

Medicinrådets anbefaling
vedr. atezolizumab i
kombination med
carboplatin og etoposid til
behandling af småcellet
lungekræft i udvidet
sygdomsstadie (ES-SCLC)

Anbefaling



Dokumentoplysninger

Godkendt 25. september 2024

Ikrafttrædelsesdato 25. september 2024

Dokumentnummer 198614

Versionsnummer 2.0

Sagsoplysninger

Lægemiddel Atezolizumab (Tecentriq)

Indikation Tecentriq er i kombination med carboplatin og etoposid indiceret til førstelinjebehandling af voksne patienter med småcellet lungekræft i udvidet sygdomsstadie (ES-SCLC)

Lægemiddelfirma Roche

ATC-kode L01FF05, L01XA02 og L01CB01

Sagsbehandling

Anmodning modtaget fra ansøger 19. februar 2024

Fyldestgørende ansøgning modtaget (dag 0) 4. juli 2024

Medicinerådet har anmodet ansøger om supplerende information 4. juli 2024

Supplerende information fra ansøger modtaget 5. juli 2024

Udkast til rapport sendt til Amgros og virksomheden 16. august 2024

Rådets anbefaling 25. september 2024

Sagsbehandlingstid (opgjort i arbejdsdage) 11 uger og 4 dage (59 arbejdsdage)

Fagudvalg Fagudvalget vedrørende lungekræft



Anbefaling

Medicinerådet **anbefaler** atezolizumab i kombination med kemoterapi til behandling af patienter med småcellet lungekræft i udvidet sygdomsstadie. Anbefalingen gælder patienter i god almentilstand (performancestatus 0 eller 1).

Medicinerådet vurderer, at tillæg af atezolizumab til nuværende standardbehandling (carboplatin og etoposid) kan forlænge patienternes liv, og at en mindre andel af patienterne kan forventes at overleve længe efter behandlingen. Atezolizumab kan dog give immunrelaterede bivirkninger, der kan være livstruende og langvarige.

Behandling med atezolizumab i kombination med kemoterapi er dyrere end platinbaseret kemoterapi. Medicinerådet vurderer dog, at omkostningerne er rimelige i forhold til den forventede effekt.

Medicinerådet anbefaler, at atezolizumab gives i maksimalt 2 år fra første dosis.

Medicinerådet anbefaler regionerne at benytte den PD-(L)1-hæmmer til behandling af småcellet lungekræft, der samlet set er forbundet med de laveste omkostninger.

©Medicinerådet, 2024
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinerådet, 26. september 2024



Opsummering

Om Medicinrådets vurdering

Lægemiddelvirksomheden Roche har anmodet Medicinrådet om revurdering af anbefalingen af atezolizumab i kombination med carboplatin og etoposid (fremadrettet kaldt atezolizumab + kemoterapi) til patienter med småcellet lungekræft i udvidet sygdomsstadie (ES-SCLC). Revurderingen sker på baggrund af en ny pris samt nye data.

Anbefalingen fra den 17. juni 2020, hvor Medicinrådet valgte ikke at anbefale behandlingen kan ses [her](#).

Revurderingen omfatter effekt og sikkerhed og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af Roche. Vurderingen er foretaget som en 14-ugers proces, hvilket betyder, at der ikke indgår en sundhedsøkonomisk analyse.

Småcellet lungekræft

Der findes to overordnede typer lungekræft: småcellet lungekræft (SCLC) og ikke-småcellet lungekræft (NSCLC). 608 patienter (12,0 % af alle tilfælde af lungekræft) blev diagnosticeret med SCLC i Danmark i 2022 [1]. SCLC er en aggressiv *high-grade* neuroendokrin tumor karakteriseret ved hurtig progression og høj sandsynlighed for tidlig metastatisk sygdom. Ved behandling inddeles SCLC i begrænset sygdomsstadie (*limited-stage* SCLC (LS-SCLC)) og i udvidet sygdomsstadie (*extended-stage* SCLC (ES-SCLC)). Omkring 2/3 af patienter med SCLC diagnosticeres med ES-SCLC [2].

Patienter med ES-SCLC har en dårlig prognose og betragtes som uhelbredelige. 50-85 % af patienter med ES-SCLC opnår respons ved behandling med platinholdig kemoterapi [3], men median overlevelse er kun ca. 9-10 måneder. Det antages, at omkring 100 patienter med ES-SCLC årligt vil være kandidater til behandling med atezolizumab + kemoterapi.

Atezolizumab i kombination med kemoterapi

Atezolizumab i kombination med kemoterapi er godkendt af Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) som 1. linjebehandling af patienter med ES-SCLC. Atezolizumab (Tecentriq) er en checkpoint-hæmmer, der blokerer interaktionen mellem receptorerne *Programmed Death Ligand-1* (PD-L1) og *Programmed Death-1* (PD-1), hvilket kan reaktivere immunforsvaret, så det igen kan angribe tumorcellerne.

Nuværende behandling i Danmark

Målet med behandling af patienter med ES-SCLC er levetidsforlængelse og symptomlindring. I dansk klinisk praksis består medicinsk standardbehandling af kemoterapi i form af carboplatin og etoposid (4-6 serier, de fleste patienter modtager 4 serier). Patienterne oplever ofte et hurtigt respons på kemoterapi, med reduktion af tumorstørrelse og lindring af symptomerne.

Behandling med carboplatin foretrækkes over cisplatin grundet kortere behandlingsvarighed og mindre non-hæmatologisk toksicitet [2]. De to



kemoterapiregimer er lige effektive til behandling af ES-SCLC jf. en metaanalyse fra 2012 [4].

Effekt og sikkerhed

Medicinerådets revurdering af atezolizumab + kemoterapi er baseret på IMpower133-studiet, som er et dobbeltblindet, fase 1-3 studie, der undersøger effekt og sikkerhed af atezolizumab + kemoterapi sammenlignet med placebo + kemoterapi til behandling af patienter med ES-SCLC [5,6]. Revurderingen baserer sig på nye data fra studiet efter median opfølgningstid på 22,9 mdr. [5].

IMpower133-studiet viste, at ES-SCLC-patienter i behandling med atezolizumab + kemoterapi levede længere sammenlignet med placebo + kemoterapi. Forskellen på OS og PFS var lille, men statistisk signifikant. Den absolutte forskel i 2-års OS-rate lå på 6 %-point.

Tabel A. Oversigt over effektestimater fra IMpower133

Effektmål	Atezolizumab + kemoterapi	Placebo + kemoterapi	Resultat
OS			
Median, mdr. (95 % CI)	12,3 (10,8; 15,8)	10,3 (9,3; 11,3)	2,0 mdr.
2-års rate, % (95 % CI)	22 % (16; 28)	16 % (11; 21)	6 %-point
HR (95 % CI)	0,76 (0,60; 0,95)		
PFS			
Median, mdr. (95 % CI)	5,2 (4,4; 5,6)	4,3 (4,2; 4,5)	0,9 mdr.
1-års rate, %	12,6 (7,9; 17,4)	5,4 (2,1; 8,6)	7,2 %-point
HR (95 % CI)	0,77 (0,63; 0,95)		

Patienternes livskvalitet blev ikke påvirket af tillæg af atezolizumab til kemoterapi. I studiet var behandling med atezolizumab + kemoterapi forbundet med flere uønskede hændelser \geq grad 3 (69,7 % i atezolizumab + kemoterapiarmen vs. 68,9 % i placebo + kemoterapiarmen) og alvorlige uønskede hændelser (38,9 % i atezolizumab + kemoterapiarmen vs. 35,2 % i placebo + kemoterapiarmen) end placebo + kemoterapi. Forskellene var dog små. Begge behandlinger giver primært uønskede hændelser, der påvirker knoglemarven samt mave-tarm-kanalen. Den største forskel i sikkerhed mellem de to arme var i andel patienter, der oplevede immunrelaterede uønskede hændelser (41,4 % i atezolizumab + kemoterapiarmen vs. 24,5 % i placebo + kemoterapiarmen). De fleste af disse hændelser var dog grad 1 eller 2 (8,1 % af grad 3-4 i atezolizumab + kemoterapiarmen vs. 2,6 % i placebo + kemoterapiarmen).

OS- og PFS-data fra IMpower133-studiet var relativt modent, og studiepopulationen er overordnet repræsentativ for en forventet dansk patientpopulation i performancestatus 0-1. Studiet indikerer, at der ved behandling med atezolizumab + kemoterapi er en lille andel af patienterne, der bliver langtidsoverlevende.



Indholdsfortegnelse

1.	Baggrund	9
1.1	Om vurderingen	9
1.2	Småcellet lungekræft (SCLC)	9
1.3	Atezolizumab i kombination med kemoterapi.....	10
1.4	Nuværende behandling	11
2.	Effekt og sikkerhed	11
2.1	Litteratursøgning.....	11
2.2	Population, intervention, komparator og effektmål.....	12
2.2.1	Population.....	12
2.2.2	Intervention	14
2.2.3	Komparator	14
2.2.4	Effektmål	14
2.3	Sammenligning af effekt	15
2.3.1	Analysemetode for sammenligning af effekt.....	15
2.3.2	Oversigt over effektestimater	15
2.3.3	Samlet overlevelse (OS)	16
2.3.4	Progressionsfri overlevelse (PFS)	17
2.3.5	Helbredsrelateret livskvalitet (HRQoL)	18
2.3.5.1	EORTC-QLQ-C30.....	18
2.4	Sammenligning af sikkerhed	19
2.5	Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed	20
3.	Øvrige overvejelser	21
4.	Referencer	22
5.	Sammensætning af fagudvalg	24
6.	Versionslog	25
7.	Bilag 1	26
7.1	IMpower 133 – studiedesign	26
7.2	CASPIAN – studiedesign	27
7.3	OS-data fra IMbrella A [6]	28
7.4	HRQoL-data fra IMpower133.....	28
8.	Bilag 2	30
8.1	Sammenligning af IMpower133 og CASPIAN studiedesigns og baselinekarakteristika	30
8.1.1	Sammenligning af studiedesigns.....	30
8.1.2	Sammenligning af baselinekarakteristika	31



8.2	Naiv sammenligning af effekt og sikkerhed fra CASPIAN og IMpower133	33
8.3	Resultatet fra en indirekte sammenligning mellem atezolizumab + kemoterapi og durvalumab + kemoterapi	35



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 24.



Begreber og forkortelser

CTCAE:	<i>Common Terminology Criteria Adverse Events</i>
ECOG:	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EMA:	<i>Det Europæiske Lægemiddelagentur (European Medicines Agency)</i>
EORTC-QLQ-C30:	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core 30 Questionnaire</i>
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
EQ-5D-5L:	<i>European Quality of Life 5-Dimensions 5-Level</i>
ES-SCLC:	<i>extended-stage SCLC</i>
HRQoL:	<i>Helbredsrelateret livskvalitet (Health-Related Quality of Life)</i>
IASCL:	<i>International Association for the Study of Lung Cancer</i>
HR:	<i>Hazard ratio</i>
ITT:	<i>Intention to treat</i>
PD-1:	<i>Programmed cell death protein 1</i>
PD-L1:	<i>Programmed death-ligand 1</i>
PFS:	<i>Progressionsfri overlevelse (Progression-Free Survival)</i>
ORR:	<i>Objektiv responsrate</i>
OS:	<i>Samlet overlevelse (Overall Survival)</i>
PICO:	<i>Population, intervention, komparator og effektmål (Population, Intervention, Comparator and Outcome)</i>
RECIST:	<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumours version</i>
RR:	<i>Relativ risiko</i>
SCLC:	<i>småcellet lungekræft (Small-Cell Lung Cancer)</i>
TNM:	<i>Tumor, Node, Metastasis</i>
VALG:	<i>Veterans Administration Lung Group</i>



1. Baggrund

1.1 Om vurderingen

Lægemiddelvirksomheden Roche har anmodet Medicinrådet om revurdering af anbefalingen af atezolizumab i kombination med carboplatin og etoposid (fremadrettet kaldt atezolizumab + kemoterapi) til patienter med småcellet lungekræft i udvidet sygdomsstadie (ES-SCLC). Revurderingen sker på baggrund af en ny pris samt nye data.

Anbefalingen fra den 17. juni 2020, hvor Medicinrådet valgte ikke at anbefale behandlingen kan ses [her](#).

Medicinrådet har igangsat revurderingen samtidigt med vurderingen af durvalumab + kemoterapi til samme indikation, se [her](#). Medicinrådet vil forholde sig til, om de to behandlinger er ligeværdige, hvad angår effekt og sikkerhed, og dermed kan klinisk ligestilles. Vurderingen af durvalumab + kemoterapi foretages som en 18-ugers proces, hvilket indebærer, at behandlingens omkostningseffektivitet vil blive vurderet. Forudsat at de to behandlinger kan ligestilles, vurderer Medicinrådet, at antagelserne for vurdering af behandlingernes omkostningseffektivitet også vil være de samme (fraset lægemiddelomkostninger).

Roche fik markedsføringstilladelse til indikationen i Europa den 3. september 2019.

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 Småcellet lungekræft (SCLC)

Ca. 5.000 patienter diagnosticeres årligt med lungekræft i Danmark [1,7], og dermed er lungekræft en af de hyppigst forekommende kræftsygdomme i Danmark. Der findes to overordnede typer lungekræft: småcellet lungekræft (SCLC) og ikke-småcellet lungekræft (NSCLC). 608 patienter (12,0 % af alle lungekræftpatienter) blev diagnosticeret med SCLC i Danmark i 2022 [1]. SCLC er en aggressiv *high-grade* neuroendokrin tumor karakteriseret ved hurtig progression og høj sandsynlighed for tidlig metastatisk sygdom.

Patienterne har ofte svære luftvejssymptomer, såsom hoste og åndenød, samt brystmerter. Symptomerne skyldes, at patienterne ofte har en stor tumorbyrde, og da småcellede tumorer generelt er centralt placerede, vokser de ind i og komprimerer centrale strukturer i mediastinum. Flere studier har vist, at patienternes helbredsrelaterede livskvalitet er lavere end hos den generelle befolkning [8–11].



SCLC er inddelt i stadier afhængigt af udbredelsesgrad, jf. *International Association for the Study of Lung Cancer (IASCL) Tumor, Node, Metastasis (TNM)*-klassifikation for lungekræft, version 8. Ved behandling bliver SCLC-patienter inddelt ifølge *Veterans Administration Lung Group (VALG)* klassifikationssystemet i SCLC i begrænset sygdomsstadie (*limited-stage SCLC (LS-SCLC)*) og SCLC i udvidet sygdomsstadie (*extended-stage SCLC (ES-SCLC)*). Diagnosen begrænset sygdomsstadie benyttes, hvis sygdommen er lokaliseret til et område, der kan indeholdes i et strålefelt. Er sygdommen udbredt, benyttes diagnosen udvidet sygdomsstadie. Omkring 2/3 af patienter med SCLC diagnosticeres med ES-SCLC [2], og 10-18 % har hjernemetastaser ved diagnose [12].

Patienter med ES-SCLC har en dårlig prognose og betragtes som uhelbredelige. 50-85 % af patienter med ES-SCLC opnår respons ved behandling med platinholdig kemoterapi [3], men median overlevelse er kun ca. 9-10 måneder. En metaanalyse fra 2012 viste således, at medianoverlevelsen var 9,6 måneder for patienter behandlet med cisplatin og 9,4 måneder for patienter behandlet med carboplatin, og ca. 35 % af patienterne er i live efter 12 måneder [4]. Et dansk registerstudie med 6.353 patienter diagnosticeret med SCLC mellem 2006-2015 viste, at 68,2 % af patienterne havde ES-SCLC. Mange patienter døde før de afsluttede deres behandling, 31,1 % af patienterne døde indenfor 60 dage efter diagnose, median overlevelsen lå på 6,2 mdr., og 5-års overlevelsen lå på 2 % [13].

Ansøger antager, at ud af de 600 patienter, der diagnosticeres med SCLC i Danmark hvert år modtager omkring 500 behandling. 2/3 dele af patienterne har ES-SCLC (ca. 335 patienter), og det antages, at omkring 100 patienter med ES-SCLC årligt vil være kandidater til behandling med atezolizumab + kemoterapi, da mange patienter vil være for dårlige til at modtage behandlingen.

1.3 Atezolizumab i kombination med kemoterapi

Atezolizumab (Tecentriq) er en checkpoint-hæmmer, der blokerer interaktionen mellem receptorerne PD-L1 og PD-1, hvilket kan reaktivere immunforsvaret, så det igen kan angribe tumorcellerne. Den 3. september 2019 blev atezolizumab i kombination med kemoterapi godkendt af EMA til patienter med ES-SCLC med følgende indikation:

Atezolizumab er i kombination med carboplatin og etoposid indiceret til førstelinjebehandling af voksne patienter med småcellet lungekræft i udvidet sygdomsstadie (ES-SCLC)

Administration af atezolizumab er intravenøs (i.v.) og gives indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. Den godkendte dosering er:

- 1.200 mg atezolizumab hver 3. uge, 4 serier i alt, i kombination med:
 - Etoposid, 100 mg/m² i.v. på dag 1, 2 og 3
 - Carboplatin AUC5 i.v.
- Efterfulgt af vedligeholdelsesbehandling med 1.200 mg atezolizumab hver 3. uge.

Atezolizumab som subkutan formulering med 1.875 mg hver 3. uge er også anbefalet af Medicinrådet [14].



Udover ES-SCLC er atezolizumab også godkendt af EMA til en lang række indikationer indenfor kræft – der henvises til det gældende produktresumé hos [EMA](#).

1.4 Nuværende behandling

Målet med behandling af patienter med ES-SCLC er levetidsforlængelse og symptomlindring. I dansk klinisk praksis består medicinsk standardbehandling af kemoterapi i form af carboplatin og etoposid (4-6 serier, de fleste patienter modtager 4 serier). Alternativt kan etoposid monoterapi gives [2]. Patienterne oplever ofte et hurtigt respons på kemoterapi, med reduktion af tumorstørrelse og lindring af symptomerne.

Behandling med carboplatin foretrækkes over cisplatin grundet kortere behandlingsvarighed og mindre non-hæmatologisk toksicitet [2]. De to kemoterapiregimer er lige effektive til behandling af ES-SCLC jf. en metaanalyse fra 2012 [4].

Yngre patienter i god almen tilstand, som responderer på behandling med carboplatin og etoposid, kan modtage profylaktisk helhjernebestråling. Profylaktisk helhjernebestråling mindsker risikoen for at udvikle hjernemetastaser [15].

Ligeledes kan patienter i god almen tilstand, med restsygdom i brystkassen efter behandling med carboplatin og etoposid, modtage konsoliderende strålebehandling af brystkassen [16].

2. Effekt og sikkerhed

2.1 Litteratursøgning

Ansøger har ikke foretaget en systematisk søgning, da der findes et klinisk studie, IMpower133, der sammenligner effekt og sikkerhed af atezolizumab + kemoterapi med en komparator, der svarer til nuværende dansk standardbehandling af patienter med ES-SCLC. Datagrundlaget er derfor baseret alene på de nyeste data fra IMpower133-studiet [5,6].

Se Bilag 1 for IMpower133 studiebeskrivelse.

Ansøger har inkluderet data fra SKYSCRAPER-02 studiet, der er et RCT, som undersøger tiragolumab kombineret med atezolizumab samt kemoterapi sammenlignet med placebo kombineret med atezolizumab og kemoterapi hos patienter med ES-SCLC [17]. Resultaterne fra gruppen behandlet med placebo, atezolizumab og kemoterapi bekræfter overordnet OS-, PFS- og ORR-resultaterne for patienterne i interventionsarmen i IMpower133. Interventionen i SKYSCRAPER-02 er imidlertid ikke relevant for dansk klinisk praksis, og resultaterne fra studiet er derfor ikke inkluderet i denne vurderingsrapport.



2.2 Population, intervention, komparator og effektmål

Tabel 1. Oversigt over PICO i ansøgningen og Medicinrådets vurdering af disse

	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering
Population	Patienter med ES-SCLC i performancestatus 0-1, 1. linjebehandling	Patientpopulationen afspejler overordnet de patienter, som forventes at kandidere til behandlingen i dansk klinisk praksis.
Intervention	Atezolizumab + kemoterapi	Ved anbefaling vil dosering af atezolizumab i dansk klinisk praksis svare til dosering i IMpower133. Kemoterapi vil justeres til danske forhold, se afsnit 2.3.2. Det forventes ikke at have betydning for vurderingen.
Komparator	Placebo + kemoterapi	Komparator svarer overordnet til nuværende standardbehandling i dansk klinisk praksis, se afsnit 2.3.3
Effektmål	OS, PFS, livskvalitet og sikkerhed	De valgte effektmål vurderes at være fyldestgørende for Medicinrådets vurdering.

2.2.1 Population

Baselinekarakteristika for interventions- og komparatorarmen i IMpower133 fremgår af Tabel 2.

Tabel 2. Baselinekarakteristika fra IMpower133

	Atezolizumab + kemoterapi (N = 201)	Placebo + kemoterapi (N= 202)
Median alder, år (interval)	64 (28–90)	64 (26–88)
Køn - mænd, n (%)	129 (64,2)	132 (65,3)
Etnicitet, n (%)		
Kaukasier	163 (81,1)	159 (78,7)
Asiater	33 (16,4)	36 (17,8)
Andre	1 (0,5)	3 (1,5)
Mangler	4 (2,0)	4 (2,0)
ECOG PS, n (%)		



	Atezolizumab + kemoterapi (N = 201)	Placebo + kemoterapi (N= 202)
0	73 (36,3)	67 (33,2)
1	128 (63,7)	135 (66,8)
Rygning, n (%)		
Ikke-ryger	9 (4,5)	3 (1,5)
Tidligere ryger	118 (58,7)	124 (61,4)
Ryger	74 (36,8)	75 (37,1)
Hjernemetastaser, n (%)		
	17 (8,5)	18 (8,9)
Levermetastaser, n (%)		
	77 (38,3)	72 (35,6)
Tidligere behandling, n (%)		
Kemoterapi	8 (4,0)	12 (5,9)
Strålebehandling	25 (12,9)	28 (13,9)
Kirurgi	33 (16,4)	25 (12,4)

Medicinrådets vurdering af population

De to studiearme er sammenlignelige, og at der er en acceptabel overensstemmelse imellem studiepopulationerne og en forventet dansk patientpopulation i performancestatus 0-1. I dansk klinisk praksis kan der gives konsoliderende strålebehandling af brystkassen samtidig med kemobehandlingen. Det kan derfor ikke udelukkes, at effektestimaterne i komparator- og interventionsarmen er underestimerede i forhold til dansk klinisk praksis. Det skønnes dog ikke, at det har væsentlig betydning for vurderingen af lægemidlet, da det er et mindretal af patienterne i dansk praksis, som får konsoliderende strålebehandling af brystkassen, og det er usandsynligt, at denne forskel påvirker den relative OS-gevinst.

Der er også en højere andel af patienter i studiet, som er blevet opereret, end i dansk klinisk praksis. Da antallet af opererede patienter er ens i de to studiearme, forventes denne forskel ikke at have indflydelse på resultaterne.



2.2.2 Intervention

Den ansøgte indikation svarer til interventionsarmen i IMpower133-studiet:

- 1.200 mg atezolizumab hver 3. uge, 4 serier i alt, i kombination med:
 - Etoposid, 100 mg/m² i.v. på dag 1,2 og 3
 - Carboplatin, AUC5 i.v.
- Efterfulgt af vedligeholdelsesbehandling med 1.200 mg atezolizumab hver 3. uge.

Patienterne behandles indtil progression eller uacceptable bivirkninger.

Medicinrådets vurdering af intervention

Ved anbefaling af atezolizumab + kemoterapi vil dosering og administration af atezolizumab i dansk klinisk praksis svare til IMpower133-studiet.

Atezolizumab som subkutan formulering med 1.875 mg hver 3. uge er også anbefalet af Medicinrådet [14].

I dansk klinisk praksis vil etoposid blive givet peroralt som 200-240 mg/m² dag på dag 1-3.

2.2.3 Komparator

I den indsendte ansøgning er placebo + kemoterapiarmen i IMpower133-studiet valgt som komparator:

- Placebo hver 3. uge, 4 serier i alt, i kombination med:
 - Etoposid, 100 mg/m² i.v. på dag 1,2 og 3
 - Carboplatin AUC5 i.v.

Medicinrådets vurdering af komparator

Studiets komparatorarm svarer overordnet til nuværende dansk klinisk praksis. Dog vil etoposid blive givet peroralt som 200-240 mg/m² dag på dag 1-3 i dansk klinisk praksis.

2.2.4 Effektmål

Fra IMpower133-studiet foreligger der data på OS, PFS, ORR og helbredsrelateret livskvalitet (EQ-5D-5L) samt sikkerhed.

Medicinrådets vurdering af effektmål

Medicinrådet vurderer, at effektmålene er relevante i relation til livsforlængende onkologisk behandling, og inkluderer de mål, der indgår i ansøgningens gennemgang af effekt og sikkerhed, fraset ORR.



2.3 Sammenligning af effekt

2.3.1 Analysemetode for sammenligning af effekt

Ansøgers valg af analysemetode

Ansøger har anvendt den direkte sammenligning af atezolizumab + kemoterapi og placebo + kemoterapi i IMpower133-studiet. Følgende data indgår i vurderingen:

- OS, PFS og sikkerhed efter median opfølgningstid på 22,9 mdr. [5]
- Forskel i 2-års OS-rate efter median opfølgningstid på 26,4 mdr. [6]
- EORTC-QLQ-C30 resultater efter median opfølgningstid på 13,9 mdr. [18]

Medicinerådets vurdering af analysemetode

Medicinerådet vurderer, at den direkte sammenligning i IMpower133-studiet kan ligge til grund for revurderingen af atezolizumab + kemoterapi til patienter med ES-SCLC.

2.3.2 Oversigt over effektestimater

Tabel 3 indeholder oversigt over effektestimater og sikkerhedsdata fra IMpower133-studiet.

Tabel 3. Oversigt over effekt og sikkerhed fra IMpower133-studiet

Effektmål	Atezolizumab + kemoterapi N = 201	Placebo + kemoterapi N = 202	Forskel
OS			
Hændelser*, n (%)	159 (79,1)	169 (83,7)	
Median, mdr. (95 % CI)	12,3 (10,8; 15,8)	10,3 (9,3; 11,3)	2,0 mdr.
1,5 års rate, % (95 % CI)	34,0	21,0	13 %-point
2-års rate, % (95 % CI)	22 (16; 28)	16 (11; 21)	6 %-point
HR (95 % CI)			0,76 (0,60; 0,95)
PFS			
Hændelser, n (%)	181 (90,0)	194 (96,0)	
Median, mdr. (95 % CI)	5,2 (4,4; 5,6)	4,3 (4,2; 4,5)	0,9 mdr.
1-års rate, % (95 % CI)	12,6 (7,9; 17,4)	5,4 (2,1; 8,5)	7,2 %-point
HR (95 % CI)			0,77 (0,63; 0,95)

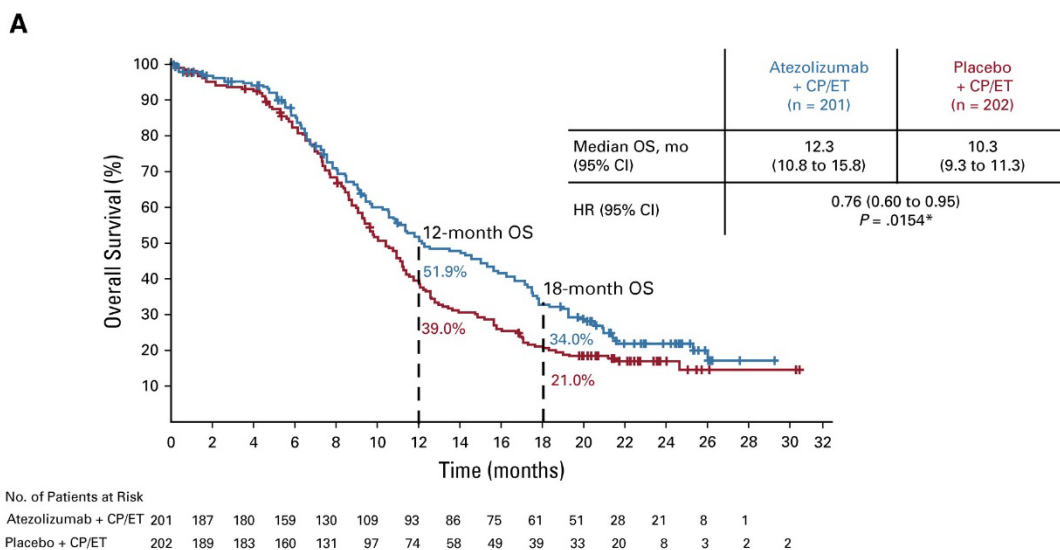


Effektmål	Atezolizumab + kemoterapi N = 201	Placebo + kemoterapi N = 202	Forskel
Sikkerhed	N = 198	N = 196	
Uønskede hændelser ≥ grad 3, n (%)	138 (69,7)	135 (68,9)	0,8 %-point
Alvorlige uønskede hændelser, n (%)	77 (38,9)	69 (35,2)	3,7 %-point
Behandlingsophør grundet uønskede hændelser, n (%)	24 (12,1)	6 (3,1)	9,0 %-point

*Opgjort i IMbrella A ekstensions-studiet [6].

2.3.3 Samlet overlevelse (OS)

OS-data fra IMpower133-studiet fremgår af Tabel 3, og Figur 1 viser KM-plot for OS efter median opfølgningstid på 22,9 mdr. [5].



Figur 1. KM-plot for OS [5]. Median opfølgningstid på 22,9 mdr.

De to kurver begyndte at adskilles ved ca. 7-8 mdr. og forblev adskilte. Den absolutte forskel i median OS lå på 2,0 mdr., den absolutte forskel i 18-mdr. rate lå på 13,0 %-point og hazardratioen var 0,76 (95 % CI: 0,60; 0,95) [5]. Der foreligger også data på 2-års OS-rate efter median opfølgningstid på 26,4 mdr., hvilket viste en absolute forskel på 6,0 %-point (22 % vs. 16 %) [6].

Patienter i atezolizumab + kemoterapiarmen i IMpower133-studiet, havde mulighed for at fortsætte i IMbrella A ekstensionsstudiet [6]. Ud af 26 patienter, der var kandidater til IMbrella A, valgte 18 patienter at deltage. Ekstensionsstudiet viste en 5-års rate på 12 %, se KM-plot i Bilag 1.

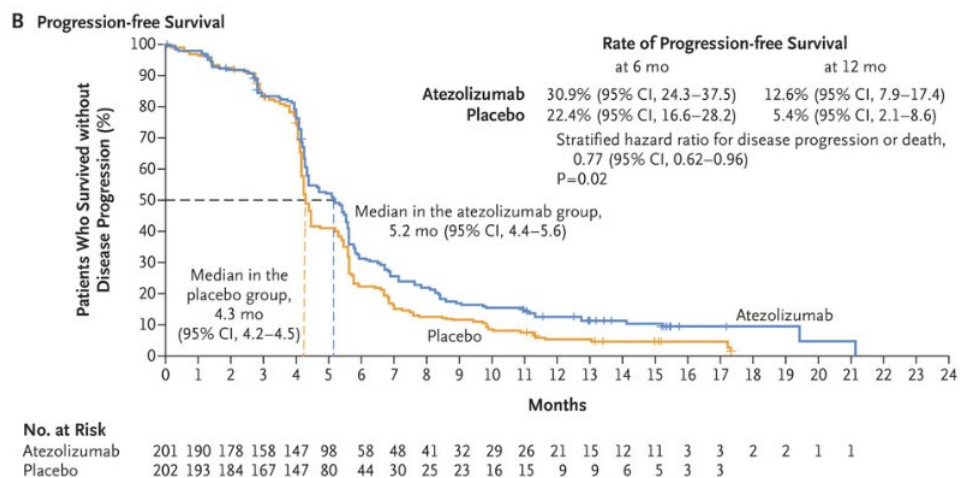


Medicinerådets vurdering af OS

IMpower133-studiet viser, at ES-SCLC-patienter lever længere ved behandling med atezolizumab + kemoterapi sammenlignet med kemoterapi alene, men at forskellen i median OS er begrænset. Datagrundlaget indikerer dog, at nogle patienter kan blive langtidsoverlevende under behandling med atezolizumab + kemoterapi, hvilket afspejles i den absolutte forskel på 6,0 %-point i 2-års overlevelse og en 5-års rate hos patienter, som fik behandling med atezolizumab på 12 % i IMbrella A ekstensionsstudiet. Registerdata viser, at 5-års OS-raten for danske patienter med ES-SCLC er 2 % [13] (ptt. diagnosticeret i 2006-2015). Der er en risiko for at 5-års overlevelsen er overestimeret i IMbrella A, hvis det primært var de patienter med størst gavn af atezolizumab som valgte at fortsætte i studiet.

2.3.4 Progressionsfri overlevelse (PFS)

Ved median opfølgningstid på 22,9 mdr. havde 181 (90 %) og 194 (96,0) af patienterne i atezolizumab- og placebogruppen haft progression. Ansøger oplyser, at der kun findes et KM-plot for PFS for ITT-populationen fra et tidligere data-cut-off efter en median opfølgning på 13,9 mdr. (se Figur 2) [19]. Resultaterne for PFS er stort set identiske ved de to forskellige opfølgningstidspunkter (konfidensintervallet var lidt smallere ved seneste opfølgning (HR: 0,77 (95 % CI: 0,63; 0,95)).



Figur 2. KM-plot for PFS [19]. Median opfølgning på 13,9 mdr.

Medicinerådets vurdering af PFS

IMpower133-studiet viser, at ES-SCLC-patienter har længere progressionsfri overlevelse under behandling med atezolizumab + kemoterapi sammenlignet med kemoterapi alene. Forskellen er dog begrænset og manifesterer først fra tidspunktet for median PFS, dvs. efter ca. 4-5 mdr. og frem.



2.3.5 Helbredsrelateret livskvalitet (HRQoL)

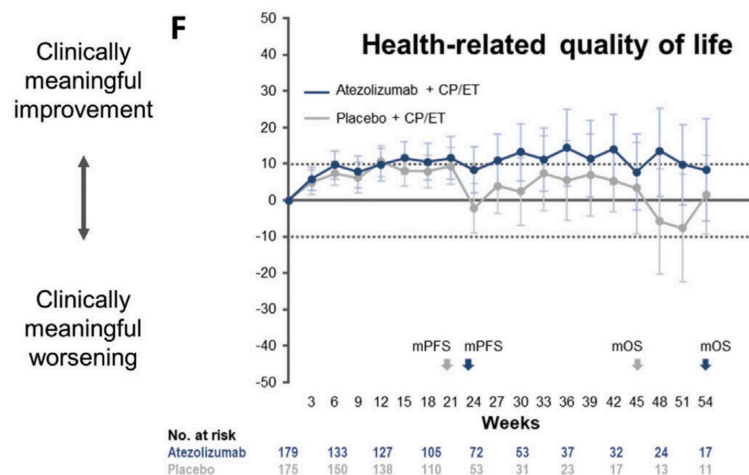
Der er indsendt data vedr. helbredsrelateret livskvalitet indsamlet med EORTC-QLQ-C30, som er designet til at måle kræftpatienters fysiske, psykiske og sociale funktioner samt livskvalitet og en række specifikke gener ofte associeret med kræft og/eller kræftbehandling. Instrumentet har flere domæner, men nedenfor præsenteres der resultater for *global health status score*. Svar omregnes til en skala fra 0 til 100, hvor 0 er lig 'meget dårlig' og 100 er lig 'særlig god'.

Data er indsamlet ved baseline samt hver 3. uge derefter indtil progression og derefter hver 3. måned. Der er desuden besvarelser ved første sygdomsprogression og ved ophør af behandling. Complianceraten (andel patienter med EORTC-QLQ-C30-besvarelse ud af andelen som forventes at besvare) var generelt høj – mellem ca. 75-90 % frem til efter uge 72, hvorefter mindre end 10 patienter var kandidater til at udfylde spørgeskemaet. Der er indsendt EORTC-QLQ-C30-data opsamlet på tidspunktet for dokumentation af første sygdomsprogression, men ikke data indsamlet efter progression.

Ansøger har indsendt deskriptive data for HRQoL og har ikke foretaget nogen statistisk analyse.

2.3.5.1 EORTC-QLQ-C30

Figur 3 nedenfor viser udviklingen i HRQoL målt med EORTC-QLQ-C30 *global health status score* i IMpower133. En tabel med ændring fra baseline ved alle opfølgningstidspunkter, hvor fra data er tilgængeligt, er vedlagt i bilag 7.4.



Figur 3. HRQoL målt med EORTC-QLQ-C30 *global health status score* i IMpower133.

Medicinerådets vurdering af EORTC QLQ-C30

På baggrund af det tilgængelige data er der ikke noget, der taler for væsentlige forskelle i HRQoL ved behandling med atezolizumab + kemoterapi sammenlignet med kemoterapi alene. De to kurver følges overordnet ad frem til ca. uge 24, hvor blot ca. en tredjedel af patienterne udfyldte spørgeskemaet, og hvor der derfor er stor usikkerhed om



estimatene. Det reducerer validiteten af resultaterne, at der ikke er inkluderet besvarelse for patienter efter progression.

2.4 Sammenligning af sikkerhed

Sikkerhedsdata fra IMpower133 er baseret på alle patienter, der fik minimum én dosisstudiemedicin og stammer fra data-cut efter median opfølgningstid på 22,9 mdr. [5].

Median behandlingsvarighed var 4,7 mdr. (interval 0-29 mdr.) i atezolizumab + kemoterapiarmen og 4,1 mdr. (interval 0-26 mdr.) i placebo + kemoterapiarmen. Patienter modtog median 7 doser (interval 1-39 doser) atezolizumab og 6 doser (interval 1-38 doser) placebo. Der var ikke forskel i median antal doser carboplatin og etoposid mellem de to arme [5].

Tabel 4. Oversigt over sikkerhedsdata fra IMpower133-studiet

	Atezolizumab + kemoterapi N = 198	Placebo + kemoterapi N = 196	Forskel, % (95 % CI)
Uønskede hændelser, n (%)	198 (100)	189 (96,4)	3,6 %-point (IR)
Alvorlige uønskede hændelser, n (%)	77 (38,9)	69 (35,2)	3,7 %-point (IR)
CTCAE grad ≥ 3 uønskede hændelser, n (%)	138 (69,7)	135 (68,9)	0,8 %-point (IR)
Immunrelaterede uønskede hændelser, n (%)	82 (41,1)	48 (24,5)	16,9 %-point (IR)
Behandlingsophør grundet uønskede hændelser, n (%) ¹	24 (12,1)	6 (3,1)	9,0 %-point (IR)

¹ Ophør af behandling med atezolizumab, carboplatin og/eller etoposid. IR = ikke rapporteret.

Flere patienter i atezolizumab + kemoterapiarmen oplevede immunrelaterede uønskede hændelser sammenlignet med placebo + kemoterapiarmen (41,1 % vs. 24,5 %) hvor hhv. 8,1 % og 2,6 % af disse var af grad 3-4, og 7,1 % og 3,6 % var alvorlige immunrelaterede uønskede hændelser [5]. Tabel 5 giver en oversigt over typer af immunrelaterede uønskede hændelser.



Tabel 5. Oversigt over immunrelaterede uønskede hændelser rapporteret hos $\geq 1,5$ % af patienterne enten i atezolizumab + kemoterapi- eller placebo + kemoterapiarmen [5].

Uønskede hændelser, n (%)	Atezolizumab + kemoterapi n = 198	Placebo + kemoterapi n = 196
Andel patienter med immunrelaterede uønskede hændelser	82 (41,1)	48 (24,5)
Hypothyroid hændelser	25 (12,6)	1 (0,5)
Hyperthyroid hændelser	11 (5,6)	5 (2,6)
Colitis	3 (1,5)	0
Udslæt	40 (20,2)	21 (10,7)
Hepatiske hændelser	15 (7,6)	9 (4,6)
Pneumonitis	5 (2,5)	5 (2,6)
Binyrebarkinsufficiens	0	3 (1,5)
Infusionsrelaterede hændelser	11 (5,6)	10 (5,1)

Medicinerådets vurdering af sikkerhed

Behandling med enten atezolizumab + kemoterapi eller kemoterapi alene påvirker især knoglemarven (fx neutropeni og anæmi) samt mave-tarm-kanalen (fx diarré og kvalme). Behandling med atezolizumab + kemoterapi var forbundet med flere uønskede hændelser \geq grad 3 og alvorlige uønskede hændelser end placebo + kemoterapi. Forskellene var dog små. Flere patienter stoppede i behandling med atezolizumab + kemoterapi end placebo + kemoterapi.

Den største forskel mellem armene lå i andel patienter, der oplevede immunrelaterede uønskede hændelser jf. Tabel 5. De fleste af disse uønskede hændelser var dog af lav grad.

Overordnet svarer bivirkningsprofilen for atezolizumab fra IMpower133-studiet til den kendte bivirkningsprofil for atezolizumab [20], uden nogen nye sikkerhedssignaler. Derudover viste IMpower133-studiet, at tillæg af atezolizumab til nuværende standardbehandling med kemoterapi ikke var forbundet med væsentligt flere grad ≥ 3 eller alvorlige uønskede hændelser. Til gengæld var behandlingen forbundet med flere immunrelaterede uønskede hændelser.

2.5 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

Datagrundlaget for vurdering af atezolizumab + kemoterapi til patienter med ES-SCLC består af ét studie, hvilket gør resultatet usikkert i forhold til behandlingseffekter undersøgt i flere studier. Der findes dog et andet studie, CASPIAN (durvalumab + kemoterapi vs. placebo + kemoterapi), der også har vist effekt af tillæg af immunterapi hos en tilsvarende patientpopulation [21,22].



Studiet indikerer, at der ved behandling med atezolizumab + kemoterapi er en lille andel af patienter, som bliver langtidsoverlevende (hos patienter, som fik atezolizumab + kemoterapi, var 22 % og 12 % af patienterne stadig i live ved hhv. 2 og 5 år). Datagrundlaget er relativt modent (> 80 % af hændelserne er indtruffet i atezolizumab + kemoterapiarmen for både OS og PFS), og studiepopulationen er overordnet repræsentativ for en forventet dansk patientpopulation.

3. Øvrige overvejelser

Revurderingen af atezolizumab er påbegyndt sideløbende med at Medicinrådet, på baggrund af CASPIAN-studiet, vurderer durvalumab + kemoterapi til samme indikation (se mere om denne vurdering [her](#)). Medicinrådet har i den forbindelse vurderet, at det er hensigtsmæssigt at sammenholde effekt og sikkerhed af de to behandlinger (se Bilag 2). Formålet med sammenligningen er at vurdere, om de to behandlinger kan betragtes som klinisk ligeværdige.

Både CASPIAN og IMpower133-studiet viser, at effekten af hhv. durvalumab + kemoterapi og atezolizumab + kemoterapi på median OS og PFS er begrænset sammenlignet med kemoterapi alene. Til gengæld viser begge studier, at andelen af patienter, som potentielt bliver langtidsoverlevende, øges ved tillæg af immunterapi til nuværende standardbehandling med kemoterapi.

Begge studier viser, at tillæg af immunterapi til platinbaseret kemoterapi ikke er forbundet med væsentligt flere grad ≥ 3 uønskede hændelser eller alvorlige uønskede hændelser end platinbaseret kemoterapi alene. Til gengæld er risikoen for immunrelaterede uønskede hændelser større ved begge immunterapi-kombinationsbehandlinger sammenlignet med platinbaseret kemoterapi alene.

Medicinrådet har suppleret den naive sammenligning af de to studier med gennemgang af resultater fra en publiceret netværksmetaanalyse (NMA), hvor effekten af en række kemoimmunterapi-kombinationsbehandlinger til ES-SCLC sammenlignes [23]. Resultatet fra NMAen viser, at der ikke var nogen statistisk signifikant forskel mellem atezolizumab + kemoterapi og durvalumab + kemoterapi, hverken hvad angår OS, PFS eller sikkerhed, se Bilag 3.

Samlet vurderer Medicinrådet, at der på baggrund af det observerede data fra IMpower133- og CASPIAN-studierne ikke er noget, der taler for, at der er forskel mellem de to behandlinger, hverken mht. effekt eller sikkerhed (se Bilag 2).



4. Referencer

1. Dansk Lunge Cancer Gruppe/Register. Dansk Lunge Cancer Register - Årsrapport 2022. 2023; Tilgængelig fra: <https://www.lunsecancer.dk/wp-content/uploads/2023/06/Årsrapport-2022-DLCR-offentlig.pdf>
2. Dansk Lunge Cancer Gruppe (DLCG). Kliniske retningslinjer - Pallierende behandling af småcellet lungekræft - version 2.2. 2022; Tilgængelig fra: https://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/kliniske-retningslinjer-opdelt-pa-dmcg/lunsecancer/dlcg_pall_beh_smacellet_lunge_v.2.2_admgodk_241122.pdf
3. Pelayo Alvarez M, Westeel V, Cortés-Jofré M, Bonfill Cosp X. Chemotherapy versus best supportive care for extensive small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2013(11).
4. Rossi A, Di Maio M, Chiodini P, Rudd RM, Okamoto H, Skarlos DV, et al. Carboplatin- or cisplatin-based chemotherapy in first-line treatment of small-cell lung cancer: The COCIS meta-analysis of individual patient data. *J Clin Oncol.* 2012;30(14):1692–8.
5. Liu S V., Reck M, Mansfield AS, Mok T, Scherpereel A, Reinmuth N, et al. Updated Overall Survival and PD-L1 Subgroup Analysis of Patients With Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer Treated With Atezolizumab, Carboplatin, and Etoposide (IMpower133). *J Clin Oncol* [internet]. 2021;39(6):619–30. Tilgængelig fra: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.20.01055>
6. Reck M, Dziadziuszko R, Sugawara S, Kao S, Hochmair M, Huemer F, et al. Five-year survival in patients with extensive-stage small cell lung cancer treated with atezolizumab in the Phase III IMpower133 study and the Phase III IMbrella A extension study. *Lung Cancer* [internet]. 2024;196:107924. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0169500224004586>
7. NORDCAN - Association of the Nordic Cancer. Kræftstatistik: Nøgletal og figurer. Danmark - Lunge (2017-2021) [internet]. 2023. Tilgængelig fra: <https://gco.iarc.fr/media/nordcan/factsheets/93/dk/countries/208/lunge-160-danmark-208.pdf>
8. Nolte S, Liegl G, Petersen MA, Aaronson NK, Costantini A, Fayers PM, et al. General population normative data for the EORTC QLQ-C30 health-related quality of life questionnaire based on 15,386 persons across 13 European countries, Canada and the United States. *Eur J Cancer* [internet]. 2019;107:153–63. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0959804918315223>
9. Polański J, Chabowski M, Jankowska-Polańska B, Janczak D, Rosinczuk J. Histological subtype of lung cancer affects acceptance of illness, severity of pain, and quality of life. *J Pain Res* [internet]. 2018;Volume 11:727–33. Tilgængelig fra: <https://www.dovepress.com/histological-subtype-of-lung-cancer-affects-acceptance-of-illness-seve-peer-reviewed-article-JPR>
10. Pinheiro LC, Zagar TM, Reeve BB. The prognostic value of pre-diagnosis health-related quality of life on survival: a prospective cohort study of older Americans with lung cancer. *Qual Life Res* [internet]. 2017;26(7):1703–12. Tilgængelig fra: <http://link.springer.com/10.1007/s11136-017-1515-7>
11. Paz-Ares L, Goldman JW, Garassino MC, Dvorkin M, Trukhin D, Statsenko G, et al. PD-L1 expression, patterns of progression and patient-reported outcomes (PROs) with durvalumab plus platinum-etoposide in ES-SCLC: Results from CASPIAN. *Ann Oncol* [internet]. 2019;30:v928–9. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923753419604497>
12. Seute T, Leffers P, ten Velde GPM, Twijnstra A. Neurologic disorders in 432 consecutive patients with small cell lung carcinoma. *Cancer* [internet].



- 2004;100(4):801–6. Tilgængelig fra: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.20043>
13. Green A, Olsen KE, Persson G, Bliddal M, Andersen KK, Hallerbäck T, et al. 1796P Treatment patterns and survival for small cell lung cancer patients: A nationwide Danish register study. *Ann Oncol* [internet]. 2020;31:S1040. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923753420415534>
 14. Medicinrådet. Medicinrådets vurdering af subkutan formulering af atezolizumab. 2024; Tilgængelig fra: <https://medicinraadet-classic.azureedge.net/media/iredmtxz/notat-vedr-vurdering-af-subkutane-formuleringer-af-atezolizumab.pdf>
 15. Putora PM, Glatzer M, Belderbos J, Besse B, Blackhall F, Califano R, et al. Prophylactic cranial irradiation in stage IV small cell lung cancer: Selection of patients amongst European IASLC and ESTRO experts. *Radiother Oncol* [internet]. 2019;133:163–6. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0167814018336533>
 16. Putora PM, Glatzer M, De Ruyscher D, Faivre-Finn C, Belderbos J, Besse B, et al. Consolidative thoracic radiotherapy in stage IV small cell lung cancer: Selection of patients amongst European IASLC and ESTRO experts. *Radiother Oncol* [internet]. 2019;135:74–7. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0167814019300775>
 17. Rudin CM, Liu S V., Soo RA, Lu S, Hong MH, Lee J-S, et al. SKYSCRAPER-02: Tiragolumab in Combination With Atezolizumab Plus Chemotherapy in Untreated Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* [internet]. 2024;42(3):324–35. Tilgængelig fra: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.23.01363>
 18. Mansfield AS, Kaźarnowicz A, Karaseva N, Sánchez A, De Boer R, Andric Z, et al. Safety and patient-reported outcomes of atezolizumab, carboplatin, and etoposide in extensive-stage small-cell lung cancer (IMpower133): a randomized phase I/III trial. *Ann Oncol* [internet]. 2020;31(2):310–7. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923753419360788>
 19. Horn L, Mansfield AS, Szczęsna A, Havel L, Krzakowski M, Hochmair MJ, et al. First-line atezolizumab plus chemotherapy in extensive-stage small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(23):2220–9.
 20. European Medicines Agency (EMA). Atezolizumab - produktresumé. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/da/documents/product-information/tecentriq-epar-product-information_da.pdf
 21. Paz-Ares L, Chen Y, Reinmuth N, Hotta K, Trukhin D, Statsenko G, et al. Durvalumab, with or without tremelimumab, plus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer: 3-year overall survival update from CASPIAN. *ESMO Open* [internet]. 2022;7(2):100408. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2059702922000291>
 22. Goldman JW, Dvorkin M, Chen Y, Reinmuth N, Hotta K, Trukhin D, et al. Durvalumab, with or without tremelimumab, plus platinum–etoposide versus platinum–etoposide alone in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): updated results from a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* [internet]. 2021;22(1):51–65. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204520305398>
 23. Li H, Han H, Li C, Wu R, Wang Z, Wang Y, et al. Efficacy and safety of first-line PD-1/PD-L1 inhibitor combinations for extensive-stage small-cell lung cancer: a Bayesian network meta-analysis. *Ther Adv Med Oncol* [internet]. 2023;15. Tilgængelig fra: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/17588359231189430>



5. Sammensætning af fagudvalg

Medicinerådets fagudvalg vedrørende lungekræft

Formand

Lotte Holm Land
Overlæge

Indstillet af

Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Selskab for
Klinisk Onkologi

Medlemmer

Anja Pagh
Afdelingslæge

Region Nordjylland

Hjørdis Hjalting Schmidt
Afdelingslæge

Region Midtjylland

Lotte Holm Land
Overlæge

Region Syddanmark

Udpegning i gang

Region Sjælland

Svetlana Borissova
Afdelingslæge

Region Hovedstaden

Annie Lorenzen
Klinisk farmaceut

Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse

Sidsel Arnsfang Pedersen
Læge

Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi

Niels Christensen
Afdelingslæge, klinisk lektor

Dansk Lungemedicinsk Selskab

Steen Riisgaard de Blanck (næstformand)
Afdelingslæge

Dansk Selskab for Klinisk Onkologi

Finn Klausen
Patient/patientrepræsentant

Danske Patienter

Lisbeth Søbæk Hansen
Patient/patientrepræsentant

Danske Patienter



6. Versionslog

Version	Dato	Ændring
2.0	25. september 2024	Revurdering på baggrund af nye data og ny pris.
1.0	17. juni 2020	Godkendt af Medicinrådet.



7. Bilag 1

7.1 IMpower 133 – studiedesign

IMpower133 er et randomiseret, dobbeltblindet fase 1-3 studie, der undersøger effekt og sikkerhed af atezolizumab + kemoterapi (carboplatin og etoposid), sammenlignet med placebo + kemoterapi, som 1. linjebehandling af patienter med SCLC i udvidet sygdomsstadie.

Patienterne i studiet skulle have histologisk eller cytologisk dokumenteret udvidet sygdomsstadie jf. *Veterans Administration Lung Group* (VALG) klassifikationssystemet, målbar sygdom i udvidet sygdomsstadie jf. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST) 1.1, være i *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) performancestatus 0 eller 1 og måtte ikke tidligere have modtaget behandling mod deres udvidede sygdom.

Patienterne var randomiseret 1:1 til atezolizumab + kemoterapi (n = 201) eller placebo + kemoterapi (n = 202). Atezolizumab/placebo blev givet i kombination med kemoterapi i 4 serier efterfulgt af vedligeholdelsesbehandling med enten atezolizumab eller placebo. Atezolizumab administreres intravenøs som 1.200 mg, i kombination med carboplatin *area under the curve* (AUC) 5 mg/ml/min. hver 3. uge og etoposid 100 mg /m², dag 1, 2 og 3 af hver 3-ugers serie. Vedligeholdelse med atezolizumab; 1.200 mg, hver 3. uge.

Randomiseringen var stratificeret efter køn, performancestatus og tilstedeværelse af hjernemetastaser. Patienter stoppede i behandling ved sygdomsprogression jf. RECIST eller uacceptabel toksicitet.

Det primære effektmål i studiet var samlet overlevelse (OS) og investigator-vurderet progressionsfri overlevelse (PFS). De sekundære effektmål af relevans var objektiv responsrate (ORR) og varighed af respons (*Duration Of Response* (DOR)) – begge vurderet efter RECIST 1.1, sikkerhed (vurderet efter *Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE), version 4.0) samt livskvalitet (målt ved *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) *Quality of Life Core 30 Questionnaire* (QLQ-C30), EORTC QLQ-LC13 (lungekræft) og *European Quality of Life 5-Dimensions 5-Level* (EQ-5D-5L)). Patienternes tumorer blev vurderet ved screening, hver 6. uge de første 48 uger og derefter hver 9. uge indtil sygdomsprogression jf. RECIST 1.1.

Effektanalyser er baseret på alle randomiserede patienter (n = 403), og sikkerhedsanalyser er baseret på alle randomiserede patienter, der modtog mindst én studiedosis (n = 394).

Studiet startede i juni 2016 og sluttede i juli 2022. Der forligger OS- og PFS-data fra den første planlagte interimanalyse efter median opfølgningstid på 13,9 mdr. [19] samt opdateret analyse efter median opfølgningstid på 22,9 mdr. [5]. Sikkerheds- og livskvalitetsdata stammer fra den første planlagte interimanalyse [18].



I slutningen af IMpower133-studiet kunne patienter i interventionsarmen indskrives i det observationelle, single-arm ekstensionsstudie IMbrella A. Ud af 26 patienter, der var kandidater til at deltage i IMbrella A, valgte i alt 18 patienter at deltage. Der foreligger data efter median opfølgningstid på 59,4 mdr. (sammenlagt for IMpower133 og IMbrella A).

7.2 CASPIAN – studiedesign

CASPIAN er et globalt, multicenter, randomiseret, ublindt (open-label), parallel-gruppe og aktiv-kontrolleret, fase 3-studie, der sammenligner durvalumab +/- tremelimumab + kemoterapi (etoposid og platinbaseret kemoterapi) med kemoterapi til 1. linjebehandling af SCLC i udvidet sygdomsstadie.

Patienterne i studiet skulle have histologisk eller cytologisk dokumenteret SCLC med udvidet sygdomsstadie (stadium IV jf. *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) version 7 eller T3-4 pga. flere lungetumorer eller tumor/lymfeknudevolumen, der ikke kunne behandles med kurativ intenderet strålebehandling), være i WHO performance status 0 eller 1 og måtte ikke have tidligere modtaget behandling med immunterapi.

805 patienter blev randomiseret 1:1:1 til durvalumab + tremelimumab + kemoterapi (n = 268), durvalumab + kemoterapi (n = 268) eller kemoterapi (n = 269). Data fra durvalumab + tremelimumab + kemoterapi indgår ikke i vurderingen. Patienter i durvalumabarmene fik op til 4 serier med kemoterapi, mens patienter i kemoterapiarmen kunne modtage op til 6 serier med kemoterapi efterfulgt af profylaktisk hjernebestråling (investigators valg). Patienterne blev stratificeret på baggrund af platinbaseret kemoterapi (carboplatin vs. cisplatin). Studiet var ublindt for investigatør og patienter men sponsor var maskeret for alle effekt- og sikkerhedsdata.

Patienter stoppede i behandling ved sygdomsprogression, ved uacceptabel toksicitet, eller hvis andre kriterier for behandlingsophør blev opfyldt. Overkrydsning fra placeboarmen var ikke tilladt. Patienter blev skannet hver 6. uge de første 12 uger og hver 8. uge derefter. Overlevelse blev vurderet hver 2. måned efter behandlingsophør.

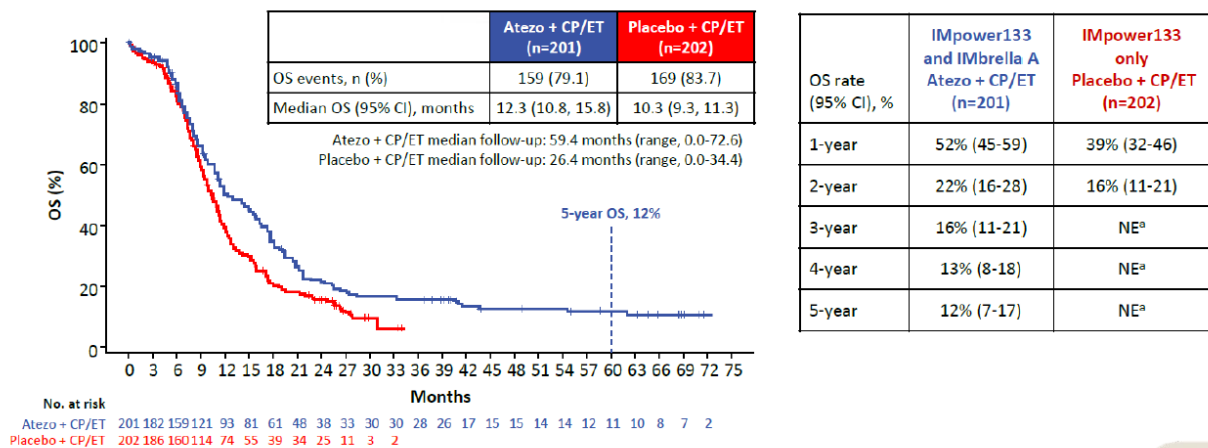
Det primære effektmål i studiet var samlet overlevelse (OS). De sekundære effektmål inkluderede progressionsfri overlevelse (PFS), objektiv responsrate (ORR) og varighed af respons (Duration Of Response (DOR)) – alle vurderet efter *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST) 1.1, sikkerhed (vurderet efter *Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE), version 4.0) samt livskvalitet (målt ved *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) *Quality of Life Core 30 Questionnaire* (QLQ-C30), EORTC QLQ-LC13 (lungekræft) og *European Quality of Life 5-Dimensions 5-Level* (EQ-5D-5L)).

Alle effektanalyser blev vurderet i *intention-to-treat* (ITT)-populationen og sikkerhed blev vurderet i sikkerhedspopulationen, hvilket inkluderede alle patienter, der fik minimum én dosis studiemedicin.



Studiet startede i marts 2017 og forventes at slutte i december 2024. Der forligger data fra første interimanalyse dn 11. marts 2019 efter en median opfølgningstid på 14,2 mdr. for OS, den finale analyse fra den 27. januar 2020 efter en median opfølgningstid på 25,2 mdr. i durvalumab + kemoterapi-armen og global kohorte langtidsopfølgningsanalyse (ikke-præspecificeret) den 22. marts 2021 efter median opfølgningstid på 39,3 mdr. i durvalumab + kemoterapi-armen.

7.3 OS-data fra IMbrella A [6]



7.4 HRQoL-data fra IMpower133

	Atezolizumab + kemoterapi			Placebo + kemoterapi		
	N	Mean (SD)	Change from baseline	N	Mean (SD)	Change from baseline
Baseline	179	51.63 (22.44)		175	53.71 (23.43)	
Week 3	155	57.90 (18.94)	5.86 (19.92)	153	60.95 (20.45)	4.90 (21.00)
Week 6	133	60.21 (19.12)	9.65 (22.63)	150	62.33 (20.79)	7.39 (20.58)
Week 9	135	58.95 (21.03)	7.78 (25.27)	141	61.41 (21.72)	6.21 (25.85)
Week 12	127	61.88 (20.48)	9.78 (25.63)	138	65.64 (20.55)	10.69 (25.59)
Week 15	117	64.03 (18.43)	11.61 (24.76)	131	64.57 (20.18)	8.08 (24.20)
Week 18	105	62.94 (21.86)	10.56 (25.82)	110	65.83 (19.58)	7.88 (23.86)
Week 21	83	64.26 (20.02)	11.55 (26.92)	73	65.41 (19.48)	9.36 (21.42)



	Atezolizumab + kemoterapi			Placebo + kemoterapi		
Week 24	72	62.50 (20.60)	8.33 (26.57)	53	58.65 (23.05)	-2.20 (24.69)
Week 27	55	65.30 (21.56)	10.91 (27.45)	40	61.88 (22.87)	3.96 (24.02)
Week 30	53	65.57 (20.61)	13.21 (28.61)	31	63.17 (20.39)	2.42 (25.20)
Week 33	46	65.99 (19.28)	11.23 (29.30)	25	68.33 (17.84)	7.33 (25.04)
Week 36	37	67.22 (18.30)	14.41 (31.47)	23	65.58 (23.34)	5.43 (25.33)
Week 39	30	67.19 (17.19)	11.39 (28.57)	18	68.98 (16.37)	6.94 (22.55)
Week 42	32	61.31 (21.06)	14.06 (26.64)	17	68.14 (19.37)	5.39 (16.65)
Week 45	28	65.97 (20.55)	7.74 (27.02)	15	68.89 (17.95)	3.33 (22.67)
Week 48	24	65.94 (21.31)	13.54 (27.78)	13	63.46 (22.96)	-5.77 (23.91)
Week 51	23	62.75 (19.12)	9.78 (25.46)	12	58.33 (23.84)	-7.64 (23.42)
Week 54	17	55.13 (20.56)	8.33 (27.32)	11	62.12 (22.78)	1.52 (16.17)
Week 57	14	59.09 (21.56)	8.33 (26.55)	10	65.00 (23.17)	0.83 (36.10)
Week 60	13	51.63 (22.44)	-0.64 (29.16)	7	75.00 (17.35)	5.95 (25.33)
Week 63	11	57.90 (18.94)	5.30 (35.41)	7	73.81 (73.81)	4.76 (19.75)
Week 66	8	59.37 (22.02)	11.46 (32.10)	5	73.33 (13.11)	5.00 (22.52)
Week 69	7	60.71 (18.46)	7.14 (37.40)	4	68.75 (68.75)	-4.17 (19.84)
Week 72	6	52.78 (20.18)	-9.72 (27.60)	4	66.67 (23.57)	-6.25 (33.59)
Week 75	2	41.67 (11.79)	0.00 (47.14)	3	61.11 (17.57)	-2.78 (24.06)
Week 78	2	45.83 (5.89)	4.17 (64.82)	1	66.67	-25.00 (N/A)
Week 81	2	37.50 (5.89)	-4.17 (53.03)			
Week 84	2	45.83 (5.89)	4.17 (64.82)	1	83.33	-8.33 (N/A)
Week 87	2	50.00 (0.00)	8.33 (58.93)	1	75.00	-16.66 (N/A)
First progression	64	62.24 (21.67)	11.07 (27.58)	87	59.00 (22.13)	3.93 (26.98)



	Atezolizumab + kemoterapi			Placebo + kemoterapi		
End of treatment	164	60.57 (20.01)	8.55 (23.18)	156	60.26 (20.80)	6.25 (23.32)

8. Bilag 2

8.1 Sammenligning af IMpower133 og CASPIAN studiedesigns og baselinekarakteristika

8.1.1 Sammenligning af studiedesigns

I Tabel 6 nedenfor gennemgås de væsentligste designparametre for IMpower133 og CASPIAN.

Tabel 6. Studiedesign – IMpower133 og CASPIAN

	IMpower133	CASPIAN
Arme	<ul style="list-style-type: none"> Atezolizumab + kemoterapi Placebo + kemoterapi 	<ul style="list-style-type: none"> Durvalumab + kemoterapi Kemoterapi Durvalumab + tremelimumab + kemoterapi*
Fase	III	III
Blinding/design	Randomiseret, dobbeltblindet, parallelt	Randomiseret, <i>open-label</i> , parallelt
Primære endepunkter	PFS og OS (co-primære)	OS
Stratifikationsfaktorer	Køn, ECOG, hjernemetastaser	Type af platinbaseret kemoterapi
Kemoterapiregimer	4 serier i begge arme <ul style="list-style-type: none"> Carboplatin (AUC5) Etoposid i.v. 100 mg/m² 	Op til 6 serier i kontrolarm og op til 4 serier i interventionsarm <ul style="list-style-type: none"> Carboplatin (AUC 5-6) eller cisplatin (75-809 mg/m²) Etoposid i.v. 80-100 mg/m²
Scanningsfrekvens	Hver 6. uge til uge 48. Derefter hver 9. uge.	Hver 6. uge til uge 12. Derefter hver 8. uge.



	IMpower133	CASPIAN
Inklusion af ptt. med hjernemetastaser	Ptt. med tidligere behandlede asymptomatiske hjernemetastaser uden aktuelt behov for steroidbehandling.	Ptt. med asymptomatiske <i>eller</i> tidligere behandlede hjernemetastaser, uden aktuelt behov for steroid- eller antikonvulsiv behandling.
Profylaktisk kraniebestråling (PCI)	Tilladt begge arme	Kun tilladt i kontrolarm
Overkrydsning	Nej	Nej

* Der indgår ikke resultater for denne behandling, som ikke er EMA-godkendt.

8.1.2 Sammenligning af baselinekarakteristika

I Tabel 7 nedenfor gennemgås baselinekarakteristika for patienterne i IMpower133 og CASPIAN.

Tabel 7. Baselinekarakteristika for IMpower133 og CASPIAN

	Atezolizumab + kemoterapi (N = 201)	Placebo + kemoterapi (N = 202)	Durvalumab + kemoterapi (N = 268)	Kemoterapi (N = 269)
Median alder, år (interval)	64 (28–90)	64 (26–88)	62 (28–82)	63 (35–82)
Gennemsnitsalder, år (SD)			62,4 (8,12)	62,4 (8,34)
Køn - mænd, n (%)	129 (64,2)	132 (65,3)	190 (70,9)	184 (68,4)
Etnicitet, n (%)				
Kaukasier	163 (81,1)	159 (78,7)	229 (85,4)	221 (82,2)
Asiater	33 (16,4)	36 (17,8)	36 (13,4)	42 (15,6)
Andre	1 (0,5)	3 (1,5)	3 (1,1)	6 (2,2)
Mangler	4 (2,0)	4 (2,0)	-	-
WHO/ECOG PS, n (%)				
0	73 (36,3)	67 (33,2)	99 (36,9)	90 (33,5)
1	128 (63,7)	135 (66,8)	169 (63,1)	179 (66,5)
Rygning, n (%)				
Ikke-ryger	9 (4,5)	3 (1,5)	22 (8,2)	15 (5,6)
Tidligere ryger	118 (58,7)	124 (61,4)	126 (47,0)	127 (47,6)



	Atezolizumab + kemoterapi (N = 201)	Placebo + kemoterapi (N = 202)	Durvalumab + kemoterapi (N = 268)	Kemoterapi (N = 269)
Ryger	74 (36,8)	75 (37,1)	120 (44,8)	127 (46,8)
AJCC stadium IV, n (%)	-	-	240 (89,6)	245 (91,1)
Hjernemetastaser ved baseline, n (%)	17 (8,5)	18 (8,9)	28 (10,4)	27 (10,0)
Levermetastaser ved baseline, n (%)	77 (38,3)	72 (35,6)	108 (40,3)	104 (38,7)
Tidligere behandling, n (%)				
Kemoterapi	8 (4,0)	12 (5,9)	-	-
Strålebehandling	25 (12,9)	28 (13,9)	-	-
Kirurgi	33 (16,4)	25 (12,4)	-	-

Medicinerådets vurdering af populationernes og studiedesigns sammenlignelighed

IMpower133 og CASPIAN er meget sammenlignelige hvad angår studiedesign. Enkelte forskelle inkluderer, at CASPIAN modsat IMpower133 er *open label*. Især for effektmål som evalueres subjektivt, f.eks. helbredsrelateret livskvalitet, er der mindre risiko for bias i et dobbeltblindet design. I IMpower133 blev patienterne desuden scannet hver 6. uge til uge 48 og derefter hver 9. uge, hvorimod scanninger i CASPIAN blev foretaget hver 6. uge til uge 12 og derefter hver 8. uge. Eftersom de fleste PFS-hændelser ses mellem uge 12 og 48 kan dette medføre en bias mod længere PFS i CASPIAN sammenlignet med IMpower133. Dette vil dog gælde for begge arme og har ikke betydning for den relative effektforskel mellem intervention og komparator. Endeligt tillod CASPIAN op til 6 serier platinbaseret kemoterapi i komparatorarmen (4 i IMpower133) og patienter i interventionsgruppen i CASPIAN kunne ikke få profylaktisk kraniebestråling (tilladt i begge grupper i IMpower133). Dette kan betyde, at særligt PFS-gevinsten i CASPIAN vil være undervurderet relativt til IMpower133 (PFS-gevinsten i CASPIANs komparatorarm kan være overestimeret relativt til interventionsarmen), og at CASPIAN muligvis underestimerer bivirkningsbyrden ved tillæg af durvalumab relativt til tillæg af atezolizumab i IMpower133.

Overordnet er patientpopulationerne i IMpower133 og CASPIAN sammenlignelige, herunder hvad angår væsentlige prognostiske variable såsom alder, performance status og tilstedeværelse af hjerne-/levermetastaser. For enkelte variabler er der dog kun data for ét af studierne, herunder tidligere behandling og AJCC-stadium IV.



8.2 Naiv sammenligning af effekt og sikkerhed fra CASPIAN og IMpower133

Tabel 8. Naiv sammenligning af estimater for effekt og sikkerhed fra CASPIAN og IMpower133

Effektmål	CASPIAN			IMpower133		
	Durvalumab + kemoterapi	Kemoterapi	Resultat	Atezolizumab + kemoterapi	Placebo + kemoterapi	Resultat
OS	N = 268	N = 269		N = 201	N = 202	
Hændelser, n (%)	221 (82,5)	248 (92,2)		159 (79,1)	169 (83,7)	
Median, mdr. (95 % CI)	12,9 (11,3; 14,7)	10,5 (9,3; 11,2)	2,4 mdr.	12,3 (10,8; 15,8)	10,3 (9,3; 11,3)	2,0 mdr.
2-års rate (95 % CI)	22,9 %	13,9 %	9,0 %-point	22 %	16 %	6,0 %-point
HR (95 % CI)			0,71 (0,60; 0,86)			0,76 (0,60; 0,95)
PFS	N = 268	N = 269		N = 201	N = 202	
Hændelser, n (%)	234 (87,3)	236 (87,7)		181 (90,0)	194 (96,0)	
Median, mdr. (95 % CI)	5,1 (4,7; 6,2)	5,4 (4,8; 6,2)	-0,3 mdr.	5,2 (4,4; 5,6)	4,3 (4,2; 4,5)	0,9 mdr.
1-års rate	17,9 %	5,3 %	12,6 %-point	12,6 % (7,9; 17,4)	5,4 % (2,1; 8,5)	7,2 %-point



Effektmål	CASPIAN			IMpower133		
	Durvalumab + kemoterapi	Kemoterapi	Resultat	Atezolizumab + kemoterapi	Placebo + kemoterapi	Resultat
2-års rate	11,0 %	2,9 %	8,1 %-point	-	-	
HR (95 % CI)			0,80 (0,66; 0,96)			0,77 (0,63; 0,95)
Sikkerhed	N = 265	N = 266		N = 198	N = 196	
Uønskede hændelser ≥ grad 3, n (%)	165 (62,3)	167 (62,8)	0,5 % (-7,64; 8,63)	138 (69,7)	135 (68,9)	0,8 %-point
Alvorlige uønskede hændelser, n (%)	86 (32,5)	97 (36,5)	4,4 %-point (-3,62; 12,34)	77 (38,9)	69 (35,2)	3,7 %-point
Immunrelaterede uønskede hændelser, n (%)	53 (20,0)	7 (2,6)	17,4 %-point	82 (41,1)	48 (24,5)	16,9 %-point
Behandlingsophør grundet uønskede hændelser, n (%)	27 (10,2)	25 (9,4)	0,8 %-point (-4,84; 5,65)	22 (11,1)	6 (3,1)	8,0 %-point



Medicinrådets vurdering af den naive sammenligning af effekt og sikkerhed fra CASPIAN- og IMpower133-studierne

Medicinrådet konstaterer, at der ikke er noget som taler for, at der er væsentlige forskelle, hvad angår effekt og sikkerhed af tillæg af atezolizumab sammenlignet med durvalumab til platinbaseret kemoterapi hos patienter med ES-SCLC.

Ved samlet betragtning er resultaterne både for OS, PFS og sikkerhed fra IMpower133 og CASPIAN sammenlignelige. Medicinrådet bemærker, at den samlede opfølgningstid på tværs af grupperne er længere i CASPIAN (39,4 mdr.) end IMpower133 (22,9 mdr.), hvilket reducerer usikkerheden om, hvor stor en andel af patienter der bliver langtidsoverlevende ved tillæg af durvalumab til platinbaseret kemoterapi. IMpower133 er til gengæld et blindet studie – forbundet med lavere risiko for bias – hvori kemoterapi- og strålebehandlingsmulighederne er helt ens mellem de to arme. Desuden er kemoterapiregimet i IMpower133 carboplatinbaseret, hvilket svarer til dansk praksis. Disse sidstnævnte forhold taler for lidt større overførbare til dansk klinisk praksis af resultaterne for IMpower133.

8.3 Resultatet fra en indirekte sammenligning mellem atezolizumab + kemoterapi og durvalumab + kemoterapi

Li et al. 2023 [23] er en netværksmetaanalyse, der undersøger effekt og sikkerhed af tillæg af PD-(L)1-hæmmer til platinbaseret kemoterapi hos patienter med ES-SCLC. Artiklen er identificeret ved håndøgning.

Netværksmetaanalysen inkluderer 6 RCT'er, som undersøger effekten af tillæg af hhv. durvalumab, atezolizumab, pembrolizumab, nivolumab, adebrelimab og serplulimab. Det bemærkes, at de fire sidstnævnte aktuelt ikke har indikation til ES-SCLC i EU, og at de to sidstnævnte ydermere aktuelt ikke har markedsføringstilladelse i EU. Hvad angår durvalumab og atezolizumab beror netværksmetaanalysen på data fra hhv. CASPIAN og IMpower133.

Der er foretaget en Bayesiansk netværksmetaanalyse. En *fixed-* eller *random effects model* blev benyttet afhængigt af heterogenitet på tværs af resultaterne fra de forskellige studier. Platinbaseret kemoterapi forbandt samtlige øvrige behandlinger i netværket. Der blev foretaget risk of bias-vurdering med RoB2-værktøjet, men ikke øvrig gradering af evidenskvaliteten.

Der var ikke statistisk signifikante forskelle mellem atezolizumab og durvalumab. HR for OS var 0,95 (0,71; 1,28) for durvalumab versus atezolizumab, HR for PFS var 0,97 (0,73; 1,3) og OR for behandlingsrelaterede uønskede hændelser grad ≥ 3 var 0,8 (0,47; 1,34).

I øvrigt var der, hvad angår overlevelse, ingen signifikante forskelle mellem de seks PD-(L)1-hæmmere (og alle seks var forbundet med en signifikant overlevelsesgevinst overfor kemoterapi alene).



Medicinrådets vurdering af den indirekte sammenligning af effekt og sikkerhed fra CASPIAN- og IMpower133-studierne i Li et al. 2023

Medicinrådet konstaterer, at netværksmetaanalysen af Li et al. 2023 finder, at der ikke er signifikante forskelle, hvad angår OS, PFS og sikkerhed ved tillæg af atezolizumab sammenlignet med durvalumab til platinbaseret kemoterapi hos patienter med ES-SCLC. Disse resultater er forventelige, i lyset af at resultaterne fra de to studier er meget sammenlignelige ved naiv betragtning.

Medicinrådets sekretariat

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

+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk