

Medicinrådets anbefaling vedr. durvalumab til behandling af ikke-småcellet lungekræft i stadie III efter behandling med kurativt intenderet platinbaseret kemoradioterapi

Patienter med PD-L1-ekspression ≥ 1 % og < 25 %

Anbef



Dokumentoplysninger

Godkendt 30. maj 2025

Ikrafttrædelsesdato 30. maj 2025

Dokumentnummer 214640

Versionsnummer 2.0

Sagsoplysninger

Lægemiddel Durvalumab (Imfinzi)

Indikation IMFINZI som monoterapi er indiceret til behandling af lokalt fremskreden, inoperabel ikke-småcellet lungecancer (NSCLC) hos voksne med PD-L1-tumorekspression $\geq 1\%$, og hvis sygdom ikke er progredieret efter platinbaseret kemoradioterapi.

Lægemiddelfirma AstraZeneca

ATC-kode L01FF03

Sagsbehandling

Proces Revurdering 14-ugers proces (nye data)

Anmodning modtaget fra ansøger 13. september 2024

Aftalt ansøgningstidspunkt og opstart af sagsbehandlingstiden 6. februar 2025

Udkast til rapport sendt til Amgro og virksomheden 13. maj 2025

Rådets anbefaling 30. maj 2025

Sagsbehandlingstid (opgjort i arbejdsdage) 15 uger og 1 dag (76 arbejdsdage)

Fagudvalg Fagudvalget vedrørende lungekræft



Anbefaling

Medicinrådet **anbefaler** durvalumab til behandling af ikke-småcellet lungekræft i stadie III efter behandling med kurativt intenderet platinbaseret kemoradioterapi. Anbefalingen gælder patienter i god almentilstand (performance status 0 eller 1) og med PD-L1-ekspression $\geq 1\%$ og $< 25\%$.

Medicinrådet vurderer, at behandling med durvalumab forlænger tiden til forværring af sygdommen og kan forlænge patienternes levetid. Det er dog usikkert, hvor meget længere overlevelse behandlingen kan medføre. Ved behandling med durvalumab er der risiko for immunrelaterede bivirkninger, som kan være livstruende og langvarige.

Behandling med durvalumab er dyrere end nuværende standardbehandling, men Medicinrådet vurderer, at omkostningerne er rimelige i forhold til effekten.

Medicinrådet anbefaler, at patienterne maksimalt får durvalumab i 12 måneder.

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

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 2. juni 2025



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 10.



1. Baggrund

1.1 Om Medicinrådets vurdering

Vurderingen er en revurdering af anbefalingen fra den 19. juni 2019, hvor Medicinrådet ikke anbefalede durvalumab som monoterapi til behandling af lokalavanceret, ikke-resektabel ikke-småcellet lungekræft (NSCLC) hos voksne med stadie III-sygdom efter platinbaseret kemoradioterapi, hvis tumorer udtrykker *Programmed Death Ligand 1* (PD-L1) ≥ 1 % og < 25 %. Revurderingen sker på baggrund af nye data fra det underliggende studie samt ny pris på durvalumab.

Vurderingen omfatter effekt og sikkerhed og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden AstraZeneca.

AstraZeneca fik markedsføringstilladelse til indikationen i Europa d. 24. september 2018.

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 Ikke-småcellet lungekræft

Ca. 5.000 patienter diagnosticeres årligt med lungekræft i Danmark [1,2]. Medianalderen for patienter med lungekræft er 73 år, og lidt mere end halvdelen af patienterne er kvinder (53 % i 2023) [2]. NSCLC er den mest almindelige type og udgør ca. 82 % af alle lungekræfttilfælde. Inden for NSCLC skelnes der mellem planocellulære (ca. 25 %) og ikke-planocellulære tumorer (ca. 75 %) [3].

Lungekræft er inddelt i stadier afhængigt af udbredelsesgrad jf. *Tumor, Node, Metastasis* (TNM)-klassifikation for lungekræft fra *International Association for the Study of Lung Cancer* (IASLC). I dansk klinisk praksis anvender man i dag TNM-version 9 (*American Joint Committee on Cancer* (AJCC) version 9), men der publiceres fortsat studier med data baseret på version 7 eller 8. Sygdom i stadium I-IIIC betegnes som lokal og lokalavanceret NSCLC, hvis kræften ikke er spredt til andre organer. Metastatisk lungekræft betegnes som stadie IV. Stadie III betyder, at tumor enten har en vis størrelse, indvækst i nærliggende strukturer eller spredning til regionale lymfeknuder. Stadie III er opdelt i IIIA, IIIB og IIIC afhængigt af sygdommens omfang, hvor IIIC er mest fremskreden.

Over halvdelen af danske lungekræftpatienter diagnosticeres i et fremskredent og ofte i ikke-resektabelt stadie (stadie IIIB-IVB) [2]. Ifølge Dansk Lunge Cancer Gruppens (DLCG) årsrapport for 2023 blev der diagnosticeret 450, 330 og 143 patienter i 2023 i hhv. stadie IIIA, IIIB og IIIC (jf. AJCC version 8) [2]. For patienter med stadium IIIA-, IIIB og IIIC-sygdom (overlevelse i % af antal udredte) var 1-årsoverlevelsen hhv. ca. 66, 62 og 46 % (diagnosticeret i 2022), mens 5-årsoverlevelsen var hhv. ca. 26, 14 og 9 % (diagnosticeret i 2018) [2].



Medicinrådet vurderer, at der årligt vil være cirka 80 patienter med NSCLC og PD-L1-ekspression mellem $\geq 1\%$ og $< 25\%$, som vil være kandidater til behandlingen.

1.3 Durvalumab

Durvalumab (Imfinzi) blev godkendt af det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) d. 24. september 2018 til behandling af lokalavanceret, ikke-resektabel NSCLC hos voksne, hvis tumorer udtrykker PD-L1 $\geq 1\%$, og hvis sygdom ikke er progredieret efter platinbaseret kemoradioterapi [4]. I juni 2019 anbefalede Medicinrådet behandlingen til subgruppen af patienter med PD-L1-ekspression $\geq 25\%$ men ikke til subgruppen af patienter med PD-L1-ekspression $\geq 1\%$ og $< 25\%$ [5]. Nærværende revurdering er derfor begrænset til sidstnævnte subgruppe af patienter. Data fra PACIFIC-studiet, Study 1108 og Atlantic - studiet ligger til grund for godkendelsen [4].

Durvalumab er et humaniseret monoklonalt antistof, der binder til liganden PD-L1 som kræftcellerne udtrykker på overfalden, og blokerer interaktionen mellem PD-L1 og receptorerne *Programmed Death-1* (PD-1) og CD80, som immuncellerne udtrykker. Dette forhindrer tumorcellernes hæmning af immunresponset. Durvalumab er en såkaldt checkpoint inhibitor-immunterapi (PD-L1-hæmmer).

Durvalumab administreres intravenøst (i.v.) i op til 12 måneder eller indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. I dansk klinisk praksis gives durvalumab hver 4. uge i en fast dosis på 1500 mg [4]. I PACIFIC-studiet gives behandlingen hver 2. uge i en dosis på 10 mg pr. kilogram kropsvægt. Medicinrådet vurderer, at dette ikke har betydning for behandlingens effekt og dermed heller ikke for overførbareheden til dansk klinisk praksis.

EMA har ydermere godkendt durvalumab til andre indikationer, som kan ses i bilag 2.1. Indikationer, som er blevet vurderet i Medicinrådet, kan ses i bilag 0.

1.4 Nuværende behandling i Danmark

Målet med behandling af lokalavanceret NSCLC er at nedsætte risikoen for tilbagefald med henblik på at øge patienternes overlevelse. Patienter, der vurderes potentielt kurable, skal udredes grundigt for at udelukke metastatisk sygdom.

Danske patienter med stadium I-IIIC NSCLC tilbydes kurativ intenderet behandling i form af kirurgisk resektion eller kemoradioterapi. Ifølge DLGC's kliniske retningslinje vedr. kurativ behandling af lokalavanceret NSCLC bør patienter med ikke-resektabel NSCLC behandles med kurativt intenderet kemoradioterapi eller radioterapi alene, hvis almentilstanden ikke tillader kemoterapi [6]. Disse patienter har primært stadie IIIA/B-sygdom (jf. AJCC 8 eller 9).

Der gives 1(-2) induktionsbehandlinger med platinbaseret kemoterapi. I Danmark giver man cisplatin eller carboplatin sammen med vinorelbin oralt. Herefter gives radioterapi med stråledoser på minimum 66 Gy/33 F og cisplatin eller carboplatin ved strålestart (sammen med vinorelbin oralt) og igen 3 uger inde i strålebehandlingen. Patienterne får



strålebehandling 5 gange om ugen i 6,5 uge [6]. Efter endt kurativt intenderet kemoradioterapi kan patienter med PD-L1-ekspression $\geq 25\%$ og uden sygdomsprogression, modtage adjuverende durvalumab i 12 mdr. jf. Medicinrådets anbefaling [5].

Den lave 5-års overlevelse for patienter med stadie III-sygdom afspejler, at mange patienter ikke bliver kureret af behandlingen, eller at de får recidiv af deres sygdom. Får patienten recidiv, vurderes det, om et nyt forløb med helbredende sigte er muligt (operation, strålebehandling, radiofrekvensablation eller lignende). Hvis helbredelse ikke er mulig, tilbydes pallierende og livsforlængende behandling, hvilket i dansk klinisk praksis består af behandling med immunterapi til patienter med NSCLC uden onkogen drivermutation. Der henvises til de nationale kliniske retningslinjer og Medicinrådets behandlingsvejledning vedr. metastatisk NSCLC (1. linje) [3,7].

2. Effekt og sikkerhed

Medicinrådets revurdering af durvalumab er baseret på en direkte sammenligning fra PACIFIC-studiet, som er et dobbeltblindet, placebokontrolleret fase III-studie, der undersøger effekt og sikkerhed af durvalumab sammenlignet med placebo til behandling af lokalavanceret NSCLC. Patienterne havde lokalavanceret, ikke-resektabel NSCLC i stadie IIIA eller IIIB (jf. AJCC v. 7), hvis sygdom ikke er progredieret efter platinbaseret kemoradioterapi. Patienterne skulle være i *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) performance status 0 eller 1. Studiepopulation var ikke stratificeret på baggrund af PD-L1-ekspression. Studiets primær effektmål var PFS (jf. RECIST version 1.1) og OS i studiets *intention-to-treat* (ITT)-population. Der henvises til bilag 2.3 samt ansøgningen vedr. durvalumab for studiebeskrivelse. I vurderingen indgår PFS- og OS-resultater fra en eksplorativ post-hoc analyse fra data-cut d. 11. januar 2021 efter median opfølgningstid på 34 måneder (alle patienter) og 61,6 måneder (censurerede patienter) [8]. Sikkerhedsdata samt data på helbredsrelateret livskvalitet stammer fra ITT-populationen fra data-cut 22. marts 2018 efter median opfølgningstid for OS på 25,2 mdr.

Som tidligere nævnt er revurdering begrænset til subpopulationen af patienter med PD-L1-ekspression $\geq 1\%$ og $< 25\%$ (97 patienter i durvalumabarmen og 47 placeboarmen). Medicinrådet vurderer, at studiepopulationen i PACIFIC-studiet samlet set er repræsentativ for en forventet patientpopulation i dansk klinisk praksis, og der ikke er nogle forhold i studiet, der vil påvirke overførbareheden af studieresultaterne til dansk klinisk praksis væsentligt.

Tabel 1 viser en oversigt over effektestimater og sikkerhedsdata fra PACIFIC-studiet. Data på OS og PFS baserer sig på subpopulationen af patienter med PD-L1-ekspression $\geq 1\%$ og $< 25\%$, mens sikkerhedsdata stammer fra studiets ITT-population.



Tabel 1. Oversigt over effekt og sikkerhed fra PACIFIC-studiet ved data-cut 11. januar 2021 [8]

	Durvalumab (n = 97)	Placebo (n = 47)	
OS		HR (95% CI)	
Hændelser, n (%)	52 (53,6)	29 (61,7)	
Median, mdr. (95 % CI)	49,4 (34,3; NR)	30,5 (17,7; 68,1)	
3 års OS-rate (95 % CI)	59,5 % (48,8; 68,9)	47,4 % (32,4; 60,9)	0,73 (0,46; 1,14)
4 års OS-rate (95 % CI)	51,9 % (41,3; 61,5)	40,6 % (26,4; 54,4)	
5 års OS-rate (95 % CI)	46,2 % (35,8; 56,0)	38,2 % (24,3; 52,1)	
PFS		HR (95% CI)	
Hændelser, n (%)	50 (51,5)	36 (76,6)	
Median, mdr. (95 % CI)	23,9 (15,0; 41,4)	8,7 (3,8; 11,1)	
3 års PFS -rate (95 % CI)	40,3 % (28,5; 51,8)	18,7 % (8,2; 32,4)	0,51 (0,33; 0,78)
4 års PFS -rate (95 % CI)	34,0 % (22,4; 45,9)	18,7 % (8,2; 32,4)	
5 års PFS -rate (95 % CI)	34,0 % (22,4; 45,9)	18,7 % (8,2; 32,4)	
Sikkerhed, ITT	Durvalumab (n = 475)	Placebo (n = 234)	Forskel, % (95% CI)
Patienter med uønskede hændelser af grad $\geq 3^*$, n (%)	152 (32,0)	65 (27,8)	4,2 % (-2,9; 11,3)
Patienter med alvorlige uønskede hændelser, n (%)	136 (28,6)	53 (22,6)	6,0 % (-0,7; 12,7)
Behandlingsophør grundet uønskede hændelser, n (%)	202 (42,5)	72 (30,8)	11,8 % (4,4; 19,2)
Patienter med immunrelaterede uønskede hændelser, n (%)	166 (34,9)	39 (16,7)	18,3 % (11,9; 24,7)

*Følger CTCAE-kriterierne.



PACIFIC-studiet viste, at ved behandling med durvalumab vil patienter med lokalavanceret, ikke-resektabel NSCLC i stadie IIIA eller IIIB (jf. AJCC v. 7), hvis tumorer udtrykker PD-L1 $\geq 1\%$ og $< 25\%$, progredierte senere sammenlignet med behandling med placebo (HR = 0,51 (95 % CI 0,33; 0,78)). OS-data viste, at patienterne også levede længere på behandling med durvalumab sammenlignet med placebo med en absolut forskel på 18,9 mdr. i median OS (49,4 mdr. vs. 30,5 mdr.), men at HR for OS ikke var statistisk signifikant (HR = 0,73 (95 % CI 0,46; 1,14)). OS KM-kurven (se bilag 2.3.2) viser, at armene begyndte at adskille sig ved ca. 6 mdr. og forblev adskilte derefter. Den absolutte forskel i 3-års, 4-års og 5-års OS-rate lå på hhv. 11,8 %-point (59,5 % vs. 47,4 %), 11,3 % (51,9 % vs. 40,6 %) og 8,0 %-point (46,2 % vs. 38,2 %). En større andel af patienterne i komparatorarmen har modtaget efterfølgende behandling sammenlignet med interventionsarmen (58,6 % vs. 48,5 %, baseret på ITT-populationen), se bilag 2.4.

Patienternes helbredsrelaterede livskvalitet blev ikke påvirket af behandling med durvalumab. I ITT-populationen i PACIFIC-studiet er der ikke påvist en klinisk betydende forskel i grad ≥ 3 uønskede hændelser eller alvorlige uønskede hændelser mellem durvalumab og placebo, se Tabel 1. Dog ses en højere andel af patienter behandlet med durvalumab, der ophører behandlingen på grund af uønskede hændelser sammenlignet med patienter behandlet med placebo. Da durvalumab er en checkpoint-hæmmer, er der risiko for immunrelaterede uønskede hændelser, der både kan være livstruende og langvarige/kroniske.

2.1 Overførbare af studiedata til dansk klinisk praksis

Den største usikkerhed i vurderingen er, at resultaterne baserer sig på en eksplorativ post-hoc analyse, hvilket betyder, at studiet ikke var designet til at have tilstrækkelig statistisk styrke i denne subgruppeanalyse. Subgruppen af patienter med PD-L1-ekspression $\geq 1\%$ og $< 25\%$ er lille, og der er ikke dokumenteret en statistisk signifikant forskel i OS mellem durvalumab og placebo om end forskellen i median OS og 3-, 4- og 5-års OS-rater er klinisk relevante. Derudover er der en lille risiko for, at effekten i komparatorarmen er underestimeret ift. dansk klinisk praksis, da kun ca. 30 % af patienterne efterfølgende fik behandling med immunterapi, hvilket forventes at ville være højere hos en dansk patientpopulation.



Referencer

1. NORDCAN - Association of the Nordic Cancer. Danmark - Lunge. 2023 sep s. 2.
2. Dansk Lunge Cancer Gruppe/Register. Dansk Lunge Cancer Register - Årsrapport 2023 [internet]. 2024 dec [citeret 17. januar 2025] s. 157. Tilgængelig fra: <https://www.lungecancer.dk/wp-content/uploads/2024/12/DLCR-%C3%85rsrapport-2023.pdf>
3. Dansk Lunge Cancer Gruppe. Pallierende onkologisk behandling af ikke-småcellet lungekræft uden onkogen drivermutation [internet]. 2024. (Kliniske Retningslinjer | Kræft). Tilgængelig fra: https://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer/opdelt-paa-dmcg/lungecancer/pallierende-onkologisk-behandling/dlcg_rl_pall-onk-beh-ikke-smacellet_ikke-onkogen_v1.0_admgodk_12122024.pdf
4. European Medicines Agency (EMA). Assessment report - Imfinzi [internet]. 2018. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/imfinzi-epar-public-assessment-report_en.pdf
5. Medicinrådet. Durvalumab (Imfinzi) - Ikke-småcellet lungekræft stadie III [internet]. 2024. Tilgængelig fra: <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/d/durvalumab-imfinzi-ikke-smacellet-lungekraeft-stadie-iii>
6. Dansk Lunge Cancer Gruppe. Kurativ behandling af lokal avanceret ikke-småcellet lungekræft. 2024. (Klinisk Retningslinje | Kræft).
7. Medicinrådet. Medicinrådets lægemiddelrekommandation vedrørende lægemidler til førstelinjebehandling af uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft. [internet]. 2022. Tilgængelig fra: <https://medicinraadet.dk/media/mtpdn0fm/medicindr%C3%A5dets-l%C3%A6gemiddelrek-og-behandlingsvejl-vedr-1-linjebehandling-af-uhelbredelig-ikke-sm%C3%A5cellet-lungekr%C3%A6ft-vers-2-0.pdf>
8. Spigel DR, Faivre-Finn C, Gray JE, Vicente D, Planchard D, Paz-Ares L, et al. Five-Year Survival Outcomes From the PACIFIC Trial: Durvalumab After Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. JCO. 2022;40(12):1301–11.



Sammensætning af fagudvalg

Medicinrådets fagudvalg vedrørende 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
Sidsel Arnspang Pedersen <i>Afdelingslæge</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



Versionslog

Version	Dato	Ændring
2.0	30. maj 2025	Revurdering på baggrund af nye data fra PACIFIC-studiet samt en ny pris på durvalumab siden den oprindelige vurdering. Revurderingen er begrænset til patienter med PD-L1-ekspression ≥ 1 % og < 25 %.
1.0	19. juni 2019	Godkendt af Medicinrådet.



Bilag

2.1 Øvrige EMA-godkendte indikationer af durvalumab

Tabel 2. Godkendte indikationer af durvalumab fra EMA

Sygdomsområde	Indikationer
Ikke-småcellet lungekræft (NSCLC)	• Durvalumab som monoterapi er indiceret til behandling af lokalt avanceret, uoperabel ikke-småcellet lungekræft (NSCLC) hos voksne, hvis tumorer udtrykker PD-L1 på $\geq 1\%$ af tumorcellerne, og hvis sygdom ikke er progredieret efter platinbaseret kemoradioterapi. • Durvalumab i kombination med tremelimumab og platinbaseret kemoterapi er indiceret som førstelinjebehandling af voksne med metastatisk NSCLC uden sensibiliserende EGFR-mutationer eller ALK-positive mutationer.
Småcellet lungekræft (SCLC)	• Durvalumab i kombination med etoposid og enten carboplatin eller cisplatin er indiceret som førstelinjebehandling af voksne med udvidet stadium småcellet lungekræft (ES-SCLC).
Galdegangskræft (BTC)	• Durvalumab i kombination med gemcitabin og cisplatin er indiceret som førstelinjebehandling af voksne med uoperabel eller metastatisk galdevejs-kræft (BTC).
Hepatocellulært karcinom (HCC)	• Durvalumab som monoterapi er indiceret som førstelinjebehandling af voksne med avanceret eller uoperabelt hepatocellulært karcinom (HCC). • Durvalumab i kombination med tremelimumab er indiceret som førstelinjebehandling af voksne med avanceret eller uoperabelt hepatocellulært karcinom (HCC).
Endometrie-cancer	• Durvalumab i kombination med carboplatin og paclitaxel (kemoterapi) til initial behandling af sygdommen. Til vedligeholdelsesbehandling anvendes det alene, hvis kræften er mismatch-reparationsdefekt (dMMR), og i kombination med olaparib, hvis kræften er mismatch-reparationskompetent (pMMR).



2.2 Øvrige indikationer af durvalumab vurderet af Medicinrådet

Tabel 3. Godkendte indikationer af durvalumab fra EMA, som er vurderet af Medicinrådet

Sygdomsområde	Indikationer	Vurdering
Ikke-småcellet lungekræft (NSCLC)	Igangværende: Durvalumab som monoterapi er indiceret til behandling af lokalt avanceret, ikke-resektabel NSCLC hos voksne, hvis tumorer udtrykker PD-L1 på $\geq 1\%$ af tumorcellerne, og hvis sygdom ikke er progredieret efter platinbaseret kemoradioterapi (Kun godkendt for PD-L1 over 25 %).	Delvist anbefalet (revurderes)
	Igangværende: Durvalumab i kombination med platinbaseret kemoterapi som neoadjuverende behandling, efterfulgt af durvalumab som monoterapi som adjuverende behandling, er indiceret til behandling af voksne med resektabel NSCLC med høj risiko for tilbagefald og uden kendte EGFR-mutationer eller ALK-rearrangementer (forventet indikation).	-
Småcellet lungekræft (SCLC)	Durvalumab i kombination med etoposid og enten carboplatin eller cisplatin er indiceret som førstelinjebehandling af voksne med udvidet stadium småcellet lungekræft (ES-SCLC).	Anbefalet
Galdegangskræft (BTC)	Durvalumab i kombination med gemcitabin og cisplatin er indiceret som førstelinjebehandling af voksne med uoperabel eller metastatisk galdevejskræft (BTC).	Anbefalet
Hepatocellulært karcinom (HCC)	Durvalumab i kombination med tremelimumab er indiceret som førstelinjebehandling af voksne med avanceret eller uoperabelt hepatocellulært karcinom (HCC).	Anbefalet
Endometriecancer	Igangværende: Durvalumab i kombination med carboplatin og paclitaxel (kemoterapimedicin) til initial behandling af sygdommen. Til vedligeholdelsesbehandling anvendes det alene, hvis kræften er mismatch-reparationsdefekt (dMMR).	-



2.3 PACIFIC-studiet

PACIFIC-studiet er et dobbeltblindet, randomiseret, placebokontrolleret fase III-studie, der har til formål at evaluere sikkerhed, tolerabilitet, farmakokinetik (PK), immunogenicitet og patientrapporterede resultater af durvalumab efter mindst to cyklusser af platinbaseret, samtidig kemoradioterapi hos patienter med lokalt avanceret, uoperabelt NSCLC i stadie III. Patienterne blev randomiseret i et 2:1-forhold (durvalumab versus placebo) til én af følgende to grupper:

- Durvalumab (n = 476): 10 mg/kg hver 2. uge via intravenøs infusion i op til 12 måneder.
- Placebo + BSC (n = 237): Matchet placebo til infusion hver 2. uge via intravenøs administration i op til 12 måneder.

Randomiseringen af patienter til hver studiearm var baseret på følgende stratifikationsfaktorer:

- Alder (< 65 år vs. ≥ 65 år)
- Køn (mand vs. kvinde)
- Rygehistorik (ryger vs. ikke-ryger).

Den anvendte population i den aktuelle ansøgning er begrænset til populationen med PD-L1-ekspression ≥ 1 og < 25 .

Studiets primære endepunkter var PFS (RECIST v. 1.1), som både var investigator-vurderet og vurderet af et blindet, uafhængigt central review (BICR), og OS. De sekundære endepunkter var:

- Andelen af patienter, der var i live uden sygdomsprogression efter 12 og 18 måneder (BICR-vurderet)
- Objektiv responsrate (BICR-vurderet)
- Varighed af respons (BICR-vurderet)
- Tid til død eller fjernmetastase (BICR-vurderet)
- Samlet overlevelse ved 24 måneder
- Sikkerheds- og bivirkningsprofil (graderet efter CTCAE version 4.03)
- Helbredsrelateret livskvalitet
- Farmakokinetiske egenskaber
- Immunogenicitet



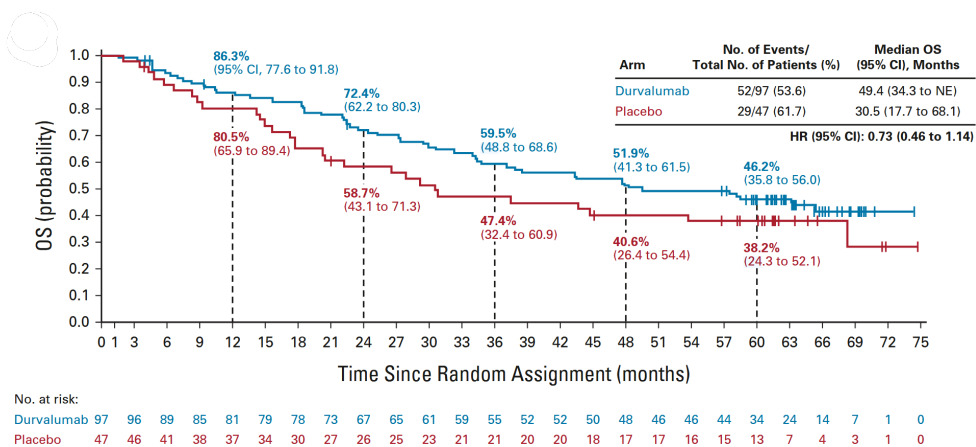
2.3.1 Baselinekarakteristika i PACIFIC-studiet

Tabel 4. Baselinekarakteristika i PACIFIC-studiet

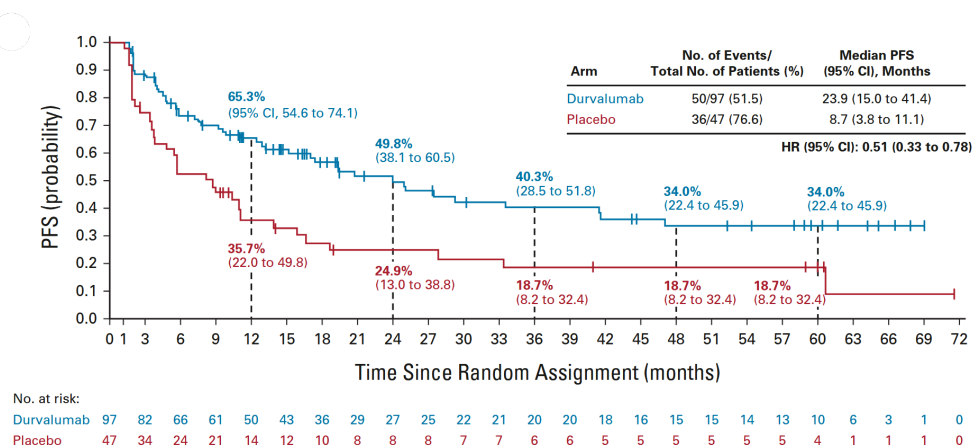
	PACIFIC-studiet	
	Durvalumab (n = 476)	Placebo + BSC (N = 237)
Alder, median (interval)	64,0 (31-84)	64,0 (23-90)
Køn, mand	334 (70,2)	166 (70,0)
Etnicitet, n (%)		
Kaukasisk	337 (70,8)	157 (66,2)
Sort	12 (2,5)	2 (0,8)
Asiatisk	120 (25,2)	72 (30,4)
Andet/ukendt	7 (1,5)	6 (2,5)
Sygdomskarakteristik, n (%)		
Stadie IIIA	252 (52,9)	125 (52,7)
Stadie IIIB	212 (44,5)	107 (45,1)
Andet/ukendt	12 (2,4)	5 (2,0)
Histologi, n (%)		
Planocellulær	224 (47,1)	102 (43,0)
Ikke-planocellulær	252 (52,9)	135 (57,0)
WHO PS, n (%)		
0	234 (49,2)	114 (48,1)
1	240 (50,4)	122 (51,5)
Andet/ukendt	2 (0,4)	1 (0,4)
Molekylær fænotype		
EGFR		
EGFR-positiv	29 (6,1)	14 (5,9)
EGFR-negativ	315 (66,2)	165 (69,6)
Ukendt	132 (27,7)	58 (24,5)
PD-L1		
PD-L1 ≥ 25 %	115 (24,2)	44 (18,6)
PD-L1 < 25 %	187 (39,3)	105 (44,3)
Ukendt	174 (36,6)	88 (37,1)
Rygehistorik		
Ikke-ryger	43 (9,0)	21 (8,9)
Ryger	433 (91,0)	216 (91,1)
Tidligere ryger	354 (74,4)	178 (75,1)
Nuværende ryger	79 (16,6)	38 (16,0)



2.3.2 Kaplan Meier-kurver fra PACIFIC-studiet



Figur 1. KM-kurver for OS hos patienter med PD-L1 ekspresion ≥ 1 og $< 25\%$ fra PACIFIC-studiet [8].



Figur 2. KM-kurver for PFS hos patienter med PD-L1 ekspresion ≥ 1 og $< 25\%$ fra PACIFIC-studiet [8].



2.4 Efterfølgende behandling

Tabel 5. Oversigt over efterfølgende behandlinger i interventions- og komparatorarmen i PACIFIC-studiet (ITT-populationen)

Terapiformer	Durvalumab (n = 476)	Placebo + BSC (n = 237)
Efterfølgende behandling, n (%)	231 (48,5)	139 (58,6)
Stråleterapi	97 (20,4)	61 (25,7)
Immunterapi	60 (12,6)	69 (29,1)
Kemoterapi	157 (33,0)	85 (35,9)
Andre systemiske behandlinger	53 (11,1)	35 (14,8)
Andet	2 (0,4)	0

Medicinrådets sekretariat

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

+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk