

Medicinrådets anbefaling
vedr. atezolizumab til
førstelinjebehandling af
voksne patienter med
uhelbredelig ikke-småcellet
lungekræft, som ikke er
egne til behandling med
platinbaseret kemoterapi

Anb



Dokumentoplysninger

Godkendt 30. maj 2025

Ikrafttrædelsesdato 30. maj 2025

Dokumentnummer 216361

Versionsnummer 1.0

Sagsoplysninger

Lægemiddel Atezolizumab (Tecentriq)

Indikation Tecentriq er som enkeltstofbehandling indiceret til førstelinjebehandling af voksne patienter med fremskreden NSCLC, som ikke er egnede til platinbaseret behandling

Lægemiddelfirma Roche

ATC-kode L01FF05

Sagsbehandling

Proces 14-ugers proces

Anmodning modtaget fra ansøger 27. august 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 ikke** atezolizumab til førstelinjebehandling af voksne patienter med uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft (NSCLC), som ikke er egnede til platinbaseret behandling.

Atezolizumab er undersøgt i et studie, der inkluderer patienter, som er ældre, i dårlig almen tilstand og/eller har komorbiditeter og blev vurderet ikke egnede til standardbehandling med platinbaseret kemoterapi. I studiet fik patienter i komparatorarmen enten vinorelbin eller gemcitabin.

Studiets kriterier for uegnet til behandling med platinbaseret kemoterapi var brede og afviger fra gældende dansk praksis, hvor meget få patienter får en anden behandling end immunterapi eller platinbaseret kemoterapi. Det betyder, at der ikke er tilstrækkeligt grundlag for at vurdere den kliniske relevans af atezolizumab i en dansk kontekst. Derfor anbefaler Medicinrådet ikke behandlingen.

© 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 11.



1. Baggrund

1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har vurderet atezolizumab til førstelinjebehandling af voksne patienter med uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft, som ikke er egnede til behandling med platinbaseret kemoterapi.

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

Roche fik markedsføringstilladelse til indikationen i Europa d. 10. juni 2024.

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. Over halvdelen af danske lungekræftpatienter diagnosticeres i et fremskredent og ofte ikke-resektabelt stadie (stadie IIIB-IVB) [2]. Blandt danske patienter, der i 2022 fik diagnosen lungekræft i disse stadier, varierede 1-årsoverlevelseshraten fra ca. 62 % for stadie IIIB til ca. 26 % for stadie IVB (overlevelse i % af antal udredte) [2]. Tilsvarende viste data for patienter diagnosticeret i 2018, at 5-års overlevelsen spændte fra ca. 14 % for stadie IIIB til ca. 6 % for stadie IVB [2]. I 2023 modtog omkring 2.200 patienter i Danmark behandling med pallierende sigte [2].

Behandlingsmålet for uhelbredelig NSCLC er levetidsforlængelse og symptomlindring. Der findes en række forskellige behandlingsmuligheder, og behandlingsvalget er især afhængigt af tumorkarakteristika. Hvis tumoren har mutationer, som en behandling kan målrettes mod, er en såkaldt targeteret behandling førstevalg [3].

Behandling af patienter med fremskreden NSCLC og uden onkogen drivermutationer er baseret på patologisk type og PD-L1-ekspression (≥ 50 %, ≥ 1 % og < 50 % og < 1 %), hvor



patienterne er nogenlunde jævnt fordelt mellem PD-L1-subgruppene [3]. Nogle patienter med uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft vil ikke være egnede til behandling med immunterapi på grund af komorbiditeter eller lavere performance status. Disse patienter vil blive tilbudt behandling med platinbaseret kemoterapi, palliativ strålebehandling eller ingen systemisk behandling.

1.3 Atezolizumab

Atezolizumab (Tecentriq) som monoterapi blev godkendt af det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) d. 10. juni 2024 til førstelinjebehandling af voksne patienter med uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft (NSCLC), som ikke er kandidater til behandling med platinbaseret kemoterapi. Data fra IPSOS-studiet ligger til grund for godkendelsen. Atezolizumab har flere indikationer godkendt af EMA, hvoraf nogle allerede er blevet vurderet af Medicinrådet (se bilag 2.1 og 2.2).

Atezolizumab er et humaniseret monoklonalt antistof, der binder til liganden *Programmed Death Ligand 1* (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. Atezolizumab er en såkaldt checkpoint inhibitor-immunterapi (PD-L1-hæmmer).

I IPSOS-studiet blev atezolizumab administreret som intravenøs (i.v.) infusion med en dosis på 1.200 mg hver 3. uge. Behandling blev givet indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

Patienterne i studiet blev karakteriseret som uegnede til behandling med platinbaseret kemoterapi og skulle opfylde en eller flere af følgende kriterier:

- Patienter over 80 år
- Patienter med en *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) performance status (PS) på 3
- Patienter med ECOG PS 2 kombineret med relevante komorbiditeter
- Ældre patienter (≥ 70 år) kombineret med relevante komorbiditeter.

Relevante komorbiditeter relaterer sig til nyre-, hjerte-, kar-, nervesystem-, lunge-, stofskifte- og ernæringslidelser samt psykiatiske sygdomme, som kontraindicerer behandling med platinbaseret kemoterapi, vurderet af den behandlende læge.

Atezolizumab kan også administreres som 840 mg i.v. hver 2. uge eller 1.680 mg i.v. hver 4. uge eller 1875 mg s.c. hver 3. uge.

Ved evt. anbefaling i Danmark vil atezolizumab blive administreret enten intravenøst hver 4. uge eller subkutan hver 3. uge, jf. ovennævnte dosis og i maksimalt 2 år.



1.4 Nuværende behandling

Den nuværende standardbehandling til patienter med uhelbredelig NSCLC uden onkogen drivermutationer er immunterapi i kombination med kemoterapi eller immunterapi alene, afhængigt af PD-L1-status. Immunterapi er kun anbefalet til patienter med ECOG PS 0-1. Der henvises til de nationale kliniske retningslinjer og Medicinrådets behandlingsvejledning vedr. metastatisk NSCLC (1. linje) for yderligere beskrivelse [3,4].

Hvis NSCLC-patienter ikke er kandidater til immunterapi på grund af ECOG PS > 1 eller komorbiditeter, er standardbehandlingen platinbaseret kemoterapi. Behandlingen består af carboplatin AUC 5 hver 3. uge i kombination med pemetrexed 500 mg/m² (ikke-planocellulær NSCLC) eller vinorelbin 60 mg/m², derefter 80 mg/m² dag 1 og 8, peroralt (planocellulær NSCLC).

Hvis patienterne heller ikke tåler platinbaseret kemoterapi, vil der oftest ikke være et systemisk behandlingstilbud. Enkelte ville kunne tilbydes platinbaseret kemoterapi i reduceret dosis eller pallierende strålebehandling, såfremt der er indikation herfor. Patienter er som udgangspunkt ikke egnede til platinbaseret kemoterapi, hvis de enten har en dårlig almen tilstand eller nedsat nyrefunktion. I dansk klinisk praksis vil kun få patienter modtage anden form for kemoterapi end platinbaseret kemoterapi som 1. linjebehandling.

Medicinrådet vurderer, at den anvendte komparator i IPSOS-studiet samt studiets kriterier for uegnethed til platinbaseret kemoterapi (se kriterier i afsnit 1.3) ikke er i overensstemmelse med gældende dansk klinisk praksis. Af den årsag er det ikke muligt at estimere antallet af patienter i Danmark, der vil være kandidater til behandling med atezolizumab jf. indikationsudvidelsen under vurdering.

2. Effekt og sikkerhed

Medicinrådets vurdering af atezolizumab er baseret på en direkte sammenligning fra IPSOS-studiet, som er et åbent, kontrolleret fase III-studie, der undersøger effekt og sikkerhed af atezolizumab sammenlignet med enkeltstof kemoterapi (vinorelbin eller gemcitabin) hos patienter med lokalt fremskreden eller recidiverende NSCLC (stadie IIIB jf. AJCC v. 7) eller metastatisk (stadie IV) NSCLC, der ikke er egnede til behandling med platinbaseret kemoterapi. Patienterne skulle opfylde kriterierne oplistet i afsnit 1.3. Studiets primære effektmål var samlet overlevelse (OS) i *intention-to-treat* (ITT)-populationen. Der henvises til bilag 2.3 samt ansøgningen vedr. atezolizumab for en uddybet beskrivelse af studiet, herunder baselinekarakteristika (afsnit 2.3.1). Data fra IPSOS-studiet stammer fra data-cut d. 30. april 2022 efter median opfølgningstid på 41,0 måneder (IQR: 36,7 – 47,8) [5].

Tabel 1 viser en oversigt over effektestimater og sikkerhedsdata baseret på ITT-populationen fra IPSOS-studiet. Afsnit 2.3.3 viser en oversigt over effektestimater baseret på forskellige subgrupper fra IPSOS-studiet.



Tabel 1. Oversigt over effekt og sikkerhed af atezolizumab baseret på ITT-populationen i IPSOS-studiet [5]

	Atezolizumab (n = 302)	Kemoterapi (n = 151)	
OS			HR (95 % CI)
Hændelser, n (%)	249 (82,5)	130 (86,1)	
Median, mdr. (95 % CI)	10,3 (9,4; 11,0)	9,2 (5,9; 11,2)	0,78 (0,63; 0,97)
1 års OS-rate (95 % CI)	43,7 % (37,9; 49,4)	38,6 % (30,5; 46,7)	
2 års OS-rate (95 % CI)	24,3 % (19,3; 29,4)	12,4 % (6,7; 18,0)	
PFS			HR (95 % CI)
Hændelser, n (%)	276 (91,4)	138 (91,4)	
Median, mdr. (95% CI)	4,2 (3,7; 5,5)	4,0 (2,9; 5,4)	0,87 (0,70; 1,07)
1 års PFS -rate (95 % CI)	19,7 % (15,0; 24,3)	14,2 % (8,3; 20,0)	
2 års PFS-rate (95 % CI)	8,9 % (5,5; 12,2)	1,6 % (0,0; 3,7)	
Sikkerhed			Forskel, % (95 % CI)
Patienter med uønskede hændelser af grad ≥ 3 , n (%)	171 (57,0)	84 (57,1)	-0,1 %-point
Patienter med alvorlige uønskede hændelser, n (%)	146 (48,7)	53 (36,1)	12,6 %-point
Behandlingsophør grundet uønskede hændelser, n (%)	39 (13,0)	20 (13,6)	-0,6 %-point
Patienter med immunrelaterede uønskede hændelser, n (%)	103 (34,3)	27 (18,4)	15,9 %-point



IPSOS-studiet viste, at behandling med atezolizumab forlænger overlevelsen hos voksne patienter med uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft (NSCLC), som ikke er egnede til platinbaseret kemoterapi, sammenlignet med kemoterapi (vinorelbin eller gemcitabin). Mens der for OS var en signifikant forskel mellem interventions- og komparatorarm, var der ikke en signifikant forskel for PFS, se Tabel 1. Effektestimaterne viser, at der er en 22 % reduceret risiko for død ved behandling med atezolizumab sammenlignet med kemoterapi (HR = 0,78 (95 % CI 0,63; 0,97)). Subgruppeanalyser (se afsnit 2.3.3) tyder på, at behandling med atezolizumab i forskellige subgrupper kan føre til længere overlevelse og udsat sygdomsprogression sammenlignet med kemoterapi. Der er sås ikke forskel i effekt på baggrund af PD-L1-ekspression. Forskellen er dog ikke statistisk signifikant i nogen af analyserne, hvilket potentielt kan skyldes det relativt lave patientantal i subgrupperne og den deraf følgende begrænsede statistiske styrke. En større andel af patienterne i komparatorarmen har modtaget efterfølgende behandling sammenlignet med interventionsarmen (30 % vs. 20 %), se bilag 2.3.4.

Der blev ikke påvist en statistisk signifikant forskel i patienternes helbredsrelaterede livskvalitet mellem behandlingsgrupperne.

I IPSOS-studiet er der ikke påvist en klinisk betydende forskel i grad ≥ 3 uønskede hændelser eller behandlingsophør grundet uønskede hændelser mellem atezolizumab og kemoterapi, se Tabel 1. Dog ses en højere andel af patienter behandlet med atezolizumab, der oplever alvorlige uønskede hændelser sammenlignet med patienter behandlet med kemoterapi (48,7 % vs. 36,1 %). Da atezolizumab er en checkpoint-hæmmer, er der risiko for immunrelaterede uønskede hændelser, der både kan være livstruende og langvarige/kroniske.

2.1 Overførbarehed af studiedata til dansk klinisk praksis

Overførbareheden af resultaterne fra IPSOS-studiet til dansk klinisk praksis er begrænset.

Studiets kriterier for at vurdere patienter som uegnede til platinbaseret kemoterapi var ikke klart defineret og afspejler ikke de karakteristika, der gælder for danske patienter, som ikke modtager platinbaseret kemoterapi eller immunterapi som 1. linjebehandling. Dette besværliggør identificering af hvilke patienter vil være kandidater til behandlingen i Danmark på baggrund af studiets inklusionskriterier.

Meget få danske lungekræftpatienter bliver behandlet med vinorelbin eller gemcitabin som 1. linjebehandling, da disse er mindre effektive behandlinger end immunterapi eller platinbaseret kemoterapi. De fleste patienter, der ikke kan tilbydes immunterapi i 1. linje enten som monoterapi eller i kombination med kemoterapi, modtager platinbaseret kemoterapi. Hvis patienten er skrøbelig, kan platinbaseret kemoterapi i reduceret dosis overvejes eller alternativt palliativ strålebehandling, såfremt der er indikation herfor. Behandlingen givet i komparatorarmen i IPSOS-studiet afspejler dermed ikke nuværende dansk klinisk praksis, hvilket vanskeliggør en direkte vurdering af den kliniske gevinst af atezolizumab jf. IPSOS-studiet sammenlignet med relevante danske alternativer, herunder platinbaseret kemoterapi, platinbaseret kemoterapi i reduceret dosis eller



palliativ strålebehandling. Derudover er effekten i komparatorarmen formentlig underestimeret ift. hvis der blev givet platinbaseret kemoterapi.

Medicinrådet fremhæver, at der er et klinisk behov for at belyse, om behandling med en checkpoint-hæmmer er mere effektiv end nuværende standardbehandling til følgende patientpopulationer:

- **Patienter med høj PD-L1-ekspression ($\geq 50\%$) og performancestatus 2.** Pga. deres performancestatus har disse patienter ikke kunnet deltage i randomiserede kliniske studier vedr. checkpoint-hæmmere i ikke-småcellet lungekræft. Hovedparten af disse patienter bliver behandlet med platinbaseret kemoterapi, medmindre kontraindiceret (dårlig nyrefunktion eller pga. risiko for knoglepåvirkning).
- **Patienter med lav PD-L1-ekspression ($< 50\%$), god almen tilstand men dårlig nyrefunktion.** Pga. af den dårlige nyrefunktion kan disse patienter ikke modtage standarddosering med platinbaseret kemoterapi og har ej heller kunnet deltage i randomiserede kliniske studier vedr. checkpoint-hæmmere. I Danmark tilrettelægges behandlingen på baggrund af nyrefunktion. Ved dårlig, men ikke for lav nyrefunktion (glomerulære filtrationsrate (GFR) > 30 ml/min) gives lavere dosering af carboplatin eller vinorelbin. Alternativt, gives docetaxel.

IPSOS-studiet kan ikke belyse effekten af atezolizumab til ovennævnte patientpopulationer. Dette svækker grundlaget for at vurdere behandlingens kliniske relevans og anvendelighed i en dansk sammenhæng.



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. Danske 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. Medicinrådet. Medicinrådets lægemiddelrekommandation vedrørende lægemidler til førstelinjebehandling af uhelbredelig ikke-småcellet [internet]. 2024. 3.2. Tilgængelig fra: <https://filer.medicinraadet.dk/media/po4djred/medicinradets-laegemiddelrekommandation-vedr-laegemidler-til-uhelbredelig-ikke-smacellet-lungekraeft-version-3-2.pdf>
5. Lee SM, Schulz C, Prabhash K, Kowalski D, Szczesna A, Han B, et al. First-line atezolizumab monotherapy versus single-agent chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer ineligible for treatment with a platinum-containing regimen (IPSOS): a phase 3, global, multicentre, open-label, randomised controlled study. The Lancet. 2023;402(10400):451–63.



Sammensætning af fagudvalg

Medicinrådets fagudvalg vedrørende lungekræft

Forperson

Lotte Holm Land
Overlæge

Indstillet af

Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Selskab
for Klinisk Onkologi (repræsenterer også Region
Syddanmark)

Medlemmer

Udpeget af

Anja Pagh
Afdelingslæge

Region Nordjylland

Hjørdis Hjalting Schmidt
Afdelingslæge

Region Midtjylland

Irina Lodina
Afdelingslæge

Region Sjælland

Rikke Andersen
Afdelingslæge

Region Hovedstaden

Annie Lorenzen
Klinisk farmaceut

Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse

Sidsel Arnsfang Pedersen
Afdelingslæge

Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi

Niels Christensen
Afdelingslæge

Dansk Lungemedicinsk Selskab

Steen Riisgaard de Blanck (næstforperson)
Afdelingslæge

Dansk Selskab for Klinisk Onkologi

Kasper Simonsen
Patient/patientrepræsentant

Danske Patienter



Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	30. maj 2025	Godkendt af Medicinrådet.



Bilag

2.1 Øvrige EMA-godkendte indikationer af atezolizumab

Tabel 2. Godkendte indikationer af atezolizumab fra EMA

Sygdomsområde	Indikationer
Ikke-småcellet lungekræft	• Atezolizumab som monoterapi er indiceret som adjuverende behandling efter komplet resektion og platinbaseret kemoterapi hos voksne patienter med NSCLC med høj risiko for tilbagefald, hvis tumorer udtrykker PD-L1 på $\geq 50\%$ af tumorcellerne (TC), og som ikke har EGFR-muteret eller ALK-positiv NSCLC. • Atezolizumab i kombination med bevacizumab, paclitaxel og carboplatin er indiceret til førstelinjebehandling af voksne patienter med metastatisk ikke-planocellulær NSCLC. Hos patienter med EGFR-muteret eller ALK-positiv NSCLC er kombinationen kun indiceret efter svigt af relevant målrettet behandling. • Atezolizumab i kombination med nab-paclitaxel og carboplatin er indiceret til førstelinjebehandling af voksne patienter med metastatisk ikke-planocellulær NSCLC uden EGFR-mutation eller ALK-positivitet. • Atezolizumab som monoterapi er indiceret som førstelinjebehandling af voksne patienter med metastatisk NSCLC, hvis tumorer har en PD-L1-ekspression på $\geq 50\%$ TC eller $\geq 10\%$ tumorinfiltrerende immunceller (IC), og som ikke har EGFR-muteret eller ALK-positiv NSCLC. • Atezolizumab som monoterapi er indiceret til behandling af voksne patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk NSCLC efter tidligere kemoterapi. Patienter med EGFR-mutation eller ALK-positivitet bør desuden have modtaget målrettet behandling, før Atezolizumab anvendes.
Småcellet lungekræft	• Atezolizumab i kombination med carboplatin og etoposid er indiceret som førstelinjebehandling af voksne patienter med småcellet lungekræft i udvidet stadie (ES-SCLC).
Brystkræft	• Atezolizumab i kombination med nab-paclitaxel er indiceret til behandling af voksne patienter med inoperabelt lokalt fremskredent eller metastatisk TNBC, hvis tumorer har en PD-L1-ekspression $\geq 1\%$, og som ikke tidligere har modtaget kemoterapi for metastatisk sygdom.
Urotelialt karcinom (UC)	• Atezolizumab som monoterapi er indiceret til behandling af voksne patienter med lokalt fremskredent eller metastatisk UC: ○ efter tidligere behandling med platinholdig kemoterapi, eller ○ som vurderes at være uegnede til cisplatin, og hvis tumorer har en PD-L1-ekspression på $\geq 5\%$.
Hepatocellulært karcinom (HCC)	• Atezolizumab i kombination med bevacizumab er indiceret til behandling af voksne patienter med fremskredent eller inoperabelt HCC, som ikke tidligere har modtaget systemisk behandling.



2.2 Øvrige indikationer af atezolizumab vurderet af Medicinrådet

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

Sygdomsområde	Indikationer	Vurdering
Ikke-småcellet lungekræft	Atezolizumab til adjuverende behandling efter komplet resektion og platinbaseret kemoterapi af voksne patienter med NSCLC med høj risiko for tilbagefald, og hvor patientens tumorer har en PD-L1-ekspression ≥ 50 % af tumorceller (TC), og hvor patienten ikke har EGFR-mutation eller ALK-positiv NSCLC.	Anbefalet
	Atezolizumab som førstelinjebehandling af patienter med uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft og PD-L1- ekspression ≥ 50 %.	Direkte indplacering i Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til førstelinjebehandling af uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft.
	Atezolizumab til voksne patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk ikke-småcellet lungekræft efter forudgående kemoterapi. Patienter med EGFR-aktiverende mutationer eller ALK-positive tumormutationer skal have fået targeteret behandling, før de får atezolizumab.	Delvist anbefalet
Småcellet lungekræft	Atezolizumab i kombination med carboplatin og etoposid til førstelinjebehandling af voksne patienter med småcellet lungekræft i udvidet sygdomsstadie (ES-SCLC).	Anbefalet
Brystkræft	Atezolizumab i kombination med nab-paclitaxel til voksne patienter med inoperabel lokalt fremskreden eller metastatisk triple-negativ brystkræft, hvis tumorer har PD-L1- ekspression ≥ 1 %, og som ikke har modtaget forudgående kemoterapi for metastatisk sygdom.	Anbefalet
Urotelialt karcinom	Atezolizumab til voksne patienter med lokalt fremskredent eller metastatisk urotelialt karcinom efter forudgående platinholdig kemoterapi uanset PD-L1 status eller voksne der er uegnede til behandling med cisplatin og med tumor PD-L1-ekspression ≥ 5 %.	Anbefalet
Hepatocellulært karcinom	Atezolizumab i kombination med bevacizumab til voksne patienter med lokalavanceret, inoperabel eller metastatisk hepatocellulært karcinom, som ikke tidligere har modtaget systemisk behandling.	Anbefalet



2.3 IPSOS-studiet

IPSOS-studiet er et randomiseret, kontrolleret fase III-studie, der undersøger effekt og sikkerhed af førstelinjebehandling med atezolizumab som monoterapi sammenlignet med standardbehandling med enkeltstof-kemoterapi (gemcitabin eller vinorelbin) hos patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk ikke-småcellet lungekræft (NSCLC), som blev vurderet af den behandlende læge til ikke at være egnede til platinbaseret kemoterapi.

453 patienter blev randomiseret i forholdet 2:1 til behandling med enten:

- Atezolizumab: 1200 mg intravenøst hver 3. uge på dag 1 i hver cyklus (n = 302)
- Enkeltstof-kemoterapi (vinorelbin [oral eller IV] eller gemcitabin [IV]) doseret i henhold til lokale retningslinjer hver 3. eller 4. uge (n = 151):
 - Vinorelbin (n = 84):
 - Oralt (kapsler): 60-80 mg/m² på dag 1 og 8 hver 3. uge eller på dag 1, 8 og 15 hver 4. uge eller ugentlig administration (60 mg/m² én gang ugentligt i de første 3 uger, hvorefter dosis øges til 80 mg/m² én gang ugentligt.
 - Intravenøs (i.v.): 25–30 mg/m² én gang ugentligt som monoterapi.
 - Gemcitabin (n = 63):
 - Intravenøs (i.v.): 1.000-1.250 mg/m² på dag 1 og 8 hver 3. uge eller dag 1, 8 og 14 hver 4. uge.

Randomiseringen blev stratificeret efter histologisk subtype (planocellulært vs. ikke-planocellulært karcinom), hjernemetastaser (ja vs. nej) og PD-L1-ekspressionsniveau i henhold til SP142 immunhistokemisk analyse.

Studiets primære endepunkt er OS i intention-to-treat (ITT)-populationen. Sekundære endepunkter omfatter følgende:

- OS-rater ved 6, 12, 18 og 24 måneder
- Progressionsfri overlevelse (PFS), vurderet af investigator (RECIST v. 1.1)
- Objektiv responsrate (ORR), vurderet af investigator (RECIST v. 1.1)
- Responsvarighed (DoR), vurderet af investigator (RECIST v. 1.1)
- OS og PFS hos patienter med PD-L1-positiv tumor, defineret ved SP263 IHC-assay
- Patientrapporterede outcomes (PROs) for symptomer, funktionsevne og livskvalitet (HRQoL), målt med EORTC QLQ-C30 og QLQ-LC13
- Sikkerhed og tolerabilitet, vurderet i den sikkerhedsevaluerbare population (CTCAE v4.03).

Studiets eksplorative endepunkter omfatter følgende:

- ORR, PFS og DoR vurderet efter modificeret RECIST (imRC)
- Disease control rate (DCR) vurderet af investigator (RECIST v. 1.1)
- Sammenhæng mellem effektmål og PD-L1-udtryk i tumorvæv
- Sammenhæng mellem effektmål og biomarkører i tumorvæv og plasma



- Sammenhæng mellem effektmål og immunmarkører i perifere mononukleære blodceller (PBMCs)
- Generering af nytteværdier til sundhedsøkonomiske modeller via EQ-5D-5L.

2.3.1 Baselinekarakteristika i IPSOS-studiet

Tabel 4. Baselinekarakteristika i IPSOS-studiet

	Atezolizumab (n = 302)	Kemoterapi (n = 151)
Alder, median (min-max)	75,0 (69,0-81,0)	75,0 (68,0-80,0)
Aldersgrupper, n (%)		
≥ 80 år	97 (32 %)	43 (28 %)
70-79 år	125 (41 %)	65 (43 %)
<70 år	80 (26 %)	43 (28 %)
Køn, n (%)		
Mand	220 (73 %)	108 (72 %)
Kvinde	82 (27 %)	43 (28 %)
Etnicitet		
Kaukasisk	203 (67 %)	95 (63 %)
Asiatisk	75 (25 %)	38 (25 %)
Andet	24 (8 %)	18 (12 %)
ECOG Performance Status, n (%)		
0 eller 1	56 (19 %)	19 (13 %)
2	228 (75 %)	116 (77 %)
3	18 (6 %)	16 (11 %)
Rygning, n (%)		
Tidligere	209 (69 %)	103 (68 %)
Nuværende	58 (19 %)	28 (19 %)
Aldrig	35 (12 %)	20 (13 %)
Histologi, n (%)		
Ikke-planocellulær	173 (57 %)	87 (58 %)



	Atezolizumab (n = 302)	Kemoterapi (n = 151)
Planocellulær	129 (43 %)	64 (42 %)
Sygdomsstadier, n (%)		
IIIB	41 (14 %)	21 (14 %)
IV	261 (86 %)	130 (86 %)
Hjernemetastaser, n (%)		
Ja	27 (9 %)	13 (9 %)
Nej	273 (90 %)	137 (91 %)
Levermetastaser, n (%)		
Ja	44 (15 %)	26 (17 %)
Nej	258 (85 %)	125 (83 %)
Antal metastatiske lokalisationer, n (%)		
<3	124 (41 %)	73 (48 %)
≥3	141 (47 %)	59 (39 %)
Mangler	37 (12 %)	19 (13 %)
EGFR-mutationsstatus, n (%)		
Andre mutationer end Leu858Arg eller exon 19-deletioner	1 (<1 %)	1 (1 %)
Ingen mutation	269 (89 %)	131 (87 %)
Ikke udført	32 (11 %)	19 (13 %)
ALK-rearrangement, n (%)		
Nej	266 (88 %)	130 (86 %)
Ikke vurderbar	3 (1 %)	1 (1 %)
Ikke udført	33 (11 %)	20 (13 %)
PD-L1-udtryksniveau målt ved SP142 immunhistokemisk test, n (%)		
TC0 og IC0	157 (52 %)	79 (52 %)
TC1/2/3 eller IC1/2/3	130 (43 %)	66 (44 %)



	Atezolizumab (n = 302)	Kemoterapi (n = 151)
TC2/3 eller IC2/3	54 (18 %)	40 (26 %)
TC3 eller IC3	18 (6 %)	10 (7 %)
Ukendt*	15 (5 %)	6 (4 %)
PD-L1-udtryksniveau målt ved SP263 immunhistokemisk test, n (%)		
TC < 1 %	151 (50 %)	61 (40 %)
TC ≥ 1 %	127 (42 %)	78 (52 %)
TC 1–49 %	77 (25 %)	53 (35 %)
TC ≥ 50 %	50 (17 %)	25 (17 %)
Ukendt*	24 (8 %)	12 (8 %)
Løbende medicinske tilstande pr. patient, median (min-max)	6,0 (3,0–9,0)	5,0 (3,0–8,0)
Patienter med ≥ 1 løbende medicinsk tilstand, n (%)	293 (97 %)	146 (97 %)
Luftvejs-, thorax- og mediastinale lidelser	198 (66 %)	96 (64 %)
Karsygdomme	179 (59 %)	84 (56 %)
Stofskifte- og ernæringsforstyrrelser	155 (51 %)	86 (57 %)
Hjertesygdomme	106 (35 %)	51 (34 %)
Muskel- og bindevævslidelser	100 (33 %)	54 (36 %)
Generelle lidelser og reaktioner på administrationssted	96 (32 %)	54 (36 %)
Gastrointestinale lidelser	97 (32 %)	30 (20 %)
Nervesystemlidelser	60 (20 %)	25 (17 %)
Nyre- og urinvejslidelser	49 (16 %)	20 (13 %)
Psykiatriske lidelser	47 (16 %)	21 (14 %)
Blod- og lymfesystemlidelser	38 (13 %)	29 (19 %)
Lidelser i reproduktionssystem og bryst	47 (16 %)	17 (11 %)
Undersøgelser (abnorme fund)	35 (12 %)	22 (15 %)
Endokrine lidelser	32 (11 %)	13 (9 %)



	Atezolizumab (n = 302)	Kemoterapi (n = 151)
Hepatobiliære lidelser	27 (9 %)	9 (6 %)
Godartede, ondartede og uspecifiserede neoplasmer**	25 (8 %)	11 (7 %)
Infektioner og infestationer	23 (8 %)	8 (5 %)
Hud- og underhudslidelser	24 (8 %)	6 (4 %)
Øjenlidelser	20 (7 %)	8 (5 %)
Øre- og labyrintlidelser	20 (7 %)	7 (5 %)
Immunsystemlidelser	11 (4 %)	5 (3 %)
Sociale forhold	11 (4 %)	3 (2 %)
Skader, forgiftninger og komplikationer ved procedurer	10 (3 %)	3 (2 %)
Medfødte, familiære og genetiske lidelser	4 (1 %)	4 (3 %)
Kirurgiske og medicinske procedurer	2 (1 %)	0

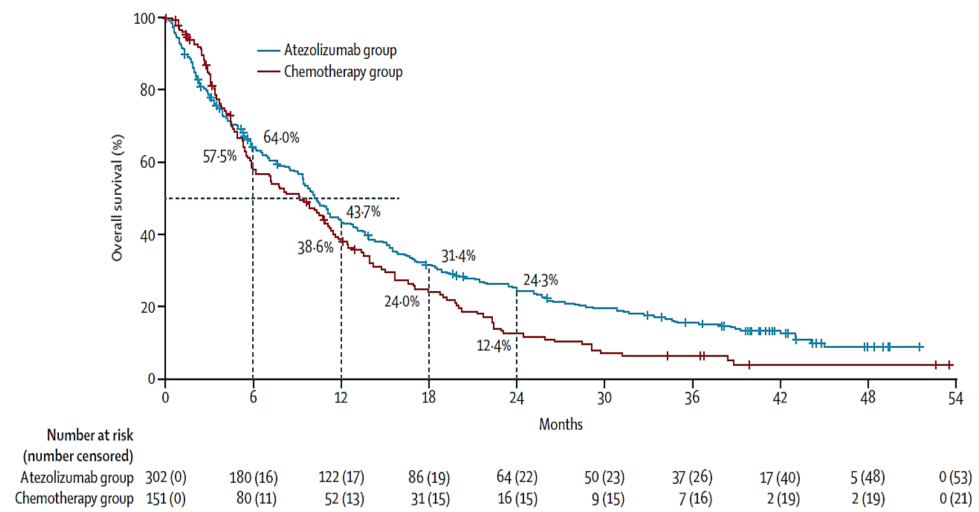
Forkortelser: : ECOG PS - Eastern Cooperative Oncology Group performance status score; PD-L1 - Programmed death-ligand 1.

*PD-L1 immunhistokemisk status kan ikke vurderes.

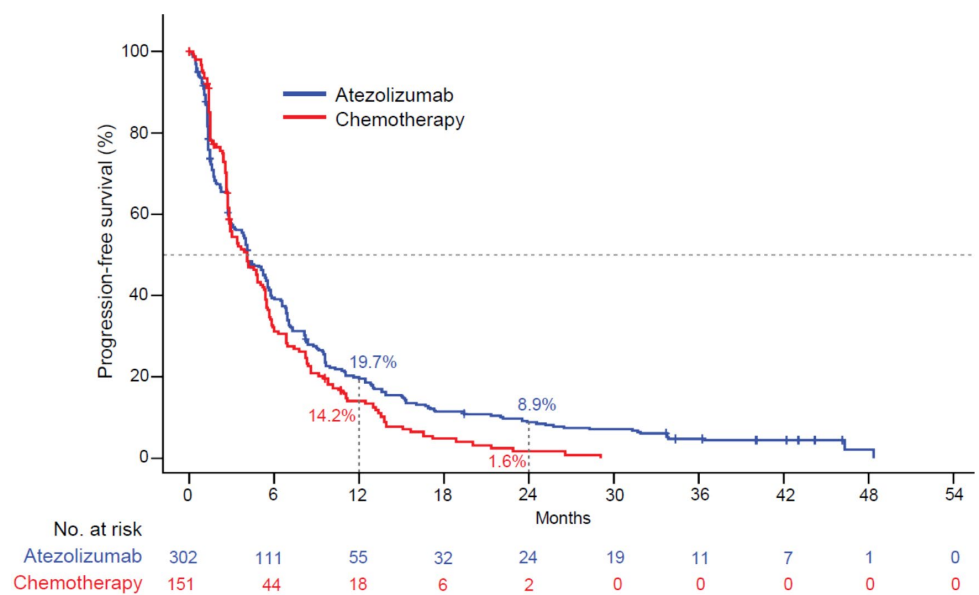
** Inkluderer cyster og polypper.



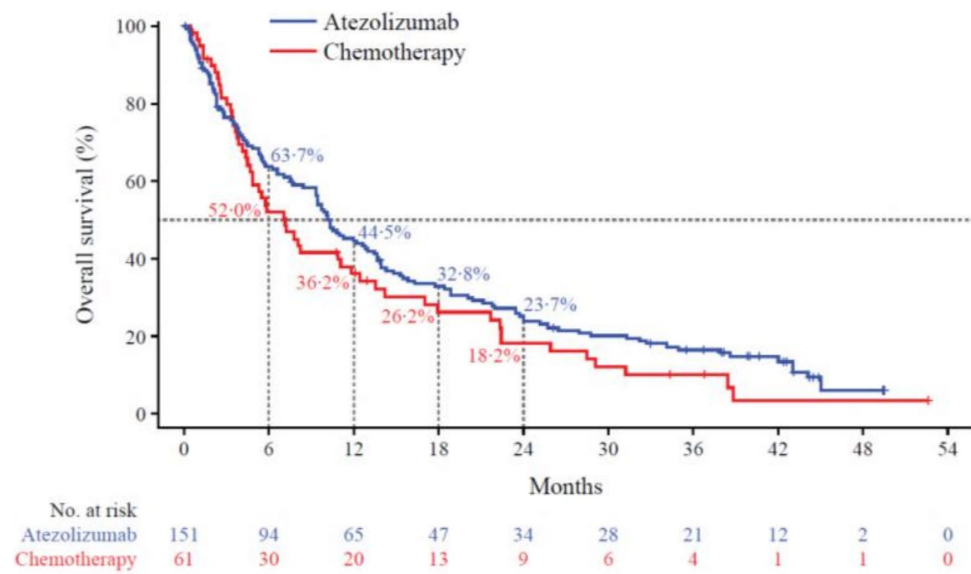
2.3.2 Kaplan Meier-kurver fra IPSOS-studiet



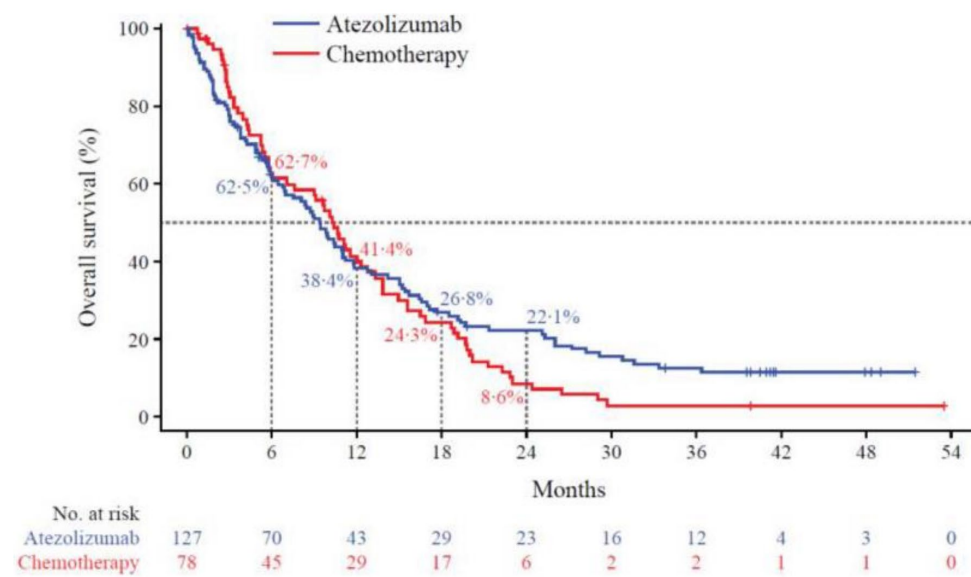
Figur 1. KM-kurver for OS hos ITT-populationen fra IPSOS-studiet



Figur 2. KM-kurver for PFS hos ITT-populationen fra IPSOS-studiet



Figur 3. KM-kurver for OS hos patienter, som er PD-L1-negativ (TC < 1%), fra IPSOS-studiet



Figur 4. KM-kurver for OS hos patienter, som er PD-L1-positiv (TC ≥ 1%), fra IPSOS-studiet



2.3.3 Oversigt over effekt af atezolizumab baseret på forskellige subgrupper fra IPSOS-studiet

Tabel 5. Oversigt over effekt af atezolizumab baseret på forskellige subgrupper fra IPSOS-studiet [5]

	Atezolizumab	Kemoterapi	
PD-L1-ekspression (SP263)			
PD-L1-negativ (TC <1 %)	n = 151	n = 61	HR (95 % CI)
OS hændelser, n (%)	129 (85,4)	52 (85,2)	
OS median, mdr. (95 % CI)	10,3 (9,3; 13,0)	7,1 (4,8; 11,9)	0,81 (0,58; 1,11)
1 års OS-rate	44,5 %	36,2 %	
PFS	-	-	0,90 (0,66; 1,24)
PD-L1-positiv (TC ≥1 %)	n = 127	n = 78	HR (95 % CI)
OS hændelser, n (%)	102 (80,3)	69 (88,5)	
OS median, mdr. (95 % CI)	9,4 (7,0; 11,3)	10,3 (7,1; 12,3)	0,84 (0,62; 1,15)
1 års OS-rate	38,4 %	41,4 %	
PFS	-	-	0,83 (0,62; 1,12)
PD-L1-lav (TC: 1-49 %)	n = 77	n = 53	HR (95 % CI)
OS	-	-	0,84 (0,57; 1,22)
PFS	-	-	1,01 (0,69; 1,45)
PD-L1-høj (TC: ≥50 %)	n = 50	n = 25	HR (95 % CI)
OS	-	-	0,87 (0,50; 1,52)
PFS	-	-	0,64 (0,38; 1,08)
PD-L1-ukendt	n = 24	n = 12	HR (95 % CI)
OS	-	-	0,49 (0,21; 1,14)
ECOG Performance Status			
ECOG PS 0-1	n = 56	n = 19	HR (95 % CI)
OS	-	-	0,64 (0,36; 1,13)



	Atezolizumab	Kemoterapi	
ECOG PS 2	n = 228	n = 116	HR (95 % CI)
OS	-	-	0,86 (0,67; 1,10)
ECOG PS 3	n = 18	n = 16	HR (95 % CI)
OS	-	-	0,74 (0,35; 1,57)
Histologi			
Ikke-planocellulær	n = 173	n = 87	HR (95 % CI)
OS	-	-	0,77 (0,58; 1,03)
Planocellulær	n = 129	n = 64	HR (95 % CI)
OS	-	-	0,80 (0,58; 1,12)



2.3.4 Efterfølgende behandling af patienter i IPSOS-studiet

Tabel 6. Efterfølgende behandling af patienter i IPSOS-studiet

	Atezolizumab (n = 302)	Kemoterapi (n = 151)
Antal patienter med efterfølgende anti-cancerbehandling, n (%)	61 (20)	45 (30)
Samlet antal lægemidler i alt	95	62
Kemoterapi	48 (16)	16 (11)
Carboplatin	16 (5)	7 (5)
Pemetrexed	15 (5)	4 (3)
Gemcitabine	16 (5)	2 (1)
Docetaxel	5 (2)	3 (2)
Vinorelbine	7 (2)	1 (1)
Paclitaxel	5 (2)	2 (1)
Vinorelbine tartrate	4 (1)	3 (2)
Cisplatin	3 (1)	0 (0)
Etoposide	2 (1)	0 (0)
Pemetrexed disodium	1 (< 1)	1 (1)
Gemcitabine hydrochloride	1 (< 1)	0
Lobaplatin	0	1 (1)
Immunterapi	4 (1)	28 (19)
Nivolumab	1 (< 1)	13 (9)
Atezolizumab	1 (< 1)	9 (6)
Pembrolizumab	0 (0)	5 (3)
TQ B2450	1 (< 1)	1 (1)
Camrelizumab	1 (< 1)	0
Tyrosinkinasehæmmere	10 (3)	5 (3)
Catequentinib	3 (1)	1 (1)



	Atezolizumab (n = 302)	Kemoterapi (n = 151)
Erlotinib	2 (1)	1 (1)
Afatinib	2 (1)	0 (0)
Catequentinib hydrochloride	1 (< 1)	1 (1)
Crizotinib	1 (< 1)	0 (0)
Dabrafenib	0 (0)	1 (1)
Erlotinib hydrochloride	0 (0)	1 (1)
Gefitinib	1 (< 1)	0 (0)
Trametinib	0 (0)	1 (1)
Andet	3 (1)	1 (1)
Uspecificeret urtemedicin og traditionel medicin	1 (< 1)	1 (1)
Alle andre terapeutiske produkter	1 (< 1)	0 (0)
Phentolaminmesilat	1 (< 1)	0 (0)
Patienter i live efter 1 år	n = 122	n = 52
Immunterapi	4 (3)	21 (40)
Patienter i live efter 1 år	n = 64	n = 16
Antal patienter i live efter 2 år med efterfølgende anti-cancerbehandling	15 (23)	13 (81)
Immunterapi	3 (5)	9 (56)

Medicinrådets sekretariat

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

+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk