige hændelser	████	████	30 (17,0)	24 (13,6)

For begge studier inkluderer oversigten alle patienter, som har modtaget mindst en administration af intervention eller komparator.

Typerne af uønskede hændelser fremgår af Tabel 10 for AEGEAN og Tabel 10 i Medicinrådets anbefaling vedr. neoadjuverende nivolumab [11] for Checkmate-816.

Medicinrådets vurdering af sikkerhed

Der ses højere rater af alvorlige og grad ≥ 3 hændelser samt hændelser der medførte behandlingsophør i AEGEAN end i Checkmate-816 både ved sammenligning af interventions- og komparatorarmene. Resultaterne for sikkerhed skal ses i lyset af, at behandlingerne samlet pågår over 1 år i AEGEAN mod blot 9 ugers behandling i Checkmate-816. Modsat i AEGEAN, hvor tillæg af durvalumab er forbundet med en stigning i frekvensen af alvorlige uønskede hændelser overfor SoC, er der i Checkmate-816 ikke væsentlige sikkerhedsmæssige forskelle mellem neoadjuverende nivolumab + SoC versus SoC alene. Det forekommer sandsynligt, at det længere behandlingsforløb med perioperativ durvalumab (op til 12 ugers neoadjuverende behandling og op til 1 års



adjuverende behandling) er forbundet med flere bivirkninger end den kortere behandling med neoadjuverende nivolumab (9 ugers neoadjuverende behandling).

3. Usikkerheder

PICO 1 - Perioperativ durvalumab + SoC versus SoC

Intervention- og komparator-populationerne i AEGEAN er balancerede. Sammenlignelige andele – og > 99 % af patienterne i de to grupper – modtog den behandling, de blev randomiseret til. Andelen af patienter, der gennemførte den neoadjuverende behandling og resektion, var også sammenlignelig på tværs af de to grupper. Der er dog flere væsentlige usikkerheder vedrørende den eksterne validitet af AEGEANs resultater, som gennemgås nedenfor.

- En del af de patienter, som får recidiv, vil overgå til førstelinjebehandling for uhelbredelig sygdom. Her vil patienterne jf. aktuel praksis i Danmark få tilbudt behandling med kemoterapi ± immunterapi eller immunterapi som enkeltstofbehandling. Medicinrådet vurderer, at der er begrænset evidens for genbehandling med immunterapi, og at det er sandsynligt, at effekten af immunterapi vil være mindre hos patienter ved eventuel genbehandling [32,33]. I AEGEAN fik patienter i kontrolarmen hyppigere immunterapi som efterfølgende systemisk behandling end patienter i interventionsarmen (hhv. ca. ■■■ vs. ca. ■■■ ud af dem, som efterfølgende fik systemisk behandling [se Bilag 7.6]). Medicinrådet bemærker, at andelen af patienter i kontrolarmen, som efterfølgende får immunterapi, forekommer lidt lav sammenlignet med nuværende dansk praksis.
- På en række parametre adskiller studiepopulationen i AEGEAN sig fra den danske patientpopulation, herunder hvad angår køn og performance status og fordeling af sygdomsstadier (se afsnit 2.3). Ca. 70 % af patienterne i AEGEAN har sygdom i stadie IIIA eller IIIB, hvoraf en forventeligt stor andel ikke vil blive betragtet som kandidater til kirurgi i dansk klinisk praksis. Dette betyder sandsynligvis, at den relative effekt af perioperativ durvalumab overestimeres sammenlignet med dansk praksis, hvor kun en mindre andel af patienter med stadie IIIA/B (og kun få patienter med fx N2-sygdom) vil få foretaget definitiv kirurgi jf. gældende retningslinjer [5–7]. AEGEAN belyser ikke, om perioperativ durvalumab + kemoterapi og kirurgi er en bedre behandling end konkomitant kemoradioterapi + adjuverende durvalumab for fx subgruppen af patienter med stadie IIIB (N2).
- AEGEANs studiedesign adskiller sig fra dansk klinisk praksis, hvad angår timingen af kemoterapi (præ-/perioperativt frem for postoperativt), valg af kemoterapiregimer, typen af resektion og fravær af en sammenligning, som inkluderer adjuverende atezolizumab, der er dansk standardbehandling for patienter med PD-L1 ≥ 50 %. De tre førstnævnte forskelle er sandsynligvis af mindre betydning, mens fraværet af en sammenligning, som inkluderer adjuverende atezolizumab, sandsynligvis bidrager til at studiet overestimerer effekten af perioperativ durvalumab relativt til dansk praksis.



De mange forskelle mellem AEGEAN og dansk praksis, både hvad angår studiedesign og patientpopulation, gør det vanskeligt at vurdere resultaternes overførbarehed (se beskrivelse i afsnit 2.3). Det er samlet set sandsynligt, at AEGEAN overestimerer effekten af perioperativ durvalumab relativt til, hvad man ville se ved ibrugtagning i dansk praksis.

PICO 2 - Perioperativ durvalumab + neoadjuverende kemoterapi versus neoadjuverende nivolumab + kemoterapi

I den indirekte sammenligning er der ikke noget, der tyder på væsentlige forskelle på EFS ved behandling med perioperativ durvalumab + SoC sammenlignet med neoadjuverende nivolumab + SoC, herunder for subgruppen af patienter med PD-L1 $\geq 1\%$. Hvad angår OS er der i Checkmate-816 både for ITT-populationen og subgruppen med PD-L1 $\geq 1\%$ statistisk signifikant og klinisk relevant effekt af neoadjuverende nivolumab. I AEGEAN er der på nuværende tidspunkt ikke vist signifikant effekt af perioperativ durvalumab på OS. Numerisk er HR for OS væsentligt tættere på 1 i AEGEAN end i Checkmate-816. Det bemærkes dog, at opfølgningstiden for OS i Checkmate-816 er over dobbelt så lang som for AEGEAN.

Markant flere patienter i Checkmate-816 fik cisplatinbaseret behandling sammenlignet med i AEGEAN. I MAIC-analysen er platinstof identificeret som en effektmodificerende variabel og giver anledning til, at carboplatinbehandlede patienter i AEGEAN vægtes ned mens cisplatinbehandlede patienter vægtes op. Det er uklart hvordan dette påvirker analysens resultat, men det driver sandsynligvis en del af den forskel der ses mellem de justerede og ujusterede resultater. Ofte udgør cisplatin fremfor carboplatin førstevalg til de patienter som er i bedst helbredstilstand, men det er uklart om variabelen reelt er effektmodificerende. MAIC-analysen inkluderer ikke overlevelse som effektmål, hvilket udgør en væsentlig usikkerhed.

Den tilgængelige evidens indikerer, at der er moderat flere alvorlige bivirkninger og hændelser der medfører behandlingsophør ved den længerevarende perioperative behandling med durvalumab sammenlignet med det korte neoadjuverende nivolumab-regime.



4. Referencer

1. Dansk Lunge Cancer Gruppe. Dansk Lunge Cancer Register Årsrapport 2021 [internet]. 2021. Tilgængelig fra: <https://www.lungetcancer.dk/wp-content/uploads/2022/09/%C3%85rsrapport-2021offentlig.pdf>
2. Dansk Lunge Cancer Gruppe. Dansk Lunge Cancer Register National årsrapport 2019-2020 [internet]. 2021. s. 1–182. Tilgængelig fra: https://www.lungetcancer.dk/wp-content/uploads/2021/10/{\AA}rsrapport-20192020{_}netudgave.pdf
3. Uldbjerg EM, Ringgaard L, Andersen KK, Frederiksen LE, Jovanovic A, Meldgaard P. Diagnostic Workup, Treatment Patterns, and Clinical Outcomes in Early-Stage IB–IIIA Non-Small-Cell Lung Cancer Patients in Denmark. *Cancers*. 2023;15(21):5130.
4. Dansk Lunge Cancer Gruppe / Sundhedsvæsenets kvalitetsinstitut. Dansk Lunge Cancer Register Årsrapport 2024 [internet]. 2024. Tilgængelig fra: https://www.lungetcancer.dk/wp-content/uploads/2025/08/DLCR-%C3%85rsrapport-2024_rev-07.08.24.pdf
5. Dansk Lunge Cancer Gruppe. Lungetcancer – Kirurgisk behandling [internet]. 2023. Tilgængelig fra: https://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/kliniske-retningslinjer-opdelt-pa-dmcg/dlcg/dlcg_kir_bh_v.3.0_admgodk_14.12.2023.pdf
6. Dansk Lunge Cancer Gruppe. Kurativ behandling af lokal avanceret ikke-småcellet lungekræft. 2024.
7. Dansk Lunge Cancer Gruppe. Neoadjuverende behandling af ikke-småcellet lungekræft [internet]. 2024. Tilgængelig fra: https://www.dmcg.dk/siteassets/retningslinjer/godkendte-kr/dlcg/dlcg_neo-adjuverende_ikke-smacellet_v.1.0_admgodk_111024.pdf
8. Dansk Lunge Cancer Gruppe. Adjuverende behandling af ikke-småcellet lungekræft [internet]. 2025. Tilgængelig fra: https://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer/opdelt-paa-dmcg/lungetcancer/onkologisk-behandling/kurativ-onkologisk-behandling/dlcg_adj_behandling_non-smacellet_lungetcancer_v4.0_admgodk_280525.pdf
9. Heymach JV, Harpole D, Mitsudomi T, Taube JM, Galffy G, Hochmair M, et al. Perioperative Durvalumab for Resectable Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2023;389(18):1672–84.
10. Forde PM, Spicer J, Lu S, Provencio M, Mitsudomi T, Awad MM, et al. Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2022;386(21):1973–85.
11. Medicinrådet. Medicinrådets anbefaling vedr. nivolumab i kombination med kemoterapi til neoadjuverende behandling af ikke-småcellet lungekræft. 2023.



12. NORDCAN - Association of the Nordic Cancer Registries. Kræftstatistik: Nøgletal og figurer. Danmark - Lunge [internet] [internet]. Tilgængelig fra: <https://gco.iarc.fr/media/nordcan/factsheets/91/dk/countries/208/lunge-160-danmark-208.pdf>
13. Kræftens Bekæmpelse. De hyppigste kræftformer [internet] [internet]. Tilgængelig fra: <https://www.cancer.dk/hjaelp-viden/fakta-om-kraeft/kraeft-i-tal/de-hyppigste-kraeftformer/>
14. Dansk Lunge Cancer Gruppe. Dansk Lunge Cancer Register Årsrapport 2022 [internet]. 2022. Tilgængelig fra: <https://www.lungecancer.dk/wp-content/uploads/2022/09/%C3%85rsrapport-2021offentlig.pdf>
15. Novello S, Barlesi F, Califano R, Cufer T, Ekman S, Levra MG, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2016;27:v1–27.
16. Dansk Lunge Cancer Gruppe. Dansk Lunge Cancer Register - Årsrapport 2023 [internet]. 2024. Tilgængelig fra: <https://www.lungecancer.dk/wp-content/uploads/2024/12/DLCR-%C3%85rsrapport-2023.pdf>
17. Burdett S, Pignon JP, Tierney J, Tribodet H, Stewart L, Le Pechoux C, et al. Adjuvant chemotherapy for resected early-stage non-small cell lung cancer. *Cochrane Lung Cancer Group*, red. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [internet]. 2015 [citeret 25. september 2025];2015(3). Tilgængelig fra: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD011430>
18. Lim E, Harris G, Patel A, Adachi I, Edmonds L, Song F. Preoperative versus postoperative chemotherapy in patients with resectable non-small cell lung cancer: Systematic review and indirect comparison meta-analysis of randomized trials. *Journal of Thoracic Oncology*. 2009;4(11):1380–8.
19. Felip E, Rosell R, Maestre JA, Rodríguez-Paniagua JM, Morán T, Astudillo J, et al. Preoperative Chemotherapy Plus Surgery Versus Surgery Plus Adjuvant Chemotherapy Versus Surgery Alone in Early-Stage Non–Small-Cell Lung Cancer. *JCO*. 2010;28(19):3138–45.
20. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, Senan S, Waller DA, Vansteenkiste J, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2017;28(Supplement 4):iv1–21.
21. Dansk Lunge Cancer Gruppe. Pallierende onkologisk behandling af ikke-småcellet lungekræft uden onkogen drivermutation. 2024.
22. Medicinrådet. Medicinrådets lægemiddelrekommandation vedrørende lægemidler til førstelinjebehandling af uhelbredelig ikke-småcellet. 2024.
23. Medicinrådet. Medicinrådets anbefaling vedr. neoadjuverende pembrolizumab i kombination med kemoterapi efterfulgt af adjuverende pembrolizumab til behandling af ikke-småcellet lungekræft [internet]. 2024. Tilgængelig fra: <https://filer.medicinraadet.dk/media/vmodm054/medicinradets-anbefaling-vedr-pembrolizumab-i-komb-med-neoadjuverende-kemoterapi-til-perioperativ-behandling-af-nsclc-vers-1-0-x.pdf>



24. CHMP. Imfinzi-H-C-004771-II-0064 : EPAR - Assessment report - Variation (AEGEAN - durvalumab). 2025.
25. Forde PM, Spicer JD, Provencio M, Mitsudomi T, Awad MM, Wang C, et al. Overall Survival with Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2025;393(8):741–52.
26. Mok TSK, Wu Y-L, Kudaba I, Kowalski DM, Cho BC, Turna HZ, et al. Final analysis of the phase III KEYNOTE-042 study: Pembrolizumab (Pembro) versus platinum-based chemotherapy (Chemo) as first-line therapy for patients (Pts) with PD-L1–positive locally advanced/metastatic NSCLC. *Annals of Oncology*. 2019;30:i38.
27. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018;378(22):2078–92.
28. CHMP. EMA EPAR - nivolumab (Assessment report) - EMEA/H/C/003985/II/0117 - “Checkmate-816”. 2023;31(May).
29. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, Douillard JY, Shepherd FA, Stephens RJ, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: A pooled analysis by the LACE collaborative group. *Journal of Clinical Oncology*. 2008;
30. Felip E, Altorki N, Zhou C, Csőszi T, Vynnychenko I, Goloborodko O, et al. Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB–IIIA non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *The Lancet*. 2021;398(10308):1344–57.
31. Spicer J, Girard N, Provencio M, Wang C, Mitsudomi T, Awad MM, et al. Neoadjuvant nivolumab (NIVO) + chemotherapy (chemo) vs chemo in patients (pts) with resectable NSCLC: 4-year update from CheckMate 816. *JCO*. 2024;42(17_suppl):LBA8010–LBA8010.
32. OA15.06 - Rodriguez-Abreu et al. Pooled Analysis of Outcomes With Second-Course Pembrolizumab Across 5 Phase 3 Studies of Non-Small-Cell Lung Cancer. I: WCLC. 2022.
33. Cai Z, Zhan P, Song Y, Liu H, Lv T. Safety and efficacy of retreatment with immune checkpoint inhibitors in non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Translational Lung Cancer Research*. 2022;11(8):1555–66.



5. Sammensætning af fagudvalg

Medicinrådets fagudvalg vedr. lungekræft	
Forperson	Indstillet af
Lotte Holm Land <i>Overlæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Selskab for Klinisk Onkologi (repræsenterer også Region Syddanmark)
Medlemmer	Udpeget af
Anja Pagh <i>Afdelingslæge</i>	Region Nordjylland
Hjørdis Hjalting Schmidt <i>Afdelingslæge</i>	Region Midtjylland
Irina Lodina <i>Afdelingslæge</i>	Region Sjælland
Rikke Andersen <i>Afdelingslæge</i>	Region Hovedstaden
Annie Lorenzen <i>Klinisk farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
<i>Deltager ikke</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Niels Christensen <i>Afdelingslæge</i>	Dansk Lungemedicinsk Selskab
Steen Riisgaard de Blanck (næstforperson) <i>Afdelingslæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Onkologi
Kasper Simonsen <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter



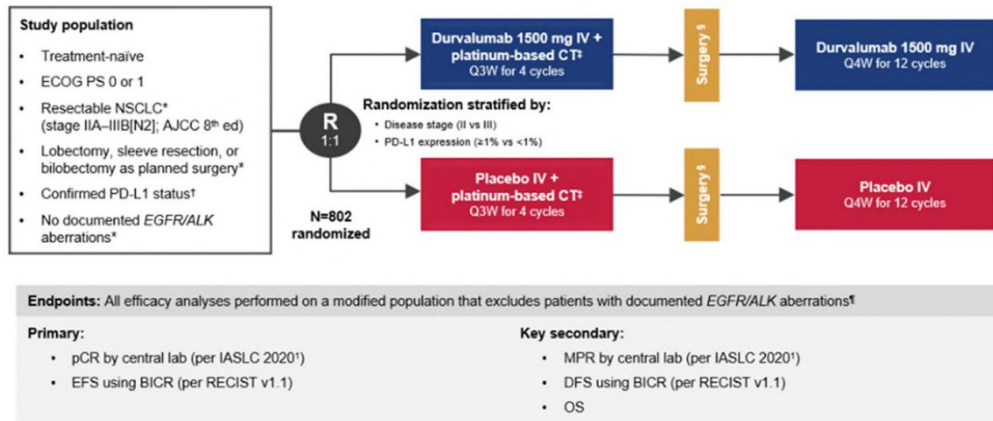
6. Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	19. november 2025	Godkendt af Medicinrådet.

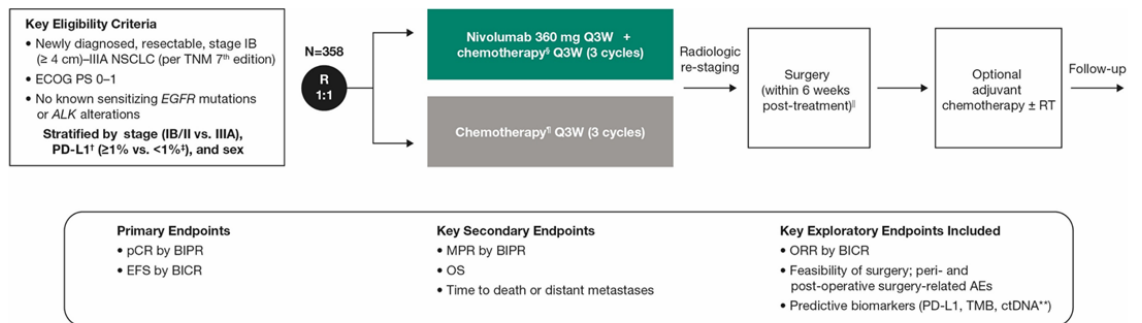


7. Bilag

7.1 Studiedesign AEGEAN



7.2 Studiedesign CheckMate-816



* NCT02998528.

† Determined by the programmed death ligand 1 (PD-L1) IHC 28-8 pharmDx assay (Dako).

‡ Included patients with PD-L1 expression status not evaluable and indeterminate.

§ Nonsquamous: pemetrexed + cisplatin or paclitaxel + carboplatin; squamous: gemcitabine + cisplatin or paclitaxel + carboplatin.

¶ Vinorelbine + cisplatin, docetaxel + cisplatin, gemcitabine + cisplatin (squamous only), pemetrexed + cisplatin (nonsquamous only), or paclitaxel + carboplatin.

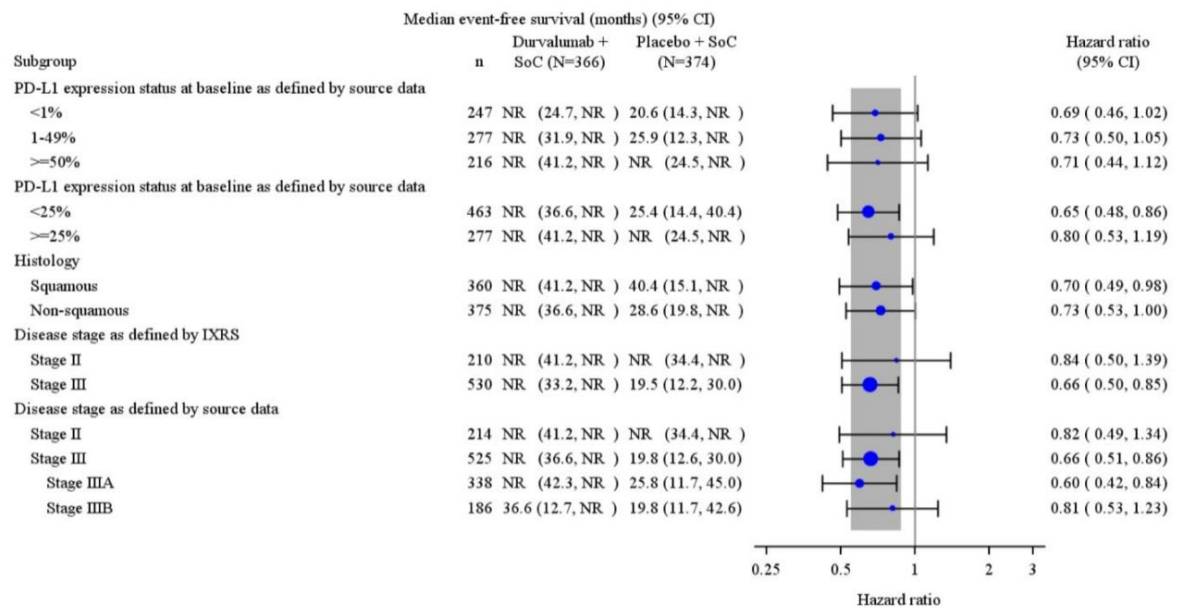
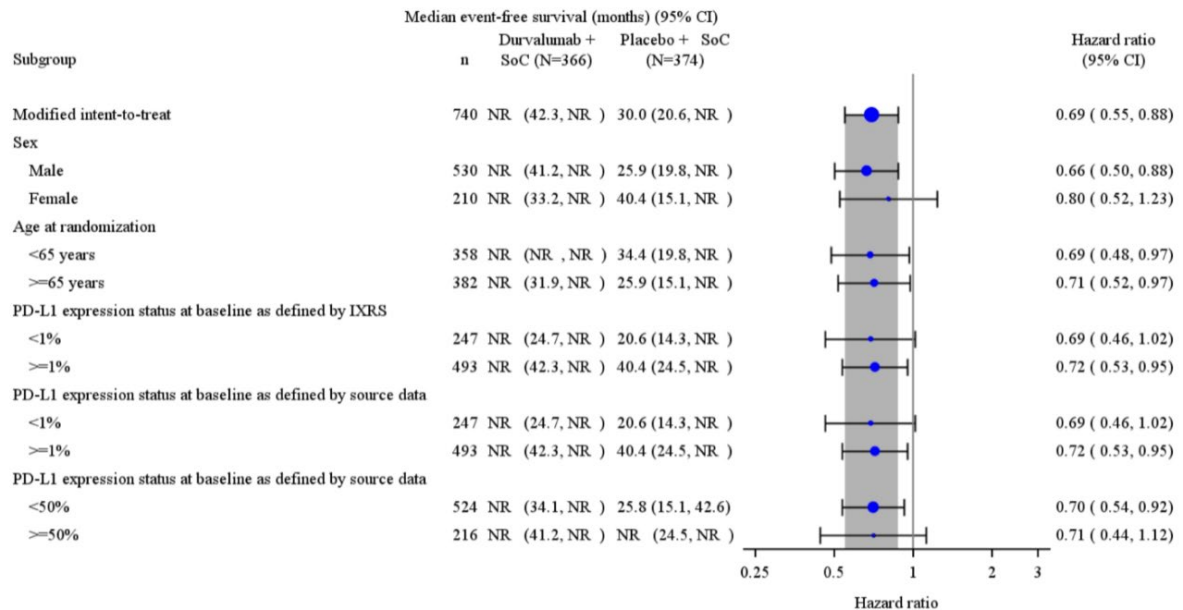
‖ Postoperative assessments with CT with contrast of the chest including the adrenal glands and CT or MRI of other additional suspected/known sites of disease. The first tumor assessment should occur 12 weeks (± 7 days) after definitive surgery per RECIST 1.1 and then should occur every 12 weeks (± 7 days) for 2 years (104 weeks), then every 6 months (24 weeks ± 7 days) for 3 years, and then every year (52 weeks ± 7 days) for 5 years or until disease recurrence or progression confirmed by BICR.

** Performed using tumor-guided personalized circulating tumor DNA (ctDNA) panel (ArcherDX Personalized Cancer Monitoring).

AEs denotes adverse events, *ALK* anaplastic lymphoma kinase, BICR blinded independent central review, BIPR blinded independent pathological review, CT computed tomography, ctDNA circulating tumor DNA, ECOG PS Eastern Cooperative Oncology Group performance-status score, EFS event-free survival, *EGFR* epidermal growth factor receptor, MPR major pathological response, MRI magnetic resonance imaging, NSCLC non-small-cell lung cancer, ORR objective response rate, OS overall survival, pCR pathological complete response, Q3W every 3 weeks, R randomized, RECIST Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RT radiotherapy, TMB tumor mutational burden

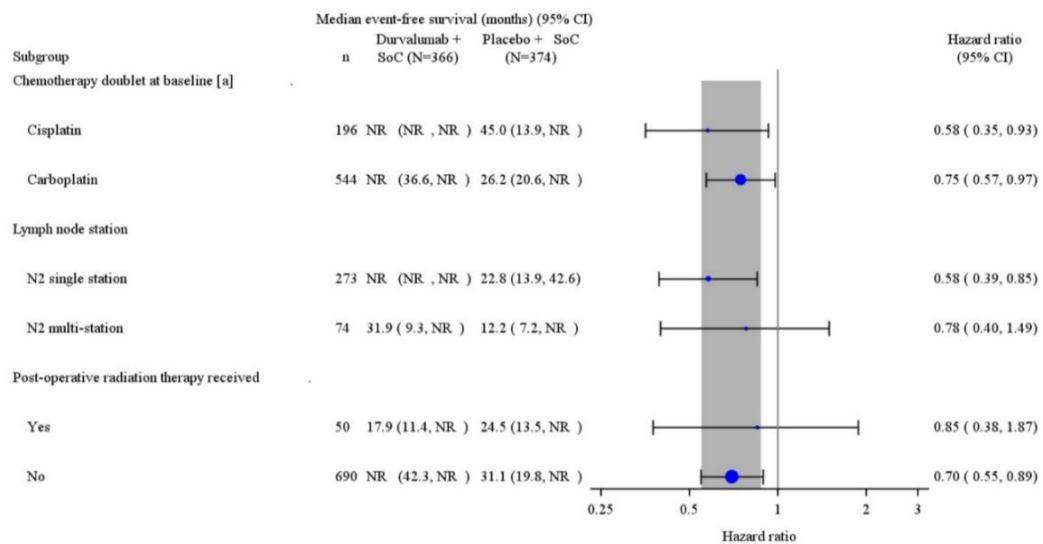
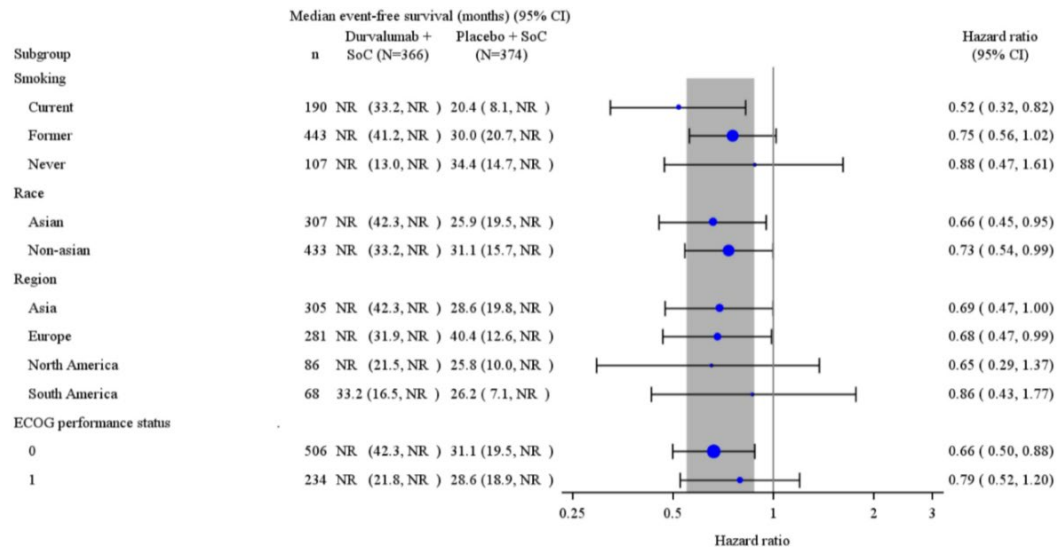


7.3 Subgruppeanalyse fra AEGEAN – EFS (1/2)



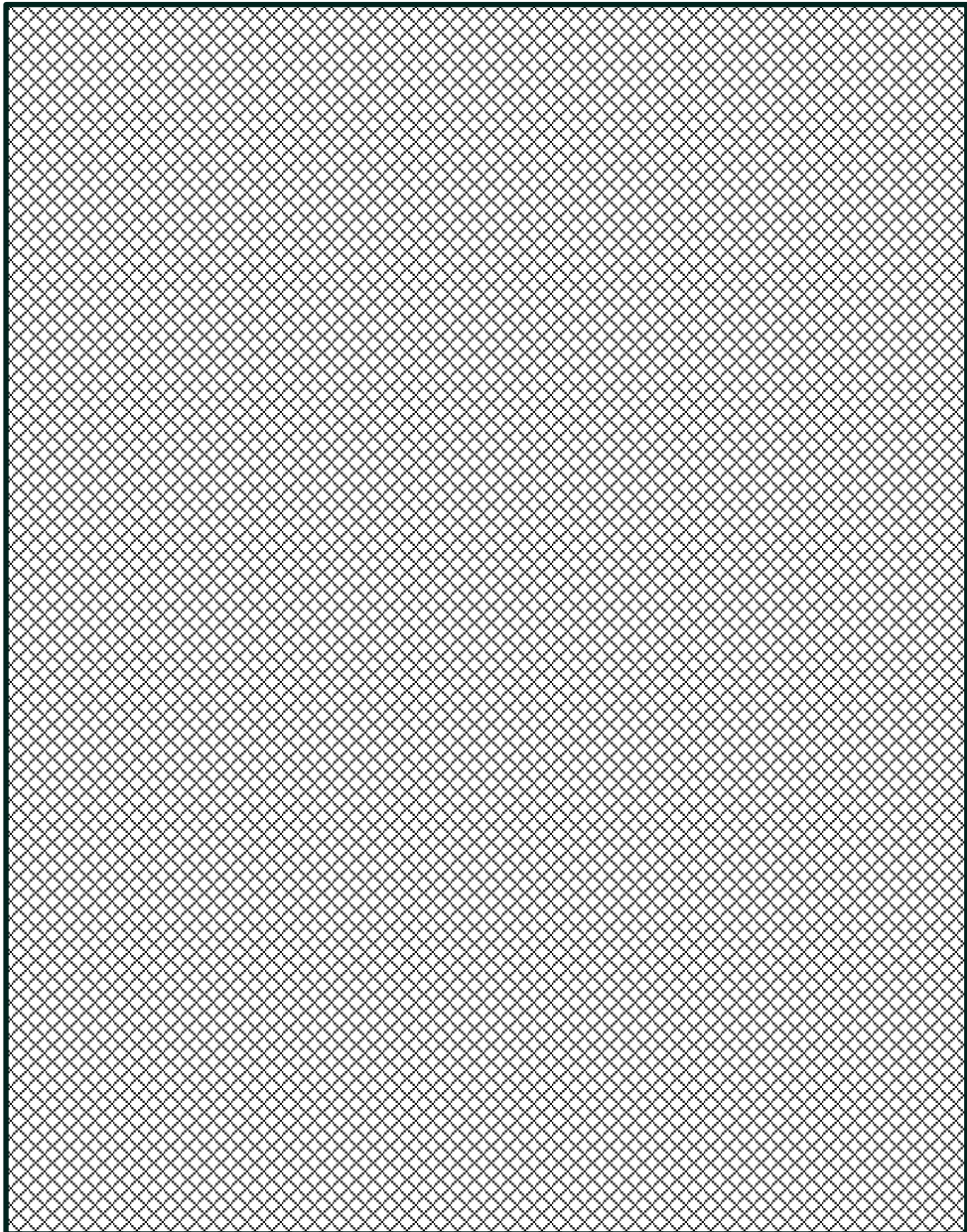


7.4 Subgruppeanalyser fra AEGEAN – EFS (2/2)



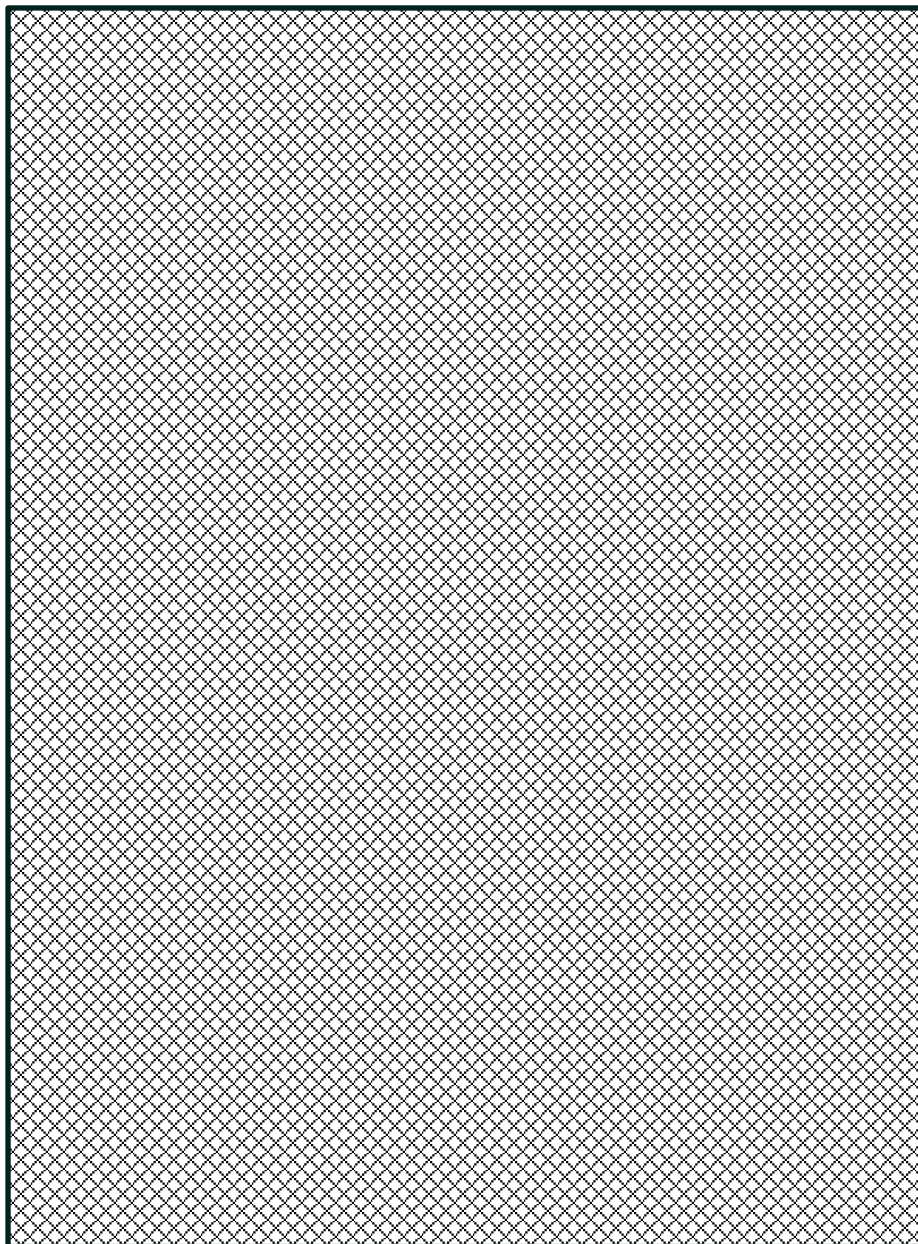


7.5 Efterfølgende behandling i AEGEAN





7.6 Baselinekarakteristika før og efter vægtning – MAIC-analyse (PICO 2)



Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 21-23, 3. sal
2100 København Ø

+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk