

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

Anbef



Dokumentoplysninger

Godkendt 25. september 2024

Ikrafttrædelsesdato 25. september 2024

Dokumentnummer 198608

Versionsnummer 1.0

Sagsoplysninger

Lægemiddel Durvalumab (Imfinzi®)

Indikation Durvalumab er i kombination med etoposid og enten carboplatin eller cisplatin indiceret til førstelinjebehandling af voksne med småcellet lungecancer i udvidet sygdomsstadie (ES-SCLC).

Lægemiddelfirma AstraZeneca

ATC-kode L01FF03, L01XA02 og L01CB01

Sagsbehandling

Anmodning modtaget fra ansøger 4. december 2023

Fyldestgørende ansøgning modtaget (dag 0) 19. april 2024

Medicinrådet har anmodet ansøger om supplerende information 13. juni 2024

Supplerende information fra ansøger modtaget 28. juni 2024

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

Rådets anbefaling 25. september 2024

Sagsbehandlingstid (Opgjort i arbejdsdage) 21 uger og 4 dage (109 arbejdsdage)

Fagudvalg Fagudvalget vedrørende lungekræft



Anbefaling

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

Behandling med durvalumab 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 durvalumab 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.



Opsummering

Om Medicinrådets vurdering

Medicinrådet har vurderet durvalumab i kombination med etoposid og enten carboplatin eller cisplatin (fremadrettet benævnt durvalumab + kemoterapi) til behandling af patienter med småcellet lungekræft (SCLC) i udvidet sygdomsstadie (*extended-stage* (ES)-SCLC).

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

Småcellet lungekræft (SCLC)

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 durvalumab + kemoterapi.

Durvalumab i kombination med kemoterapi

Durvalumab i kombination med kemoterapi er godkendt af Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) som 1. linjebehandling af patienter med ES-SCLC.

Durvalumab (Imfinzi) er en checkpoint-hæmmer, der blokerer interaktionen mellem receptorerne *Programmed Death Ligand-1* (PD-L1) og *Programmed Death-1* (PD-1) og CD80, 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 vurdering af durvalumab + kemoterapi er baseret på CASPIAN-studiet, som er et ublindt, parallel-gruppe og aktiv-kontrolleret fase III-studie, der undersøger effekt og sikkerhed af durvalumab + kemoterapi sammenlignet med kemoterapi til behandling af patienter med ES-SCLC [5–7]. Median opfølgningstid i studiet for overlevelse (OS) var 39,3 mdr. i durvalumab + kemoterapi-armen og 25,2 mdr. for progressionsfri overlevelse (PFS), helbredsrelateret livskvalitet og sikkerhed.

CASPIAN-studiet viste, at ES-SCLC-patienter i behandling med durvalumab + kemoterapi levede længere sammenlignet med kemoterapi. Forskellen på median OS var lille, men statistisk signifikant. Den absolutte forskel i 3-års rate lå på 11,8 %-point. Der var en lille forskel i median progressionsfri rate (PFS) til fordel for kemoterapiarmen, men flere patienter var progressionsfrie ved 2 år i durvalumab + kemoterapiarmen, og hazardratioen var statistisk signifikant til fordel for durvalumab + kemoterapi.

Tabel A. Oversigt over effektestimater CASPIAN-studiet

Effektmål	Durvalumab + kemoterapi	Kemoterapi	Resultat
OS			
Median, mdr. (95 % CI)	12,9 (11,3; 14,7)	10,5 (9,3; 11,2)	2,4 mdr.
3-års rate (95 % CI)	17,6 % (13,3; 22,4)	5,8 % (3,4; 9,1)	11,8 %-point (6,4; 19,3)
HR (95 % CI)			0,71 (0,60; 0,86)
PFS			
Median, mdr. (95 % CI)	5,1 (4,7; 6,2)	5,4 (4,8; 6,2)	-0,3 mdr.
2-års rate	11,0 %	2,9 %	8,1 %-point
HR (95 % CI)			0,80 (0,66; 0,96)

Patienternes livskvalitet blev ikke påvirket af behandling med durvalumab + kemoterapi. I studiet var behandling med kemoterapi forbundet med flere uønskede hændelser \geq grad 3 (62,3 % i durvalumab + kemoterapiarmen vs. 62,8 % i kemoterapiarmen) og alvorlige uønskede hændelser (32,5 % i durvalumab + kemoterapiarmen vs. 36,5 % i kemoterapiarmen) end durvalumab + kemoterapi, hvilket sandsynligvis skyldes den længere behandling med kemoterapi i kemoterapiarmen (patienterne modtog median 6 serier kemoterapi i komparatorarmen sammenlignet med median 4 serier i interventionsarmen). Forskellene var dog små og ikke statistisk signifikante. 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 (20,0 % i durvalumab + kemoterapiarmen vs. 2,6 % i kemoterapiarmen). De fleste af disse hændelser var dog grad 1 eller 2.



OS- og PFS-data fra CASPIAN-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 durvalumab + kemoterapi er en lille andel af patienterne, der bliver langtidsoverlevende.

Omkostningseffektivitet

Medicinerådets hovedanalyse er en cost-utility baseret på en *partitioned survival*-model til at estimere omkostningseffektiviteten af durvalumab + kemoterapi til behandling af ES-SCLC. I analysen sammenlignes behandling med durvalumab + kemoterapi med kemoterapi alene på baggrund af data fra CASPIAN-studiet.

Medicinerådets sundhedsøkonomiske analyse tager udgangspunkt i effektdata for OS og PFS fra CASPIAN-studiet. Til at estimere nytteværdierne i hvert helbredsstadie anvendes EQ-5D-5L-data fra samme studie, som er koblet til danske præferencevægte. På baggrund af Medicinerådets gennemgang af den indsendte analyse er der foretaget ændringer i analysen, så den bedst muligt afspejler dansk klinisk praksis. Det inkluderer bl.a. justering af behandlingsvarighed af intervention og komparator, justering af efterfølgende behandling og tilpasning af nytteværdierne.

Resultatet af Medicinerådets hovedanalyse viser, at de inkrementelle omkostninger mellem durvalumab + kemoterapi og kemoterapi er ca. [REDACTED] DKK, mens QALY-gevinsten er ca. 0,8 QALY. Det svarer til en inkrementel omkostningseffektivitetsratio (ICER) på ca. [REDACTED] DKK pr. QALY. Resultaterne er præsenteret i Tabel B.

Den væsentligste usikkerhed, der har betydning for analysens resultat, er relateret til behandlingsvarigheden af durvalumab. I CASPIAN-studiet blev durvalumab givet indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. Den længste givne durvalumab-behandling i studiet, ved det data-cut, der indgår i vurderingen, var omkring 4 år (52 doser), hvorfor den maksimale behandlingsvarighed af durvalumab sættes til 4 år i Medicinerådets hovedanalyse. I Danmark er behandlingsvarigheden for immunterapier ofte begrænset til maksimalt 2 år. En begrænsning på behandlingsvarigheden af durvalumab på 2 år har væsentlig betydning for analysens resultat og resulterer i inkrementelle omkostninger på ca. [REDACTED] DKK og en ICER på ca. [REDACTED] DKK pr. QALY.

Tabel B. Resultatet af Medicinerådets sundhedsøkonomiske hovedanalyse, diskonterede tal

	Durvalumab + kemoterapi	Kemoterapi	Forskel
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale leveår	2,2	1,2	1,0
Totale QALY	1,8	1,0	0,8
Forskel i omkostninger pr. vundet leveår	Beregnet med AIP: 662.748 DKK Beregnet med SAIP: [REDACTED]		



Durvalumab + kemoterapi	Kemoterapi	Forskel
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	Beregnet med AIP: 833.356 DKK	Beregnet med SAIP: ██████



Indholdsfortegnelse

1.	Baggrund	13
1.1	Om vurderingen	13
1.2	Småcellet lungekræft (SCLC)	13
1.3	Durvalumab i kombination med kemoterapi	14
1.4	Nuværende behandling	15
2.	Effekt og sikkerhed	15
2.1	Litteratursøgning	15
2.2	Kliniske studier	15
2.2.1	CASPIAN	15
2.3	Population, intervention, komparator og effektmål	17
2.3.1	Population	17
2.3.2	Intervention	19
2.3.3	Komparator	19
2.3.4	Effektmål	19
2.4	Sammenligning af effekt	20
2.4.1	Analysemetode for sammenligning af effekt	20
2.4.2	Oversigt over effektestimater	20
2.4.3	Samlet overlevelse (OS)	21
2.4.4	Progressionsfri overlevelse (PFS)	24
2.4.5	Helbredsrelateret livskvalitet	27
2.5	Sammenligning af sikkerhed	30
2.6	Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed	34
3.	Sundhedsøkonomisk analyse	34
3.1	Analyseperspektiv	35
3.2	Model	35
3.3	Nytteværdier	37
3.3.1	Beregning af nytteværdier	37
3.3.2	Estimering af fald i nytteværdi i modellen	38
3.4	Omkostninger	39
3.4.1	Lægemedelomkostninger	39
3.4.2	Administrationsomkostninger	41
3.4.3	Monitoreringsomkostninger	41
3.4.4	Bivirkningsomkostninger	43
3.4.5	Efterfølgende behandlinger	44
3.4.6	Patientomkostninger	46
3.5	Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse	47
3.6	Resultater	48
3.6.1	Resultat af Medicinrådets hovedanalyse	48



3.6.2	Medicinrådets følsomhedsanalyser	49
4.	Budgetkonsekvenser	51
4.1	Estimat af patientantal og markedsandel	51
4.2	Resultat af budgetkonsekvensanalysen	52
5.	Diskussion.....	52
6.	Referencer	54
7.	Sammensætning af fagudvalg.....	58
8.	Versionslog	59
9.	Bilag 1	60
9.1	Patientdisposition i CASPIAN ved data-cut 22. marts 2021 [5].....	60
10.	Bilag 2	61
10.1	OS-subgruppeanalyser [5].....	61
10.2	Oversigt over efterfølgende behandling [5].....	62
11.	Bilag 3	63
11.1	Beskrivelse af EQ-5D-5L og EORTC-QLQ-C30 livskvalitetsværktøjerne.....	63
11.2	Oversigt over hvor stor andel patienter har svaret/ikke svaret EQ-5D-5L spørgeskemaet på forskellige dataindsamlingstidspunkter	64
11.3	Oversigt over hvor stor andel patienter har svaret/ikke svaret EQ-5D-VAS på forskellige dataindsamlingstidspunkter samt gennemsnitlig ændring fra baseline	68
12.	Bilag 4.....	71
12.1	Ekstrapolerede OS-kurver for durvalumab + kemoterapi og kemoterapi alene	71
12.2	Ekstrapolerede PFS-kurver for durvalumab + kemoterapi og kemoterapi alene	72
12.3	Fald i nytteværdi pga. uønskede hændelser	72
12.4	Efterfølgende behandling i ansøgers analyse	74
12.5	Parametre i Medicinrådets probabilistiske følsomhedsanalyse	76



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 58.



Begreber og forkortelser

AJCC:	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
CSR:	<i>Clinical Study Report</i>
CTCAE:	<i>Common Terminology Criteria Adverse Events</i>
DGCG:	<i>Dansk Gynækologisk Cancer Gruppe</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>
IASCL:	<i>International Association for the Study of Lung Cancer</i>
HR:	<i>Hazard ratio</i>
ITT:	<i>Intention to treat</i>
LS-SCLC:	<i>limited-stage SCLC</i>
MAR:	<i>Missing-At-Random</i>
MMR:	<i>Mixed Model for Repeated Measurements</i>
PFS:	<i>Progressionsfri overlevelse (Progression-Free Survival)</i>
ORR:	<i>Objektiv reponsrate</i>
OS:	<i>Samlet overlevelse (Overall Survival)</i>
PD-1:	<i>Programmed Death-1</i>
PD-L1:	<i>Programmed Death Ligand-1</i>
PICO:	<i>Population, intervention, komparator og effektmål (Population, Intervention, Comparator and Outcome)</i>
RDI:	<i>Relativ dosis intensitet</i>



RECIST:	<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumours version</i>
RR:	Relativ risiko
SCLC:	småcellet lungekræft (<i>Small-Cell Lung Cancer</i>)
TNM:	<i>Tumor, Node, Metastasis</i>
TTD:	<i>Time to Treatment Discontinuation</i>
VALG:	<i>Veterans Administration Lung Group</i>
QALY:	<i>Kvalitetsjusteret leveår</i>
ICER:	<i>Incremental Cost Effectiveness Ratio</i>
AIP:	Apotekernes indkøbspris
SAIP:	Sygehusapotekernes indkøbspris
PSA:	Probabilistisk følsomhedsanalyse



1. Baggrund

1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har vurderet durvalumab + kemoterapi til behandling af patienter med ES-SCLC.

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

AstraZeneca fik markedsføringstilladelse til indikationen i Europa den 1. september 2020.

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 [1,8], 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 luftsvejssymptomer, 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 helbredrelaterede livskvalitet er lavere end hos den generelle befolkning [7,9–11].

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 (LS-SCLC) benyttes, hvis sygdommen er lokaliseret til et område, der kan indeholdes i et strålefelt. Er sygdommen udbredt, benyttes diagnosen udvidet sygdomsstadie (ES-SCLC). 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 at 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 inden for 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 durvalumab + kemoterapi, da mange patienter vil være for dårlige til at modtage behandlingen.

1.3 Durvalumab i kombination med kemoterapi

Durvalumab (Imfinzi) er en checkpoint-hæmmer, der blokerer interaktionen mellem receptorerne PD-L1 og PD-1 og CD80, hvilket kan reaktivere immunforsvaret, så det igen kan angribe tumorcellerne. Den 1. september 2020 blev durvalumab i kombination med kemoterapi godkendt af EMA til patienter med ES-SCLC med følgende indikation:

Durvalumab er i kombination med etoposid og enten carboplatin eller cisplatin indiceret til førstelinjebehandling af voksne med småcellet lungecancer i udvidet sygdomsstadie (ES-SCLC).

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

- 1.500 mg durvalumab hver 3. uge, 4 serier i alt, i kombination med:
 - Etoposid, 80-100 mg/m² i.v.
 - Carboplatin AUC5-6 eller cisplatin 75-80 mg/m² i.v.
- Efterfulgt af 1.500 mg durvalumab hver 4. uge.

Udover ES-SCLC er durvalumab også godkendt af EMA til behandling af kræft i galdeblære, leverkræft og ikke-småcellet lungekræft – 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 [14].

Ligeledes kan patienter i god almen tilstand med restsygdom i brystkassen efter behandling med carboplatin og etoposid modtage konsoliderende strålebehandling af brystkassen [15].

2. Effekt og sikkerhed

2.1 Litteratursøgning

Ansøger argumenterer for, at kontrolarmen i det underliggende CASPIAN-studie afspejler nuværende dansk klinisk praksis. Da CASPIAN-studiet er den eneste direkte sammenligning mellem interventionen og den relevante komparator, har ansøger ikke udført en systematisk litteratursøgning, hvilket er i overensstemmelse med Medicinrådets metoder. Vurderingen baserer sig således på publikationer fra CASPIAN-studiet [5–7], EMA's EPAR [16] og data-on-file (*Clinical Study Report (CSR)*) [17].

2.2 Kliniske studier

2.2.1 CASPIAN

CASPIAN er et globalt, multicenter, randomiseret, ublindet (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 performancestatus 0 eller 1 og måtte ikke tidligere have 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 durvalumabarmen 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 investigator 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 kemoterapiarmen 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 den 11. marts 2019 efter en median opfølgningstid på 14,2 mdr. for OS, fra den endelige analyse fra den 27. januar 2020 efter en median opfølgningstid på 25,2 mdr. i durvalumab + kemoterapi-armen og fra den globale kohorte langtidsopfølgningsanalyse (ikke-præsificeret) fra den 22. marts 2021 efter median opfølgningstid på 39,3 mdr. i durvalumab + kemoterapi-armen. Patientdisposition fremgår af Bilag 1.



2.3 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	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
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.	I den sundhedsøkonomiske analyse anvendes data fra CASPIAN-studiets ITT-population.
Intervention	Durvalumab + kemoterapi (se dosering i afsnit 1.3)	Ved anbefaling vil dosering af durvalumab i dansk klinisk praksis svare til dosering i CASPIAN. Kemoterapi vil justeres til danske forhold, se afsnit 2.3.2.	I den sundhedsøkonomiske analyse anvendes samme dosering af durvalumab som i CASPIAN-studiet. Kemoterapi justeres til danske forhold.
Komparator	Kemoterapi	Komparator svarer overordnet til nuværende standardbehandling i dansk klinisk praksis, se afsnit 2.3.3.	I den sundhedsøkonomiske analyse justeres omkostningerne til komparator til danske forhold.
Effektmål	OS, PFS, livskvalitet og sikkerhed	De valgte effektmål vurderes at være fyldestgørende for Medicinrådets vurdering.	I den sundhedsøkonomiske analyse anvendes data for OS, PFS, livskvalitet (EQ-5D-5L) og uønskede hændelser af grad 3 eller højere.

2.3.1 Population

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

Tabel 2. Baselinekarakteristika fra CASPIAN

	Durvalumab + kemoterapi (n = 268)	Kemoterapi (n = 269)
Median alder, år (interval)	62 (28–82)	63 (35–82)
Gennemsnitsalder, år (SD)	62,4 (8,12)	62,4 (8,34)



	Durvalumab + kemoterapi (n = 268)	Kemoterapi (n = 269)
Køn - mænd, n (%)	190 (70,9)	184 (68,4)
Etnicitet, n (%)		
Kaukasier	229 (85,4)	221 (82,2)
Asiater	36 (13,4)	42 (15,6)
Andre	3 (1,1)	6 (2,2)
WHO/ECOG PS, n (%)		
0	99 (36,9)	90 (33,5)
1	169 (63,1)	179 (66,5)
Rygning, n (%)		
Ikke-ryger	22 (8,2)	15 (5,6)
Tidligere ryger	126 (47,0)	127 (47,6)
Ryger	120 (44,8)	127 (46,8)
AJCC stadium IV, n (%)	240 (89,6)	245 (91,1)
Hjernemetastaser, n (%)	28 (10,4)	27 (10,0)
Levermetastaser, n (%)	108 (40,3)	104 (38,7)

Medicinerådets vurdering af population

Baselinekarakteristika var balancerede mellem interventions- og komparatorarmen. 2/3-dele af patientpopulationen var mænd, > 90 % var rygere eller tidligere rygere, ca. 90 % havde metastatisk sygdom (stadium IV), > 60 % havde performancestatus 1, og ca. 10 % havde hjernemetastaser ved baseline.

Studiepopulationen afviger fra den forventede danske patientpopulation, hvad angår alder, da danske patienter med ES-SCLS er omkring 70 år gamle ved behandlingsstart. Da det gælder for begge studiearme, forventes denne afvigelse ikke at påvirke tolkning af de kliniske data.

Samlet set betragtes studiepopulationen i CASPIAN-studiet som værende repræsentativ for en forventet dansk patientpopulation i performancestatus 0-1, og der er ikke nogen forhold i studiet, der forventes at ville påvirke overførbareheden af studieresultaterne til dansk klinisk praksis væsentligt.



2.3.2 Intervention

Den ansøgte indikation svarer til interventionsarmen i CASPIAN-studiet:

- 1.500 mg durvalumab hver 3. uge, 4 serier i alt, i kombination med:
 - Etoposid, 80-100 mg/m² i.v.
 - Carboplatin AUC5-6 eller cisplatin 75-80 mg/m² i.v.
- Efterfulgt af 1.500 mg durvalumab hver 4. uge.

Patienterne behandles indtil progression eller uacceptable bivirkninger. Der er ikke en fast behandlingsvarighed for durvalumab.

Medicinerådets vurdering af intervention

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

I dansk klinisk praksis vil etoposid blive givet peroralt som 200-240 mg/m² dag på dag 1-3, og der vil primært blive behandlet med carboplatin som AUC 5 fremfor cisplatin.

2.3.3 Komparator

I den indsendte ansøgning er kemoterapiarmen i CASPIAN-studiet valgt som komparator:

- Etoposid, 80-100 mg/m² i.v.
- Carboplatin AUC5-6 eller cisplatin 75-80 mg/m² i.v.

Medicinerådets vurdering af komparator

Studiets komparatorarm svarer overordnet til nuværende dansk klinisk praksis. Dog gives etoposid peroralt som 200-240 mg/m² dag på dag 1-3 i dansk klinisk praksis, og patienterne modtager primært carboplatin som AUC5 fremfor cisplatin.

2.3.4 Effektmål

Fra CASPIAN-studiet foreligger der data på OS, PFS, ORR og helbredsrelateret livskvalitet (EQ-5D-5L og EORTC-QLQ-C30) samt sikkerhed.

Medicinerådets vurdering af effektmål

Medicinerådet 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.



2.4 Sammenligning af effekt

2.4.1 Analysemetode for sammenligning af effekt

Ansøgers valg af analysemetode

Ansøger har anvendt den direkte sammenligning af durvalumab + kemoterapi og kemoterapi i CASPIAN-studiet. Følgende data indgår i vurderingen:

- OS fra data-cut 22. marts 2021 efter median opfølgningstid på 39,3 mdr. i durvalumab + kemoterapi-armen [5].
- PFS, EQ-5D-5L og sikkerhed fra data-cut 27. januar 2020 efter median opfølgningstid på 25,2 mdr. i durvalumab + kemoterapi-armen [6].

OS og PFS blev analyseret med en stratificeret log-rank test, justeret for platinbaseret kemoterapi. Hazard ratioer og 95 % CI blev estimeret med Cox-proportional hazardmodel. Kaplan-Meier (KM)-metoden blev anvendt til at estimere OS, PFS og DOR. Der er foretaget OS subgruppeanalyser på baggrund af prædefinerede baselinekarakteristika; carboplatin vs. cisplatin, < 65 år vs. ≥ 65 år, kvinder vs. mænd, performancestatus 0 vs. 1, ryger vs. ikke-ryger, hjernemetastaser vs. ingen hjernemetastaser, stadium III vs. IV, asiatisk vs. ikke-asiatisk og Asien vs. Europa vs. Nord- og Sydamerika.

Medicinerådets vurdering af analysemetode

Medicinerådet vurderer, at den direkte sammenligning i CASPIAN-studiet kan ligge til grund for vurderingen af durvalumab + kemoterapi til patienter med ES-SCLC, da komparator overordnet svarer til dansk klinisk praksis.

2.4.2 Oversigt over effektestimater

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

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

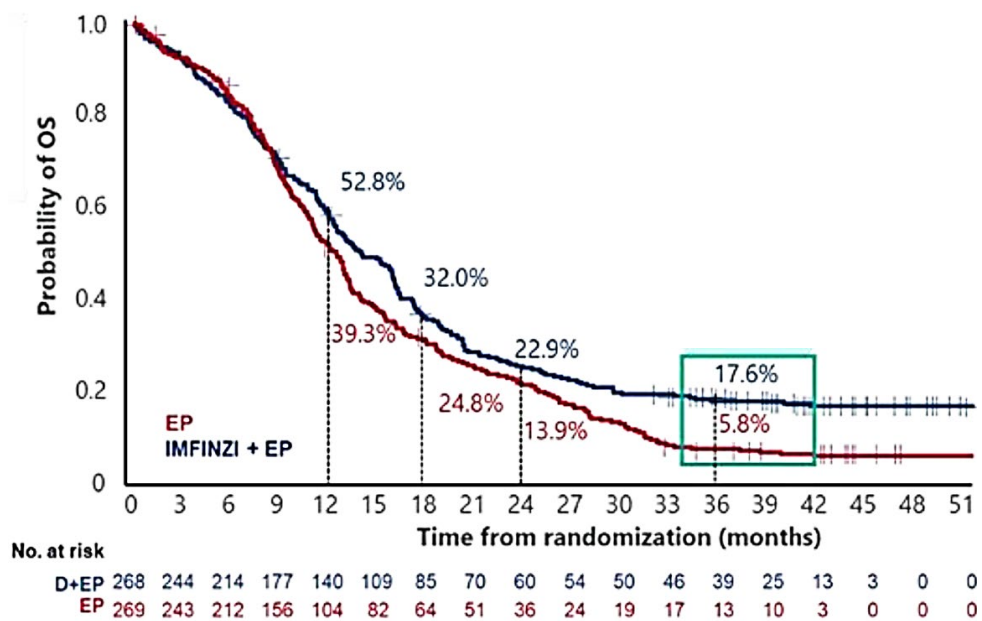
Effektmål	Durvalumab + kemoterapi n = 268	Kemoterapi n = 269	Resultat
OS			
Hændelser, n (%)	221 (82,5)	248 (92,2)	
Median, mdr. (95 % CI)	12,9 (11,3; 14,7)	10,5 (9,3; 11,2)	2,4 mdr.
3-års rate (95 % CI)	17,6 % (13,3; 22,4)	5,8 % (3,4; 9,1)	11,8 %-point (6,4; 19,3)
HR (95 % CI)			0,71 (0,60; 0,86)
PFS			



Effekt mål	Durvalumab + kemoterapi n = 268	Kemoterapi n = 269	Resultat
Hændelser, n (%)	234 (87,3)	236 (87,7)	
Median, mdr. (95 % CI)	5,1 (4,7; 6,2)	5,4 (4,8; 6,2)	-0,3 mdr.
2-års rate	11,0 %	2,9 %	8,1 %-point
HR (95 % CI)			0,80 (0,66; 0,96)
Sikkerhed			
Uønskede hændelser ≥ grad 3, n (%)	165 (62,3)	167 (62,8)	0,5 % (-7,64; 8,63) RR = 0,99 (0,84; 1,18)
Alvorlige uønskede hændelser, n (%)	86 (32,5)	97 (36,5)	4,0 %-point (-3,62; 12,34) RR = 0,98 (0,71; 1,17)
Andel patienter, der stopper i behandling grundet uønskede hændelser, n (%)	27 (10,2)	25 (9,4)	0,8 %-point (-4,84; 5,65) RR = 1,08 (0,64; 1,81)

2.4.3 Samlet overlevelse (OS)

OS-data fra CASPIAN-studiet fremgår af Tabel 3 og Figur 1 viser KM-plot for OS efter median opfølgningstid på 39,3 mdr. i durvalumab + kemoterapi-armen [5].



Figur 1. KM-plot for OS. [5]

82,5 % af patienterne i durvalumab + kemoterapiarmen var døde efter en median opfølgningstid på 39,3 mdr. sammenlignet med 92,2 % af patienterne i kemoterapiarmen. Den absolutte forskel i median OS lå på 2,4 mdr. (12,9 mdr. vs. 10,5 mdr.), den absolutte forskel i 3-års rate lå på 11,8 %-point, og hazardratioen var 0,71 (95 % CI: 0,60; 0,86) [5]. 32 patienter (12,1 %) i durvalumab + kemoterapiarmen modtog 28 serier af durvalumab (omkring 2 års behandling), og 24 patienter (9,1 %) modtog behandling > 3 år [5,17]. De patienter, der stadigvæk var i behandling med durvalumab ved data-cut 22. marts 2021 (27 patienter (10,1 %)), var ved baseline i bedre performancestatus, havde færre hjerne- eller levermetastaser, og der var færre mænd sammenlignet med ITT-populationen. Disse patienter modtog behandling med durvalumab i minimum 148 uger (2,8 år) [5].

Der ses ikke forskel i effekt på baggrund af de forskellige subgrupper, se Bilag 2.

46,6 og 46,8 % af patienterne i hhv. durvalumab + kemoterapi- og kemoterapiarmene modtog efterfølgende behandling [5]. Den hyppigste efterfølgende behandling i begge arme var kemoterapi, se Bilag 2.

Medicinerådets vurdering af OS

CASPIAN-studiet viser, at ES-SCLC-patienter lever længere under behandling med durvalumab + kemoterapi sammenlignet med kemoterapi alene, men at forskellen i median OS er lille. Datagrundlaget indikerer dog, at nogle patienter kan blive langtidsoverlevende under behandling med durvalumab + kemoterapi, hvilket afspejles i den absolutte forskel på 11,8 %-point i 3-års overlevelse.



Studiet viste også, at de patienter, der stadigvæk var i behandling med durvalumab ved data-cut 22. marts 2021, karakteriseres ved, at flere var i bedre performancestatus, og at færre havde hjerne- og levermetastaser ved baseline sammenlignet med ITT-populationen ved baseline.

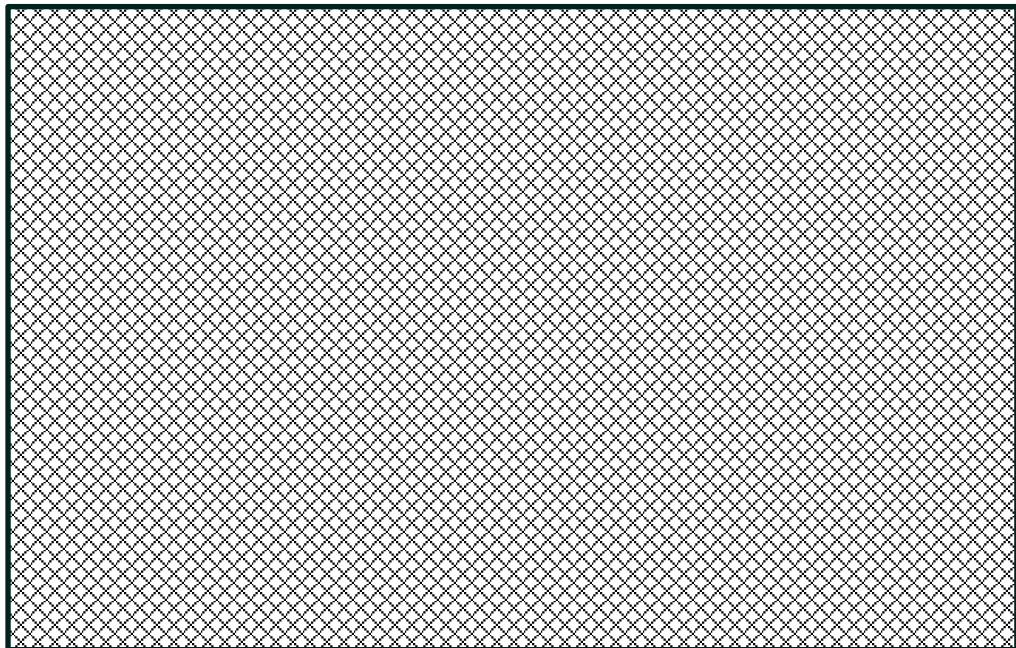
Ekstrapolering af samlet overlevelse (OS) til brug i den sundhedsøkonomiske analyse

For at estimere de samlede forventede sundhedsgevinster og omkostninger forbundet med at anvende durvalumab + kemoterapi sammenlignet med kemoterapi alene, er det nødvendigt at ekstrapolere de observerede overlevelsesdata fra CASPIAN. Det skyldes, at opfølgningen i studiet er kortere end tidshorizonten anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse.

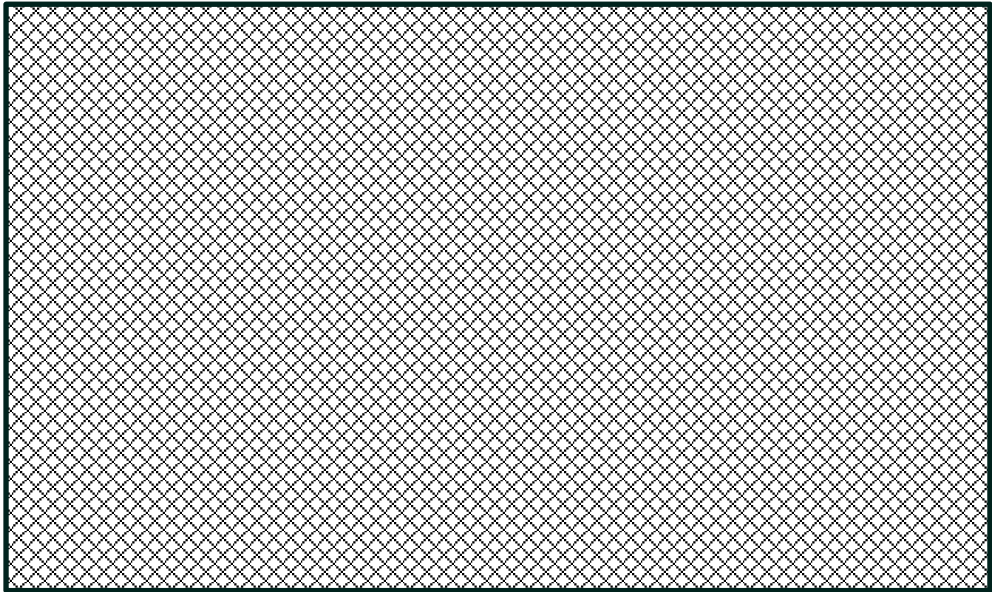
Ansøger vurderer ikke, at der er proportionale hazards mellem behandlingsarmene (linjerne i det log-kumulative hazard plot for OS krydser), og modellerer derfor OS-kurverne for durvalumab + kemoterapi og kemoterapi alene med separate modeller.

Til at ekstrapolere det observerede OS-data for durvalumab + kemoterapi og kemoterapi alene har ansøger testet 7 standard parametriske fordelinger og forskellige spline-baserede modeller, se figurer i bilag 12.1 nedenfor.

Til at ekstrapolere OS-kurven for både durvalumab + kemoterapi og kemoterapi-armen vælger ansøger at anvende en spline-odds 2-knots fordeling. Fordelingen er udvalgt på baggrund af statistisk fit, klinisk plausibilitet og en vurdering af, at de standard parametriske fordelinger overestimerer overlevelsen tidligt i behandlingsforløbet relativt til forløbet i CASPIAN, sammenlignet med spline-odds fordelingerne. Ansøgers estimerede OS-kurver fremgår af Figur 2 og Figur 3.



Figur 2. Ekstrapolering af samlet overlevelse (OS) anvendt i ansøgers model (30 mdr., justeret for baggrunds dødelighed)



Figur 3. Ekstrapolering af samlet overlevelse (OS) anvendt i ansøgers model (30 år, justeret for baggrunds dødelighed)

Medicinerådets vurdering af ekstrapolerede data for samlet overlevelse

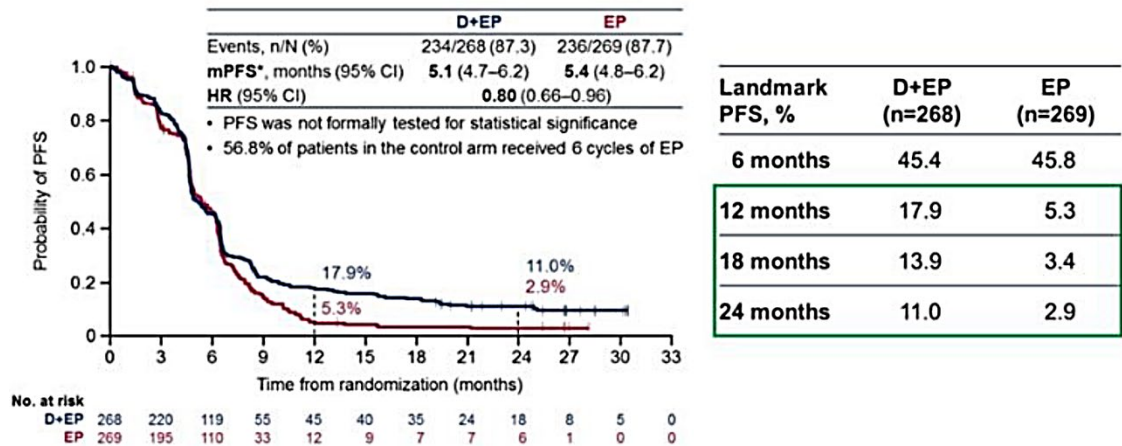
Medicinerådet vurderer, at ansøgers valg af fordeling til ekstrapolering af OS-data er rimelig, da der er minimal forskel mellem de forskellige ekstrapolerede kurver (lille spredning), se afsnit 12.1. Samtidig er ekstrapolering af OS-data i komparatorarmen sammenlignelig med danske tal [13], og ekstrapolering af OS-data i interventionsarmen afspejler den kliniske forventning til durvalumab + kemoterapi. Medicinerådet anvender derfor ansøgers spline-odds 2-knot fordeling i hovedanalysen.

2.4.4 Progressionsfri overlevelse (PFS)

PFS blev defineret i CASPIAN-studiet som tid fra randomisering til progression iht. RECIST-kriterier eller død uanset årsag. PFS er et sammensat effektmål, der skelner mellem progredierede/døde patienter, og patienter, der har respons af behandlingen eller stabil sygdom. PFS-data fra CASPIAN-studiet fremgår af Tabel 3, og Figur 4 viser KM-



plot for PFS efter median opfølgningstid på 25,2 mdr. i durvalumab + kemoterapi-armen [6].



Figur 4. KM-plot for PFS [6].

87,3 % af patienterne i durvalumab + kemoterapiarmen havde progredieret eller var døde efter en median opfølgningstid på 25,2 mdr. sammenlignet med 87,7 % af patienterne i kemoterapiarmen. Den absolutte forskel i median PFS lå på -0,3 mdr. (5,1 mdr. vs. 5,4 mdr.), den absolutte forskel i 2-års rate lå på 8,1 %-point, og hazardratioen var 0,80 (95 % CI: 0,66; 0,96) [6].

Patienter, der stadigvæk var i behandling med durvalumab ved data-cut 22. marts 2021 (27 patienter svarende til 10,1 % af ITT-populationen), viste høj respons (22,2 % havde komplet respons og 63 % havde partiel respons), og deres 1- og 2-års PFS-rater lå på hhv. 85,2 % (95 % CI: 65,2; 94,2) og 81,5 % (95 % CI: 61,1; 91,8) [5].

Patienterne i durvalumab + kemoterapiarmen modtog median 4 (1-6) serier kemoterapi og 86,8 % af patienterne modtog ≥ 4 serier. Patienterne i kemoterapiarmen modtog median 6 serier kemoterapi, og 56,8 % af patienterne modtog 6 serier [18].

Medicinerådets vurdering af PFS

CASPIAN-studiet viste, at andelen af patienter, der progredierede eller døde de første 6 måneder fra randomisering, var sammenlignelig mellem de to arme, og at der ikke var forskel i median PFS. Efter 6 måneder begyndte de to kurver at adskille sig, og færre patienter progredierer i durvalumab + kemoterapiarmen. Således var den absolutte forskel i 2-års rate på 8,1 %-point.

Ekstrapolering af progressionsfri overlevelse til brug i den sundhedsøkonomiske analyse

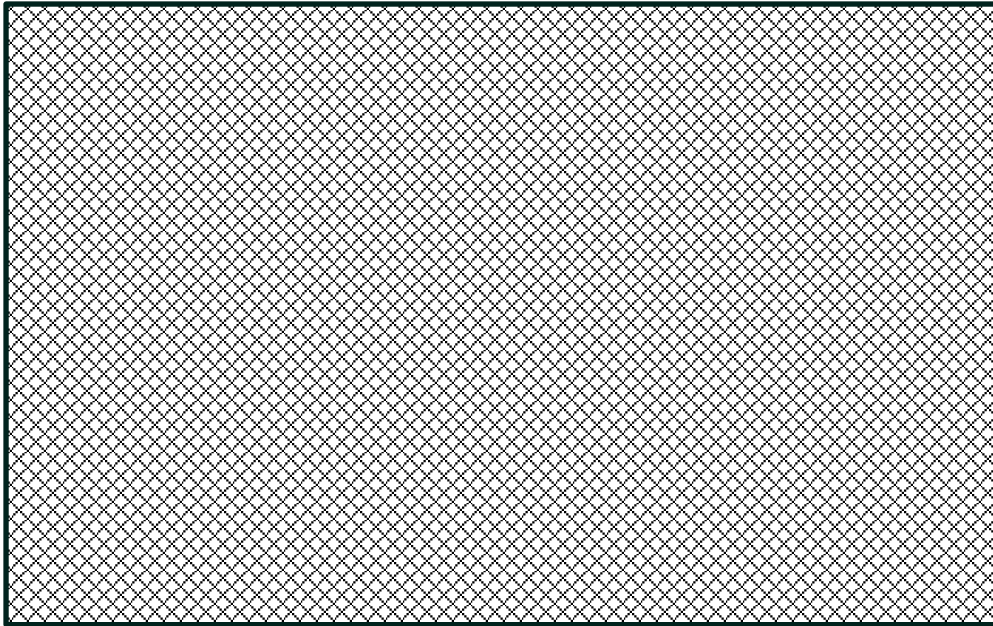
Som for samlet overlevelse er det nødvendigt at ekstrapolere data for patienternes progressionsfri overlevelse.

Ansøger vurderer, at der ikke er proportionale hazards mellem behandlingsarmene (linjerne i det log-kumulative hazard plot for PFS krydser) og modellerer derfor PFS-kurverne for durvalumab + kemoterapi og kemoterapi alene med separate modeller.

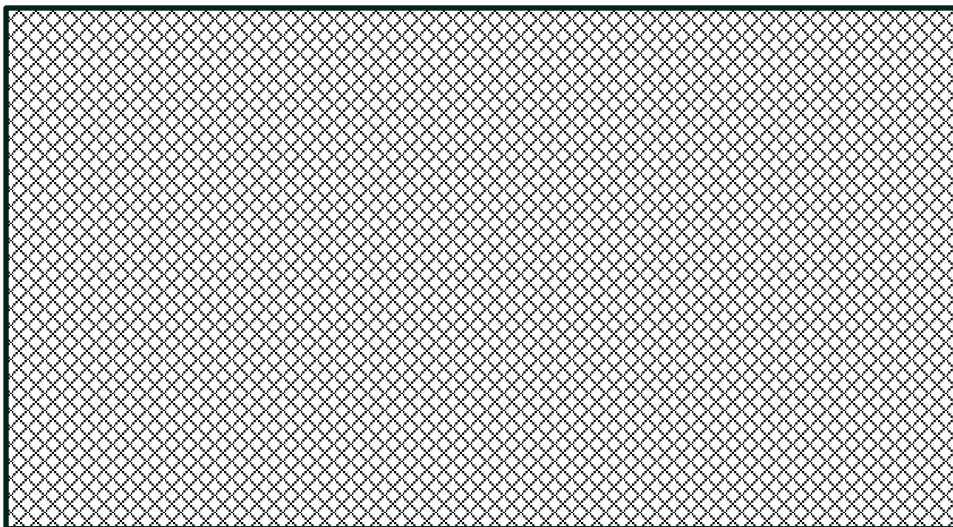


Til at ekstrapolere det observerede PFS-data for durvalumab + kemoterapi og kemoterapi alene har ansøger testet 7 standard parametriske fordelinger og forskellige spline-baserede modeller, se figur 12.1. og 12.2.

Til at ekstrapolere PFS-kurven for både durvalumab + kemoterapi og kemoterapi-armen vælger ansøger at anvende en spline hazard 3-knots fordeling. Fordelingen er valgt på baggrund af statistisk fit, idet datagrundlaget fra CASPIAN vurderes at være modent. Ansøgers estimerede PFS-kurver fremgår af Figur 5 og Figur 6.



Figur 5. Ekstrapolering af progressionsfri overlevelse (PFS) anvendt i ansøgers model (30 mdr.).



Figur 6. Ekstrapolering af progressionsfri overlevelse (PFS) anvendt i ansøgers model (30 år).



Medicinrådets vurdering af ekstrapolerede data for progressionsfri overlevelse

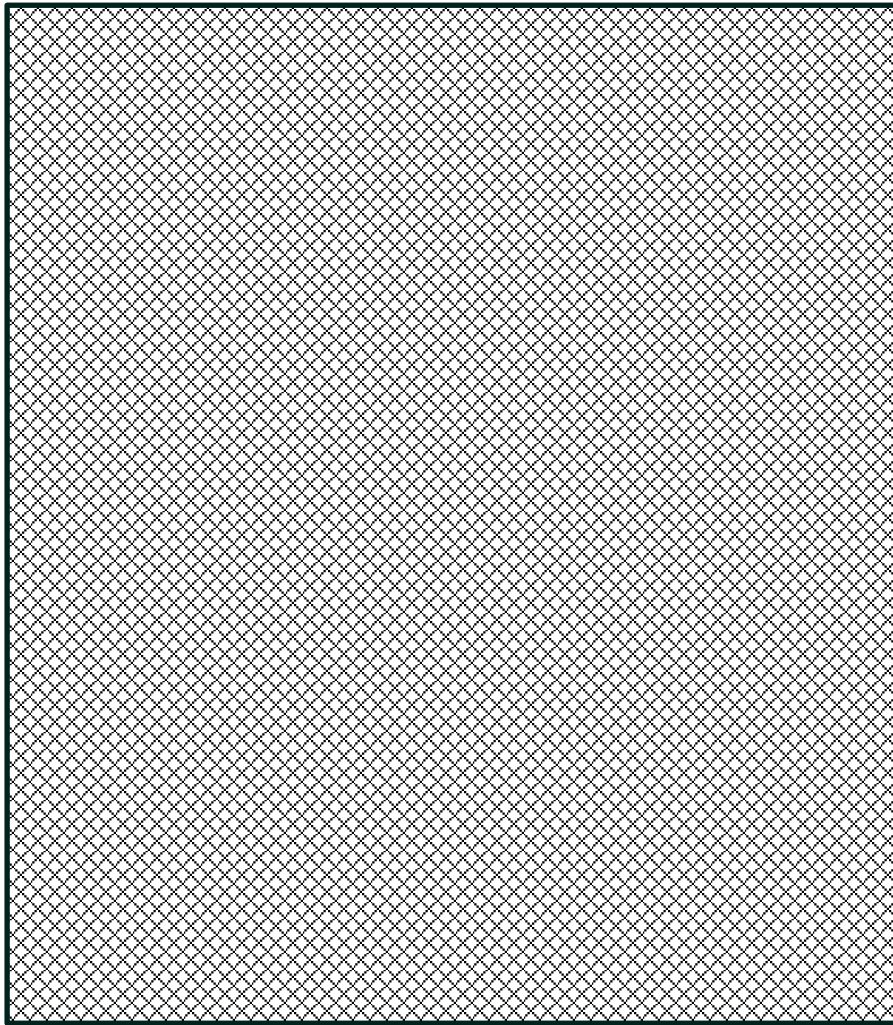
Medicinrådet vurderer, at ansøgers valg af fordeling til ekstrapolering af PFS-data er rimelig og afspejler den kliniske forventning til durvalumab + kemoterapi og kemoterapi alene. Medicinrådet anvender derfor ansøgers spline hazard 3-knot fordeling i sin hovedanalyse.

2.4.5 Helbredsrelateret livskvalitet

Helbredsrelateret livskvalitet er indsamlet med de kræftspecifikke instrumenter EORTC-QLQ-C30, EORTC-QLQ-LC13 (lungekræft) og EQ-5D-5L (generisk) i CASPIAN-studiet. Ansøger har indsendt data på EQ-5D-5L og EORTC-QLQ-C30 (inkluderes ikke i vurderingen) efter median opfølgningstid på 25,2 mdr. i durvalumab + kemoterapi-armen. Der henvises til Bilag 3 for beskrivelse af livskvalitetsinstrumenterne.

Patienterne besvarede EQ-5D-5L spørgeskemaet ved baseline og ved hver cyklusstart indtil sygdomsprogression. Derefter blev spørgeskemaerne besvaret ved dag 28 og 2 mdr. efter sygdomsprogression og derefter hver 8. uge indtil yderligere progression eller død. Der blev i alt samlet 4.264 besvarelser fra 520 patienter; 3.593 før progression og 671 efter progression. Compliance-raten (andel besvarelser ud af forventede besvarelser ved et givent målepunkt) var væsentlig forskellig mellem de to arme. Den lå mellem 60-80 % i durvalumab + kemoterapiarmen igennem behandlingsperioden (37 serier), mens den i kemoterapiarmen gradvist faldt fra > 80 % ved cyklus 1 til 10-20 % i de seneste cyklusser, se Bilag 3. Da PFS er ret sammenlignelig mellem de to arme, skyldes denne forskel i compliance-raten formentlig ikke, at flere patienter er progredieret i komparatorarmen sammenlignet med interventionsarmen. En mulig forklaring kan være, at patienter i komparatorarmen er stoppet før med at have behandlingsbesøg.

Figur 7 viser gennemsnitlig ændring fra baseline i EQ-5D-5L index-score og EQ-5D-VAS. EQ-5D-5L index-score er baseret på engelske præferencevægte, da tilsvarende figur med danske præferencevægte ikke er tilgængelig. Data fra både EQ-5D-5L index-score og EQ-5D-VAS indikerer, at patienternes helbredsrelaterede livskvalitet forbedres under behandling med durvalumab + kemoterapi, men at den falder igen til baseline-værdier ved endt behandling. I komparatorarmen forbedres patienternes helbredsrelaterede livskvalitet også i starten, men falder tilbage til baselineværdier ved de senere opfølgningstidspunkter. Tabel 4 opsummerer den gennemsnitlige index-score ved baseline igennem alle besøg, før progression og efter progression. Tilsvarende tabel for EQ-5D-VAS kan tilgås i Bilag 3.



Figur 7. Gennemsnitlig ændring fra baseline i A) EQ-5D-5L index-score, engelske præferencevægte og B) EQ-5D-VAS.
Durva = durvalumab; EP = etoposid + platinbaseret kemoterapi



Tabel 4. Gennemsnitlig EQ-5D-5L index-score i de to arme ved baseline, gennem alle besøg, før progression og efter progression

	Durvalumab + kemoterapi		Kemoterapi		Durvalumab + kemoterapi vs. Kemoterapi
	N (antal observationer)	Gennemsnit (SD)	N (antal observationer)	Gennemsnit (SD)	Forskel (95% CI), p-værdi
Baseline	232	0,78 (0,25)	220	0,77 (0,27)	0,01 (-0,04 – 0,06), P = 0,68
Alle besøg	2.553	0,87 (0,17)	1.648	0,84 (0,19)	0,03 (0,02 – 0,04), P < 0,0001
Før progression	2.144	0,87 (0,17)	1.386	0,85 (0,19)	0,02 (0,01 – 0,32), P = 0,0011
Efter progression	409	0,85 (0,21)	262	0,81 (0,23)	0,04 (0,006 – 0,07), P = 0,02

Medicinerådets vurdering af helbredsrelateret livskvalitet

Data på EQ-5D-5L index-score og EQ-5D-VAS fra CASPIAN-studiet indikerer, at behandling med durvalumab + kemoterapi eller kemoterapi hverken forbedrer eller forværrer patienternes helbredsrelaterede livskvalitet.

Generelt skal resultaterne vedr. helbredsrelateret livskvalitet læses med forbehold, for at data fra de senere dataindsamlingstidspunkter baserer sig på få patienter og primært på patienter, der stadigvæk modtager behandling. Allerede ved cyklus 10 er der kun 60 og 24 patienter tilbage i hhv. durvalumab + kemoterapi og kemoterapiarmen ud af 245 patienter ved baseline, se Figur 7. Pga. studiedesignet er det sandsynligt, at relativt få progredierede patienter eller patienter, der er stoppet behandling pga. bivirkninger, har besvaret spørgeskemaet på de senere tidspunkter (se Tabel 4 og andel patienter, der har besvaret i Bilag 3). Især i kemoterapiarmen baserer resultaterne sig på færre patienter sammenlignet med durvalumab + kemoterapiarmen.

Samlet vurderer Medicinerådet, at der ikke er noget, der tyder på, at livskvaliteten forværres ved behandling med tillæg af durvalumab.



2.5 Sammenligning af sikkerhed

Sikkerhedsdata fra CASPIAN-studiet er baseret på alle patienter, der fik minimum én dosis studiemedicin (*safety analysis set*), og stammer fra data-cut 27. januar 2020 efter median opfølgningstid på 25,2 mdr. i durvalumab + kemoterapi-armen [6]. Ansøger informerer, at ved den eksplorative langtidsopfølgingsanalyse blev der ikke identificeret nye sikkerhedssignaler, og sikkerhedsprofilen var sammenlignelig med den tidligere analyse.

I durvalumab + kemoterapiarmen modtog patienterne median 7 (interval: 1-52) doser durvalumab, og 24,2 % af patienterne modtog > 12 doser. Den mediane eksponeringsvarighed (*duration of exposure*) var 28 uger. Patienterne i durvalumab + kemoterapiarmen modtog median 4 (1-6) serier kemoterapi, og 86,8 % af patienterne modtog ≥ 4 serier. Patienterne i kemoterapiarmen modtog median 6 serier kemoterapi, og 56,8 % af patienterne modtog 6 serier. Omkring 50 % af patienterne i begge arme havde dosisforsinkelser, primært pga. uønskede hændelser. Tabel 5 giver oversigt over sikkerhedsdata fra CASPIAN-studiet.

Tabel 5. Oversigt over sikkerhedsdata fra CASPIAN-studiet (*safety analysis set*)

	Durvalumab + kemoterapi n = 265 [6]	Kemoterapi n = 266 [6]	Forskel, % (95 % CI)
Andel patienter med ≥ 1 uønsket hændelse, n (%)	260 (98,1)	258 (97,0)	1,1 %-point (-1,75; 4,10) RR = 1,01 (0,89; 1,14)
Andel patienter med ≥ 1 alvorlig uønsket hændelse, n (%) [5,17]	86 (32,5)	97 (36,5)	-4,4 %-point (-3,62; 12,34) RR = 0,98 (0,71; 1,17)
Andel patienter med ≥ 1 CTCAE grad ≥ 3 uønsket hændelse, n (%)	165 (62,3)	167 (62,8)	-0,5 %-point (-7,64; 8,63) RR = 0,99 (0,84; 1,18)
Andel patienter med immunrelaterede uønskede hændelser, n (%)	53 (20,0)	7 (2,6)	17,4 %-point
Andel patienter med ≥ 1 behandlingsrelateret uønsket hændelse*, n (%)	237 (89,4)	239 (89,8)	-0,4 %-point (-4,84; 5,65) RR = 0,99 (0,88; 1,14)



	Durvalumab + kemoterapi n = 265 [6]	Kemoterapi n = 266 [6]	Forskel, % (95 % CI)
Andel patienter, der blev dosisreduceret, n (%)	Etoposid: 236 (89,1)		Etoposid: 4,1 %-point RR = 1,03 (0,89; 1,17)
	Carboplatin: 186 (89,4)	Etoposid: 226 (85,0)	Carboplatin: 0 %-point
	Cisplatin: 60 (92,3)	Carboplatin: 186 (89,4)	RR = 1,002 (0,86; 1,17)
	Gennemsnitlig relativ dosisintensitet durvalumab: 95, 30%	Cisplatin: 55 (82,1)	Cisplatin: 10,2 %-point
Andel patienter, der stopper i behandling grundet uønskede hændelser**, n (%)	27 (10,2)	25 (9,4)	0,8 % (-4,84; 5,65) RR = 1,08 (0,64; 1,81)

*Vurderet af investigator. Manglende svar tælles som behandlingsrelaterede. **Gælder for minimum én af behandlingerne.

Tabel 6 giver oversigt over grad ≥ 3 uønskede hændelser rapporteret hos ≥ 2 % af patienterne i enten durvalumab + kemoterapi- eller kemoterapiarmen.

Tabel 6. Oversigt over grad ≥ 3 uønskede hændelser rapporteret hos ≥ 2 % af patienterne enten i durvalumab + kemoterapi- eller kemoterapiarmen.

Uønskede hændelser, n (%)	Durvalumab + kemoterapi n = 265	Kemoterapi n = 266
Andel patienter med grad ≥ 3 uønskede hændelser	165 (62,3)	167 (62,8)
Neutropeni	64 (24,2)	88 (33,1)
Anæmi	24 (9,1)	48 (18)
Trombocytopeni	15 (5,7)	25 (9,4)
Febril neutropeni	14 (5,3)	17 (6,4)
Fald i neutrofiltal	17 (6,4)	17 (6,4)
Leukopeni	17 (6,4)	14 (5,3)
Hyponatriæmi	10 (3,8)	7 (2,6)
Pneumoni	5 (1,9)	9 (3,4)
Fald i hvide blodlegemer	4 (1,5)	6 (2,3)
Forhøjet lipase	9 (3,4)	4 (1,5)
Fald i blodplader	4 (1,5)	6 (2,3)
Hypertension	8 (3)	1 (0,4)
Forhøjet amylase	6 (2,3)	1 (0,4)



Tabel 7 giver oversigt over alvorlige uønskede hændelser rapporteret hos ≥ 2 patienter i enten durvalumab + kemoterapi- eller kemoterapiarmen.

Tabel 7. Oversigt over alvorlige uønskede hændelser rapporteret hos ≥ 2 patienter enten i durvalumab + kemoterapi- eller kemoterapiarmen

Uønskede hændelser, n (%)	Durvalumab + kemoterapi n = 265	Kemoterapi n = 266
Andel patienter med alvorlige uønskede hændelser, n (%)	86 (32,5)	97 (36,5)
Febril neutropeni	12 (4,5)	12 (4,5)
Pneumoni	6 (2,3)	11 (4,1)
Anæmi	5 (1,9)	12 (4,5)
Pancytopeni	4 (1,5)	3 (1,1)
Hyponatriæmi	2 (0,8)	4 (1,5)
Neutropeni	2 (0,8)	7 (2,6)
Diarré	2 (0,8)	4 (1,5)
Pneumonitis	3 (1,1)	3 (1,1)
Kronisk obstruktiv lungesygdom	3 (1,1)	1 (0,4)
Septisk chok	3 (1,1)	0
Sepsis	3 (1,1)	1 (0,4)
Trombocytopeni	1 (0,4)	9 (3,4)
Opkast	0	3 (1,1)
Dyspnø	0	3 (1,1)
Cerebrovaskulær hændelse	0	3 (1,1)
Hypokaliæmi	0	3 (1,1)

Flere patienter i durvalumab + kemoterapiarmen oplevede immunrelaterede uønskede hændelser sammenlignet med kemoterapiarmen (20,0 % vs. 2,6 %) hvor hhv. 4,9 % og 0,4 % af disse var af grad ≥ 3 [6]. Tabel 8 giver en oversigt over typer af immunrelaterede uønskede hændelser.



Tabel 8. Oversigt over immunrelaterede uønskede hændelser [6]

Uønskede hændelser, n (%)	Durvalumab + kemoterapi n = 265		Kemoterapi n = 266	
	Alle grad	Grad 3-4	Alle grad	Grad 3-4
Andel patienter med immunrelaterede uønskede hændelser	53 (20,0)	13 (4,9)	7 (2,6)	1 (0,4)
Hypothyroid hændelser	24 (9,1)	0	2 (0,8)	0
Hyperthyroid hændelser	14 (5,3)	0	0	0
Diarré/colitis	5 (1,9)	2 (0,8)	1 (0,4)	0
Dermatitis/udslæt	5 (1,9)	0	2 (0,8)	0
Hepatiske hændelser	7 (2,6)	5 (1,9)	0	0
Pneumonitis	7 (2,6)	2 (0,8)	2 (0,8)	1 (0,4)
Binyrebarkinsufficiens	2 (0,8)	0	0	0
Thyroiditis	4 (1,5)	0	0	0
Type 1 diabetes	4 (1,5)	4 (1,5)	0	0
Hypofysitis	0	0	0	0
Pankreatiske hændelser	1 (0,4)	1 (0,4)	0	0
Myocarditis	0	0	0	0
Kronisk leddegigt (<i>arthritis</i>)	2 (0,8)	0	0	0
Grad 5*	2 (0,8)	-	1 (0,4)	-

*Levertoksicitet og interstitiel lungesygdom i durvalumab + kemoterapiarmen og pneumonitis i kemoterapiarmen.

Medicinrådets vurdering af sikkerhed

Behandling med enten durvalumab + kemoterapi eller kemoterapi alene påvirker især knoglemarven (f.eks. neutropeni og anæmi), samt mave-tarm-kanalen (f.eks. diarré og kvalme). Tabel 6 og Tabel 7 viser, at for flere af hændelserne var frekvensen højere i kemoterapiarmen, hvilket sandsynligvis skyldes, at patienterne i kemoterapiarmen modtog længere behandling med kemoterapi end durvalumab + kemoterapiarmen. Således oplever flere patienter grad ≥ 3 uønskede hændelser eller alvorlige uønskede hændelser i kemoterapiarmen, men forskellen er dog lille mellem armene og ikke statistisk signifikant, se Tabel 5. Lidt flere patienter i durvalumab + kemoterapiarmen stoppede i behandling grundet uønskede hændelser sammenlignet med kemoterapiarmen, men også her var forskellen ikke statistisk signifikant.



Den største forskel mellem armene lå i andel af patienter, der oplevede immunrelaterede uønskede hændelser jf. Tabel 8. De fleste af disse var dog af lav grad.

Overordnet svarer bivirkningsprofilen for durvalumab fra CASPIAN-studiet til den kendte bivirkningsprofil for durvalumab [19], uden nogen nye sikkerhedssignaler. Derudover viste CASPIAN-studiet, at tillæg af durvalumab til nuværende standardbehandling med kemoterapi ikke var forbundet med flere grad ≥ 3 eller alvorlige uønskede hændelser. Til gengæld var behandlingen forbundet med flere immunrelaterede uønskede hændelser.

2.6 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

Datagrundlaget for vurdering af durvalumab + 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, IMpower133 (atezolizumab + kemoterapi vs. placebo + kemoterapi), der også har vist effekt af tillæg af immunterapi hos en tilsvarende patientpopulation [20,21]. Dertil var CASPIAN-studiet ublindat, hvilket introducerer usikkerhed i forhold til opgørelserne af især helbredsrelateret livskvalitet og sikkerhed.

Studiet indikerer, at ved behandling med durvalumab + kemoterapi er der en mindre andel af patienterne, der bliver langtidsoverlevende (17,6 % af patienterne var stadigvæk i live ved år 3). Disse patienter karakteriseres ved at være i bedre performancestatus og have færre lever- og hjernemetastaser ved baseline. Datagrundlaget er relativt modent (> 80 % af hændelserne er indtruffet i durvalumab + kemoterapiarmen for både OS og PFS), og studiepopulationen er overordnet repræsentativ for en forventet dansk patientpopulation i performancestatus 0-1.

3. Sundhedsøkonomisk analyse

Den sundhedsøkonomiske analyse er en cost-utility-analyse, der estimerer de inkrementelle omkostninger pr. vundet kvalitetsjusteret leveår (QALY) ved behandling med durvalumab + kemoterapi sammenlignet med kemoterapi.

Analysen er baseret på CASPIAN-studiet. Ansøger anvender således data for OS, PFS samt helbredsrelateret livskvalitet og sikkerhed som beskrevet i hhv. afsnit 2.4.3, 2.4.4, 2.4.5 og 2.5.



3.1 Analyseperspektiv

I overensstemmelse med Medicinrådets metoder har ansøger valgt et begrænset samfundsperspektiv. På baggrund af ekspertudtalelse anvender ansøger en tidshorizont på 30 år og antager en alder på 70 år i den sundhedsøkonomiske model. Dette er en opjustering af alderen sammenlignet med CASPIAN-studiet, hvor patienterne havde en gennemsnitsalder på 62 år ved studiets opstart.

Når startalderen øges, vil en eventuel korrektion for baggrunds dødelighed i de estimerede OS-kurver indtræffe tidligere, ligesom aldersjustering af nytteværdierne vil tage udgangspunkt i en højere startalder. Alle effektestimaterne, som anvendes i den sundhedsøkonomiske analyse, er fortsat baseret på studiedata fra CASPIAN-studiet, hvor patienterne i gennemsnit var 62 år ved studiestart. Medicinrådet forventer ikke, at forskellen i alderen ved baseline vil have betydning for overførbareheden af de observerede relative effektestimater.

Omkostninger og effekter er diskonteret med en rate på 3,5 % pr. år efter det første år.

Medicinrådets vurdering af analyseperspektiv

Medicinrådet anvender, som ansøger, en tidshorizont på 30 år, da tidshorizonten er lang nok til, at alle væsentlige forskelle i sundhedsmæssige gevinster og omkostninger er inkluderet i analysen.

3.2 Model

Ansøger har benyttet en *partitioned survival*-model til at estimere de inkrementelle QALY og omkostninger forbundet med behandling med durvalumab + kemoterapi sammenlignet med kemoterapi alene. Ansøgers model (se Figur 8) består af tre helbredsstadier:

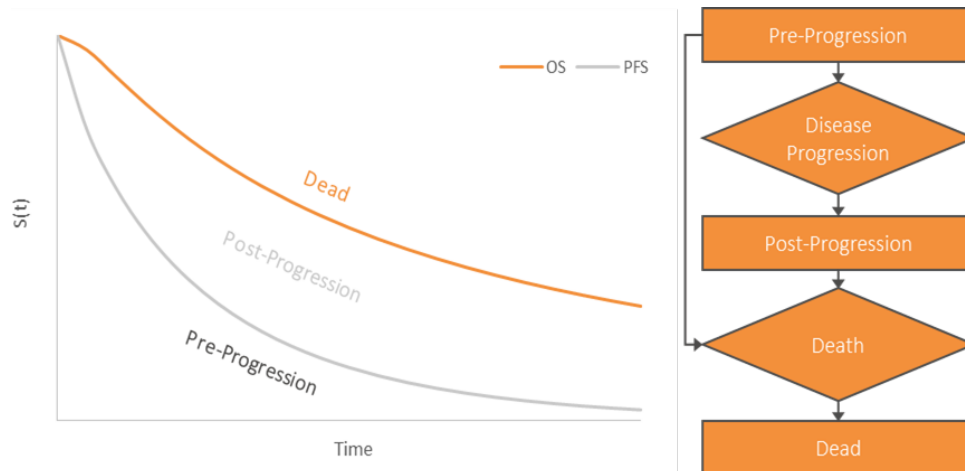
1. Progressionsfri (PF)
2. Progredieret sygdom (PD)
3. Død (absorberende stadie).

I modellen starter alle patienterne i PF-stadiet, hvorfra deres bevægelse gennem modellen baseres på ekstrapoleret OS- og PFS-data fra CASPIAN-studiet, se afsnit 2.4.3 og 2.4.4.

Patienternes tid i PF-stadiet bestemmes ud fra den modellerede kurve for PFS. Den samlede tid patienterne befinder sig i PD-stadiet, estimeres ud fra de modellerede PFS- og OS-kurver, som den andel patienter, der hverken befinder sig i PF-stadiet eller i stadiet død. Fra PD-stadiet kan patienten udelukkende bevæge sig til det absorberende stadie død. Andelen af patienter i stadiet død bliver estimeret på baggrund af den modellerede OS-kurve.



Modellen har en cykluslængde på 1 uge, og ansøger benytter *half-cycle correction*.



Figur 8. Oversigt over modelstruktur

Ud over at estimere, hvor længe patienterne er i hvert stadie, er det også nødvendigt at estimere behandlingsvarigheden (*time to treatment discontinuation*, TTD). Ifølge dansk klinisk praksis for immunterapier modtager patienter maksimalt behandling indtil progression.

Da der i CASPIAN-studiet er patienter, der behandles efter progression, har ansøger valgt at modellere behandlingsvarigheden på baggrund af PFS-data fra CASPIAN-studiet i begge arme. Ekstrapoleringen af PFS-kurverne er beskrevet i afsnit 2.4.4. Ansøger har desuden sat en maksimal behandlingsvarighed for kemoterapi i interventionsarmen på 4 serier, hvilket er i overensstemmelse med dansk klinisk praksis, hvor kemoterapi gives i 4-6 serier (oftest 4 serier), se afsnit 3.4.

Medicinerådets vurdering af model

Medicinerådet anvender ansøgers modelstruktur og antagelser vedr. behandlingsvarighed for durvalumab + kemoterapi.

I ansøgers analyse er der kun sat en begrænsning på behandlingens længde for kemoterapien i interventionsarmen (4 serier), mens behandlingen med kemoterapi i komparatorarmen fortsætter til progression. Herved estimeres en gennemsnitlig behandlingsvarighed på 8 måneder i komparatorarmen, hvilket er betydeligt mere, end hvad der gives i dansk klinisk praksis (4-6 serier (ca. 3-4,5 måned)). Medicinerådet justerer derfor behandlingsvarigheden i komparatorarmen, således at behandlingen med kemoterapi alene begrænses til 6 serier. Dette resulterer i, at den gennemsnitlige behandlingsvarighed reduceres til 3,5 måneder, hvilket ligeledes er i overensstemmelse med den observerede TTD i komparatorarmen i CASPIAN-studiet.

I CASPIAN-studiet var der ikke inkluderet en maksimal behandlingsvarighed for durvalumab. Behandlingsvarigheden for immunterapier i Danmark begrænses ofte til maksimalt 2 år. For de effektdata fra CASPIAN-studiet, der indgår i vurderingen, blev der givet median 7 doser durvalumab (interval: 1-52), hvilket betyder, at den længst givne durvalumab-behandling svarer til omkring 4 år (52 doser). Derfor begrænses behandlingsvarigheden for durvalumab til maksimum 4 år i hovedanalysen. Derudover



foretager Medicinrådet også en følsomhedsanalyse, hvori behandlingsvarigheden for durvalumab begrænses til 2 år, hvilket er i overensstemmelse med dansk klinisk praksis for immunterapier, se resultatet af følsomhedsanalysen i afsnit 3.6.2.

En samlet oversigt over den modellerede gennemsnitlige behandlingsvarighed, PFS og OS er præsenteret i Tabel 9.

Tabel 9. Modelleret gennemsnitlig behandlingsvarighed, PFS og OS i Medicinrådets hovedanalyse, ikke diskonterede tal

Behandling	Behandlingsvarighed [måneder]	PFS [måneder]	OS [måneder]
Durvalumab + kemoterapi	10	19	31
Kemoterapi	3,5	8	15

Note: Progressionsfri overlevelse (PFS), samlet overlevelse (OS).

3.3 Nyttværdier

I CASPIAN-studiet blev data for helbredsrelateret livskvalitet indsamlet vha. EQ-5D-5L, EORTC-QLQ-C30 og EORTC-QLQ-LC13, se beskrivelse i Bilag 3. Til beregning af nytteværdier er der i CASPIAN-studiet indsamlet besvarelser med det generiske EQ-5D-5L-spørgeskema. Besvarelserne er konverteret til nytteværdier med danske præferencevægte. Nyttværdierne er aldersjusteret i overensstemmelse med Medicinrådets metodevejledning, således at nytteværdierne er aftagende med alderen som følge af den øgede sygelighed og funktionsnedsættelse, der generelt kan være forbundet med en stigende levealder.

Indsamlingsfrekvensen for EQ-5D-5L er den samme, som for de øvrige livskvalitetsværktøjer og er beskrevet i afsnit 2.4.5.

3.3.1 Beregning af nytteværdier

Ansøger antager, at manglende data er *missing-at-random* (MAR) og anvender en *mixed model for repeated measurements* (MMRM), hvor der tages højde for, at hver patient kan besvare spørgeskemaet flere gange. Ansøger argumenterer dog ikke for, hvorfor MAR-antagelsen er en rimelig antagelse.

Ansøger anvender stadiespecifikke nytteværdier for stadierne PF og PD. Til estimering af nytteværdierne har ansøger anvendt en regressionsmodel, hvor "progression" medtages som forklarende variabel, hvorfra den gennemsnitlige nytteværdi for hhv. progressionsfri og progredieret sygdom er udledt. Ansøger antager, at nytteværdierne er behandlingsuafhængige, og har gennem regressionsanalyser demonstreret, at nytteværdierne imellem behandlingsarmene ikke er statistisk signifikant forskellige fra hinanden.



Tabel 10. Ansøgers estimerede nytteværdier

HRQoL	Nytteværdier [95 % CI]	Instrument	Præferencevægte
PF	0,834 [0,819; 0,849]	EQ-5D-5L	Danske vægte [22]
PD	0,802 [0,781; 0,824]	EQ-5D-5L	Danske vægte [22]

3.3.2 Estimering af fald i nytteværdi i modellen

Ansøger inkluderer fald i helbredsrelateret livskvalitet som følge af uønskede hændelser. Ansøger inkluderer uønskede hændelser af grad 3-4, som havde en samlet incidens på $\geq 2\%$ i mindst én af behandlingsarmene fra CASPIAN-studiet, se Tabel 6.

Fald i nytteværdi som følge af uønskede hændelser blev ikke eksplicit opfanget i CASPIAN-studiet. Ansøger har derfor identificeret en række studier, hvor nytteværdier blandt patienter, der har lungekræft, andre lungesygdomme, asymptomatisk hyperparathyreoidisme og patienter, der har fået komplet udskiftning af hofte og knæ, fremgår.

Fald i nytteværdi tilskrives som et engangsfald i modellens første cyklus og estimeres som et vægtet gennemsnit af bivirkningerne på tværs af incidens og varighed af bivirkningerne. Ansøger estimerer det samlede QALY fald til -0,0015 i durvalumab + kemoterapiarmen og -0,0019 for kemoterapiarmen.

Medicinrådets vurdering af helbredsrelateret livskvalitet

Datagrundlaget og tilgangen til beregning af nytteværdierne, herunder anvendelsen af studiedata med EQ-5D-5L og danske præferencevægte, er fyldestgørende.

Ændringen i nytteværdierne fra PF til PD og antagelsen om samme nytteværdier i de to behandlingsarme er plausible, idet forskellen på nytteværdierne mellem behandlingsarmene ikke er statistisk signifikant. Overordnet set vurderer Medicinrådet dog, at niveauet for nytteværdierne i begge helbredsstadier, PF og PD, er overestimeret sammenlignet med tidligere sager vedr. lungekræft behandlet i Medicinrådet [23]. Dertil kommer at patienterne ofte er ældre med særlig svær sygdom og performance status 1 ($> 60\%$ i CASPIAN-studiet). Til sammenligning estimeres det i Legemiddelverket (i Norge) vurdering af atezolizumab til ES-SCLC på baggrund af IMpower-133-studiet, at patienter i PF- og PD-stadierne havde et livskvalitetsniveau svarende til hhv. 0,735 og 0,721 [24]. Dette afspejler i højere grad Medicinrådets forventning til det generelle livskvalitetsniveau for patienter med ES-SCLC, der kandiderer til behandling med durvalumab + kemoterapi.



Medicinrådet anvender dog data fra CASPIAN-studiet i hovedanalysen og foretager en kritisk deterministisk følsomhedsanalyse, hvor nytteværdierne baseres på livskvalitetsdata fra IMpower-133-studiet. Dette skyldes, at Medicinrådet ikke haft mulighed for at vurdere patientkarakteristika, dataindsamlingen og databehandling i IMpower-133-studiet. Derudover er nytteværdierne fra den norske vurdering af atezolizumab ikke er baseret på de danske præferencevægte, hvilket kan resultere i en fejlestimering af ukendt størrelse. Følsomhedsanalysen vurderes dog at være relevant, idet niveauet for livskvalitet er mere i overensstemmelse med tidligere sager vedr. lungekræft behandlet i Medicinrådet samt Medicinrådets forventning til livskvalitetsniveauet. Følsomhedsanalyserne viser, at nytteværdierne for PF- og PD-stadierne har mindre betydning for resultatet af analysen, se afsnit 3.6.2.

Medicinrådet anvender ansøgers estimering af fald i helbredsrelateret livskvalitet som følge af uønskede hændelser. Samlet set vurderes fald i helbredsrelateret livskvalitet som følge af uønsket hændelser at være af mindre betydning, idet forskellen i forekomsten af grad ≥ 3 uønskede hændelser og alvorlige uønskede hændelser er lille mellem de to behandlingsarme.

3.4 Omkostninger

I det følgende præsenteres antagelserne i analysen vedrørende omkostningerne ved behandling med durvalumab + kemoterapi sammenlignet med kemoterapi alene.

I den sundhedsøkonomiske analyse inkluderer Medicinrådet lægemiddelomkostninger, administrationsomkostninger, monitoreringsomkostninger, omkostninger til håndtering af uønsket hændelser og efterfølgende behandling samt patient- og transportomkostninger. Omkostninger forbundet med pårørendes tid er ekskluderet fra Medicinrådets hovedanalyse, da ansøger ikke har argumenteret for inklusionen af disse.

Det er primært omkostninger relateret til behandling med durvalumab, som har betydning for analysens resultat.

3.4.1 Lægemiddelomkostninger

Ansøger har, jf. Medicinrådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler, estimeret lægemiddelomkostninger på baggrund af apotekets indkøbspris (AIP). Dosis anvendt i ansøgers analyse er baseret på dosering af durvalumab + kemoterapi og kemoterapi alene i CASPIAN-studiet, se afsnit 1.3.

Ansøger anvender en gennemsnitlig kropsvægt på 73 kg og det gennemsnitlige kropsoverfladeareal (BSA) på 1,83 m² fra CASPIAN-studiet til at estimere den gennemsnitlige dosis ved behandling med platinbaseret kemoterapi. Ansøger har gjort det muligt at anvende en vægtbaseret dosering og en fast dosering for behandling med durvalumab i den sundhedsøkonomiske model. Ansøger har i hovedanalysen anvendt den vægtbaserede dosering på 20 mg/kg.



For intervention og komparator har ansøger antaget, at behandlingen med carboplatin/cislatin fordeler sig således, at 75 % behandles med carboplatin, mens 25 % behandles med cislatin.

I interventionsarmen antager ansøger en relativ dosis intensitet (RDI) på 95 % for durvalumab og 100 % for etoposid og platinbaseret kemoterapi, mens der i komparatorarmen antages en RDI på 90 % for etoposid og 93 % for platinbaseret kemoterapi. De anvendte RDI'er for intervention og komparator baserer ansøger på CASPIAN-studiet.

Medicinrådets vurdering af lægemiddelomkostninger

Medicinrådet har lavet en række ændringer af antagelserne vedrørende opgørelse af lægemiddelomkostninger, som er beskrevet i det følgende. På baggrund af produktresuméet og CASPIAN studiet anvender Medicinrådet fast dosering (1.500 mg) i hovedanalysen.

For intervention og komparator justerer Medicinrådet behandlingen med carboplatin/cislatin, så den fordeler sig således, at 95 % behandles med carboplatin, mens 5 % behandles med cislatin, se afsnit 1.4.

Derudover vurderer Medicinrådet, at der i praksis vil være nært sammenlignelige forhold imellem durvalumab + kemoterapi og kemoterapi alene, hvad angår RDI af kemoterapi. Derfor ændrer Medicinrådet RDI for kemoterapi i durvalumab + kemoterapi-armen, sådan at denne svarer til RDI for kemoterapi alene.

Medicinrådet bemærker, at ansøger har valgt i.v. behandling for alle lægemidler i interventions- og komparatorarmen. I dansk klinisk praksis vil etoposid blive givet peroralt som 200-240 mg/m² pr. dag på dag 1-3, se afsnit 2.3.2 og 2.3.3. Medicinrådet justerer derfor den sundhedsøkonomiske analyse således, at omkostningerne afspejler, at etoposid gives peroralt.

Lægemiddelomkostningerne til især durvalumab vurderes at have stor betydning for analysens resultat. Medicinrådet udskifter AIP med sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP), se Tabel 11.

Tabel 11. Lægemiddelpriser anvendt i Medicinrådets hovedanalyse [juni, 2024]

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	SAIP [DKK]	Kilde
Durvalumab	50 mg/ml	2,4 ml	■	Amgros
Durvalumab	50 mg/ml	10 ml	■	Amgros
Etoposid	50 mg	20 stk	■	Amgros
Carboplatin	10 mg/ml	15 ml	■	Amgros
Carboplatin	10 mg/ml	45 ml	■	Amgros



Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	SAIP [DKK]	Kilde
Cisplatin	1 mg/ml	50 ml	■	Amgros
Cisplatin	1 mg/ml	100 ml	■	Amgros

3.4.2 Administrationsomkostninger

Ansøger inkluderer omkostninger forbundet med administration af lægemidlerne, der bliver administreret intravenøst på hospitalet. Til at estimere enhedsomkostningen forbundet med én administration anvender ansøger en DRG-takst på 1.625 DKK (DRG 2024: 09MA98).

Medicinrådets vurdering af administrationsomkostninger

Medicinrådet anvender ansøgers tilgang og antagelser vedrørende estimering af omkostninger forbundet med administration.

3.4.3 Monitoreringsomkostninger

Ansøger antager, at patienter får regelmæssig opfølgning på behandling, CT-scanninger, EKG og blodprøvetagninger. Ansøger baserer sine antagelser vedr. frekvens for monitorering på CASPIAN samt kliniske antagelser, som ansøger har fået valideret ved en dansk klinisk ekspert. DRG-takster 2024 og Takstkortet 2024 anvendes til at estimere omkostningerne, se Tabel 12.

Tabel 12. Omkostninger til monitorering anvendt i ansøgers analyse

Aktivitet	Andel (%)	Frekvens	Enhedsomkostning DKK]	DRG-kode	Kilde
Sygehusbesøg					
Onkolog + sygeplejerske	100 %	PF: 1,45/md.	1.625	09MA98 MDC09 1-dagsgruppe, pat. Mindst 7 år	Sundhedsdatastyrelsen. DRG-takster 2024 [25]
	50 %	PD: 1/md.			
Skanninger og monitorering					
CT-skanning	100 %	0,5 skanning/md	2.021	30PR07 CT-scanning, ukompliceret, el. osteodensitometri	Sundhedsdatastyrelsen. DRG-takster 2024 [25]
EKG	100 %	0,15 undersøgelser/md.	196	Elektrokardiogram (EKG) – 12 afledninger	Takstkort 29A – Laboratorieundersøgelser [26]



Aktivitet	Andel (%)	Frekvens	Enhedsomkostning DKK]	DRG-kode	Kilde
Profylaktisk kraniebestråling (Kun tilladt for komparator i CASPIAN)	30 %	10 fraktioner	44.255	Antages ens med anden radioterapi. 27MP05 Strålebehandling, konventionel, mindst 5 fraktioner	Sundhedsdatastyrelsen. DRG-takster 2024 [25]
Thorax og anden radioterapi (progression)	20 %	10 fraktioner	44.255	27MP05 Strålebehandling, konventionel, mindst 5 fraktioner	Sundhedsdatastyrelsen. DRG-takster 2024 [25]
Blodprøve til at estimere GFR	50 %	1 test (månedlig)	75	7112 P-kreatinin	Takstkort 29A - Laboratorieundersøgelser

Medicinrådets vurdering af monitoreringsomkostninger

Ansøger medregner omkostninger til blodprøver, som forventes at være inkluderet i de anvendte DRG-takster. For at undgå dobbelttælling inkluderer Medicinrådet kun DRG-taksterne i hovedanalysen. Medicinrådet anvender derudover ansøgers tilgang og antagelser vedrørende estimering af omkostninger forbundet med monitorering, men justerer enkelte af frekvenserne, så de stemmer overens med dansk klinisk praksis, se Tabel 13.

Tabel 13. Omkostninger til monitorering anvendt i Medicinrådets hovedanalyse

Aktivitet	Andel (%)	Frekvens	Enhedsomkostning DKK]	DRG-kode	Kilde
Sygehusbesøg					
Konsultation ved onkolog/sygeplejerske	100 %	PF: 1,45/md.	1.625	09MA98 MDC09 1-dagsgruppe, pat. Mindst 7 år	Sundhedsdatastyrelsen. DRG-takster 2024 [25]
	50 %	PD: 0,33/md.			
Skanninger og monitorering					
CT-skanning	100 %	0,5 skanning/md	2.021	30PR07 CT-scanning, ukompliceret, el. osteodensitometri	Sundhedsdatastyrelsen. DRG-takster 2024 [25]



Aktivitet	Andel (%)	Frekvens	Enhedsomkostning DKK]	DRG-kode	Kilde
EKG	100 %	0,15 undersøgelser/md.	196	Elektrokardiogram (EKG) – 12 afledninger	Takstkort 29A – Laboratorieundersøgelser [26]
Profylaktisk kraniebestråling (Kun tilladt for komparator I CASPIAN)	10 %	4-10 fraktioner	44.255	Antages ens med anden radioterapi. 27MP05 Strålebehandling, konventionel, mindst 5 fraktioner	Sundhedsdatastyrelsen. DRG-takster 2024 [25]
Thorax og anden radioterapi (progression)	20 %	10 fraktioner	44.255	27MP05 Strålebehandling, konventionel, mindst 5 fraktioner	Sundhedsdatastyrelsen. DRG-takster 2024 [25]

3.4.4 Bivirkningsomkostninger

Ansøger har inkluderet omkostninger forbundet med uønskede hændelser ved behandling med henholdsvis durvalumab + kemoterapi og kemoterapi alene. Ansøger anvender de rapporterede frekvenser for uønskede hændelser af grad 3-4 fra CASPIAN med incidens > 2 % i mindst én af behandlingsarmene.

Ansøger estimerer bivirkningsomkostninger på baggrund af DRG-takster. Omkostningerne tillægges som en engangsomkostning i modellens første cyklus.

Tabel 14. Omkostninger til uønskede hændelser anvendt i Medicinrådets/ansøgers hovedanalyse

	Durvalumab [%]	EP [%]	Enhedsomkostning [DKK]	Kilde
Anæmi	7,9 %	14,3 %	3.959	16MP06 Mangelanæmier, totalomkostning divideret med antal dage (21).
Febril neutropeni	4,9 %	6,4 %	10.430	48PR02 Immunmodulerende behandling, 1-dags (DKK 10.545) + 16PR02 Transfusion af blod (DKK 3.969).
Leukopeni	5,7 %	5,3 %	37.129	16MA03 Granulo- og trombocytopeni.



	Durvalumab [%]	EP [%]	Enhedsomkostning [DKK]	Kilde
Forhøjet lipaseniveau	3,0 %	0,4 %	1.989	17MA98 MDC17 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år.
Kvalme/opkast	0,0 %	2,6 %	3.419	06MA17 Observation for sygdom i fordøjelsesorganerne, u. endoskopi.
Neutropeni	23,0 %	32,3 %	37.129	16MA03 Granulo- og trombocytopeni.
Lavt neutrofilital	6,0 %	6,4 %	1.989	17MA98 MDC17 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år.
Lavt blodpladeniveau	1,5 %	2,3 %	1.989	17MA98 MDC17 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år.
Trombocytopeni	5,3 %	9,0 %	37.129	16MA03 Granulo- og trombocytopeni.
Lavt niveau af røde blodlegemer	1,5 %	2,3 %	1.989	17MA98 MDC17 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år.

Alle DRG-takster er baseret på Sundhedsdatastyrelsens DRG-katalog 2024 [25].

Medicinerådets vurdering af bivirkningsomkostninger

Medicinerådet anvender ansøgers tilgang og antagelser vedrørende estimering af omkostninger forbundet med uønskede hændelser. Medicinerådet inkluderer herudover omkostninger forbundet med immunmedierede uønskede hændelser af grad 3 og 4 med incidens > 2 % i mindst én af behandlingsarmene, se Tabel 15.

Tabel 15. Immunmedierede uønskede hændelser af grad 3 og 4 inkluderet i Medicinerådets hovedanalyse

	Durvalumab [%]	EP [%]	Enhedsomkostning [DKK]	Kilde
Hepatitis	0,4 %	0,0%	43.718	07MA06 Akut infektiøs eller toksisk leversygdom
Infusionsrelaterede reaktioner	0,8 %	0,0%	4.960	21MA01 Allergiske og allergi-lignende reaktioner
Pneumonitis	0,8 %	0,4%	35.426	04MA14 Lungebetændelse og pleurit, pat. 18-59 år. Source

3.4.5 Efterfølgende behandlinger

Ansøger har inkluderet lægemiddel- og administrationsomkostninger forbundet med efterfølgende behandlinger i 2. og 3. linje. Ansøger har, jf. Medicinerådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler, estimeret lægemiddelomkostninger



på baggrund af apotekets indkøbspris (AIP). For de efterfølgende behandlinger antager ansøger en RDI på 100 % baseret på CASPIAN-studiet.

Patienterne er i ansøgers analyse kandidater til 2. linjebehandling, når behandling med 1. linjebehandlingen er ophørt. Dette estimerer ansøger på baggrund af PFS-kurven fra CASPIAN-studiet.

Ansøger antager, at 53 % og 47 % af patienterne i hhv. durvalumab + kemoterapi og kemoterapiarmen modtager 2. linjebehandling. Af dem, som modtog 2. linjebehandling, antager ansøger, at 35 % og 40 % af patienterne i hhv. durvalumab + kemoterapi og kemoterapiarmen modtager 3. linjebehandling.

Ansøger vurderer, at der ikke er én standard 2. eller 3. linjebehandling for patientpopulationen og anvender derfor data fra CASPIAN-studiet til at estimere fordelingen til de forskellige efterfølgende behandlinger samt behandlingsvarigheden, se tabellen i bilag 12.4. Ansøger inkluderer kun behandlinger, der er givet til mere end 2 % af patienterne i den pågældende behandlingslinje.

Antagelserne ang. patienternes vægt, BSA, lægemiddelspild og administrationsomkostninger er de samme, som beskrevet i afsnit 3.4.1. Der antages en RDI på 100 % for 2. og 3. linjebehandlingerne.

Medicinerådets vurdering af efterfølgende behandlinger

Medicinerådet justerer antagelserne vedr. efterfølgende behandling således, at andelen af patienter, der får efterfølgende behandling, afspejler andelen i CASPIAN-studiet, se Bilag 2. Der fraregnes altså ikke de behandlinger, der er givet til mindre end 2 % af patienterne. Derudover justeres de efterfølgende behandlinger, så de afspejler dansk klinisk praksis, se Tabel 16.

Tabel 16. Efterfølgende behandling anvendt i Medicinerådets hovedanalyse

Lægemidler	Andel i durvalumab + kemoterapi	Andel i kemoterapi
2. linjebehandling	46,6 %	46,8 %
Etoposid + carboplatin	55 %	55 %
Topotecan	45 %	45 %
3. linjebehandling	41,6 %	40,5 %
Etoposid + carboplatin	40 %	40 %
Topotecan	59 %	59 %
Cyclophosphamide + Doxorubicin + Vincristine	1 %	1 %



Tabel 17. Lægemiddelpriiser til efterfølgende behandling anvendt i Medicinrådets hovedanalyse (juli, 2024)

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	SAIP [DKK]	Kilde
Cyclophosphamid	200 mg	1 stk.	■	Amgros
Cyclophosphamid	500 mg	1 stk.	■	Amgros
Doxorubicin	2 mg/ml	25 ml	■	Amgros
		100 ml	■	Amgros
Etoposid	50 mg	20 stk.	■	Amgros
Topotecan	1 mg/ml	1 ml	■	Amgros
		4 ml	■	Amgros
Vincristin	1 mg/ml	1 ml	■	Amgros
		2 ml	■	Amgros

3.4.6 Patientomkostninger

Ansøger inkluderer patientomkostninger relateret til administrations- og monitoreringsbesøg på hospitalet og inkluderer patientens samt en pårørendes effektive tid brugt på hospitalsbesøg og transport.

Ansøger anvender en enhedsomkostning for patienttid på 209 DKK pr. time og transportomkostninger på 164 DKK pr. besøg, jf. Medicinrådets værdisætning af enhedsomkostninger. Ansøgers antagelser vedr. patienternes tidsforbrug er præsenteret i Tabel 18.

Tabel 18. Patienters tidsforbrug i forbindelse med administration, monitorering, behandling af uønsket hændelser og efterfølgende behandling anvendt i Medicinrådets/ansøgers hovedanalyse

Aktivitet	Tidsforbrug [timer]
Patienttid forbundet med administration, monitorering, behandling af bivirkninger og efterfølgende behandling	Antagelse: 4 timer pr. hospitalsbesøg. Progressionsfri: 100 % af patienterne Progredieret: 50 % af patienterne
Pårørendes tid forbundet med administration, monitorering, behandling af bivirkninger og efterfølgende behandling	Antagelse: 4 timer pr. hospitalsbesøg Progressionsfri: 50 % af patienterne Progredieret: 50 % af patienterne



Aktivitet	Tidsforbrug [timer]
Transportomkostninger forbundet med administration, monitorering, behandling af bivirkninger og efterfølgende behandling	Progressionsfri: 100 % af patienterne Progredieret: 50 % af patienterne Pårørende er ikke inkluderet, da det antages, at patienter og pårørende deler transport.

Medicinrådets vurdering af patientomkostninger

Medicinrådet anvender ansøgers tilgang og antagelser til estimering af patientomkostninger. Ansøger har desuden inkluderet omkostninger til pårørendes tid. Disse er ekskluderet fra Medicinrådets hovedanalyse, da ansøger ikke har argumenteret tilstrækkeligt for de antagelser, der ligger bag inklusionen af disse omkostninger.

3.5 Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse

Medicinrådet har foretaget ændringer til ansøgers analyse, disse fremgår af Tabel 19.

Tabel 19. Forskelle mellem ansøgers analyse og Medicinrådets hovedanalyse

Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Henvisning
Dosering af durvalumab	20 mg/kg	1.500 mg	Afsnit 3.4.1
Administration af etoposid	Intravenøst	Peroralt	Afsnit 2.3.2, 2.3.3 og 3.4.1
Maksimal behandlingsvarighed			Afsnit 3.2
Durvalumab:	Ingen	4 år	
Kemoterapi (komparator):	8,2 mdr.	6 serier (3,5 mdr.)	
Andel patienter der behandles med			Afsnit 3.4.1
Carboplatin	75 %	95 %	
Cisplatin	25 %	5 %	
Relativ dosis intensitet (Interventionsarmen)	Etoposid: 100 % Carboplatin/Cisplatin: 100 %	Etoposid: 90,3 % Carboplatin/Cisplatin: 93,3 %	Afsnit 3.4.1
Monitorering:			Afsnit 3.4.3
Konsultation ved onkolog/sygeplejerske i PD-stadiet:	1/md.	0,33/md.	



Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Henvi sning
Andel der får profylaktisk kraniebestrå ling (Kun tilladt for komparator i CASPIAN)	30 % (10 fraktioner)	10 % (4-10 fraktioner)	
Blodprøve til at estimere GFR	Inkluderet	Ekskluderet	
Andel, der modtager efterfølgende behandling (2. linje)	Durvalumab: 53 % Kemoterapi: 47 %	Durvalumab: 47 % Kemoterapi: 47 %	Afsnit 3.4.5
Efterfølgende behandling (2. linje) Fordeling	Se ansøgers ansøgning	Etoposid + carboplatin: 55 % Topetocan: 45 %	Afsnit 3.4.5
Andel der modtager efterfølgende behandling (3. linje)	Durvalumab: 35 % Kemoterapi: 40 %	Durvalumab: 42 % Kemoterapi: 41 %	Afsnit 3.4.5
Efterfølgende behandling (3. linje) Fordeling	Se ansøgers ansøgning	Etoposid + carboplatin: 40 % Topetocan: 59 % Cyclophosphamide + doxorubicin + vincristine: 1 %	Afsnit 3.4.5
Omkostninger forbundet med immunmedierede bivirkninger	Ekskluderet	Inkluderet	Afsnit 3.4.4
Patientomkostninger forbundet med pårørendes tid	Inkluderet	Ekskluderet	Afsnit 3.4.6

3.6 Resultater

3.6.1 Resultat af Medicinrådets hovedanalyse

I Medicinrådets hovedanalyse estimeres den gennemsnitlige QALY-gevinst pr. patient til at være 0,8 QALY, mens de inkrementelle omkostninger pr. patient er ca. [REDACTED] DKK. Dermed bliver de inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY (ICER) ca. [REDACTED] DKK. Er analysen udført med AIP, bliver de inkrementelle omkostninger pr. patient ca. 653.000 DKK, hvilket resulterer i en ICER på ca. 833.000 DKK pr. vundet QALY. Resultaterne fra Medicinrådets hovedanalyse er præsenteret i Tabel 20.



Tabel 20. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse, diskonterede tal

	Durvalumab + kemoterapi	Kemoterapi	Forskel
Lægemiddelomkostninger	■	■	■
Administrationsomkostninger	25.400	8.698	16.703
Monitoreringsomkostninger	57.382	30.162	27.219
Bivirkningsomkostninger	14.360	19.202	-4.842
Efterfølgende behandling	■	■	■
Patientomkostninger	27.984	14.723	13.261
Totale omkostninger	■	■	■
Totale leveår	2,2	1,2	1,0
Totale QALY	1,8	1,0	0,8

Forskel i omkostninger pr. vundet leveår	Beregnet med AIP: 662.748 DKK
	Beregnet med SAIP: ■
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	Beregnet med AIP: 833.356 DKK
	Beregnet med SAIP: ■

3.6.2 Medicinrådets følsomhedsanalyser

Deterministiske følsomhedsanalyser

Ansøger har gennemført en række deterministiske følsomhedsanalyser af bl.a. omkostningsparametre og nytteværdier. Så vidt muligt er konfidensintervaller brugt som udgangspunkt for øvre og nedre grænse i analysen. Hvor disse ikke har været tilgængelige, har ansøger enten brugt konfidensintervaller fra anden publiceret litteratur eller egne vurderinger af plausible udsving.

Medicinrådet har vurderet, at der er 3 følsomhedsanalyser, som har særlig relevans for vurderingen, og som er præsenteret i Tabel 21. Den væsentligste følsomhedsanalyse er begrænsning af behandlingsvarigheden af durvalumab på 2 år. Denne følsomhedsanalyse er relevant, da behandlingsvarigheden af immunterapi i dansk klinisk praksis ofte er begrænset til 2 år. I CASPIAN-studiet blev durvalumab givet indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. Det resulterede i, at den længste givne durvalumab-behandling i studiet, ved det data-cut, der indgår i vurderingen, var omkring 4 år (52 doser).



Table 21. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyse sammenlignet med hovedanalysen

Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen)
Resultatet af hovedanalysen			0,8	■	■
Maksimal behandlingsvarighed - Durvalumab	2 år	3.2	0,8	■	■
Dosering - Durvalumab	Vægtbaseret 20 mg/kg		0,8	■	■
Livskvalitet	Baseret på livskvalitetsdata fra IMpower-133-studiet		0,7	■	■

Probabilistisk følsomhedsanalyse

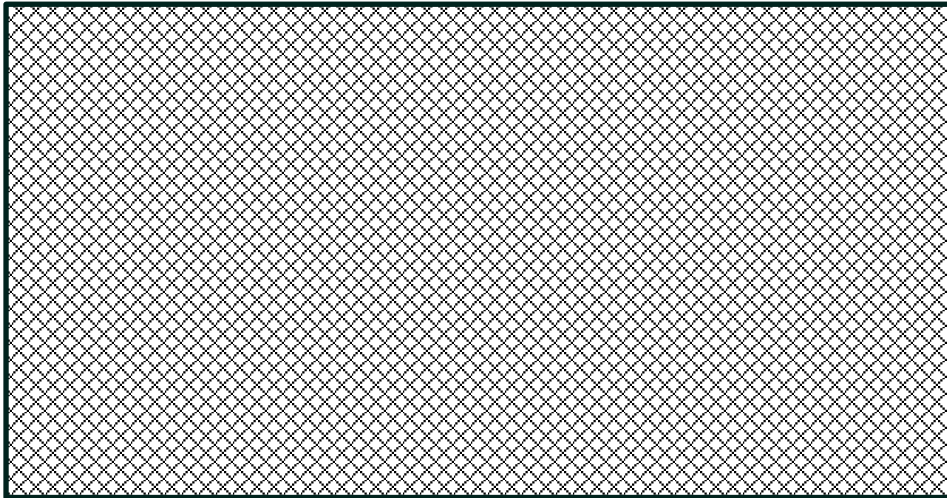
Ansøger har udført en probabilistisk følsomhedsanalyse (PSA). I en sådan følsomhedsanalyse benyttes sandsynlighedsfordelinger og specifikke plausible fordelinger for modellens enkelte input fremfor at benytte punktestimerne. Modellens resultater simuleres et stort antal gange for at estimere den samlede usikkerhed for alle parametre på en gang.

I ansøgers PSA inkluderes der blandt andet flere populationskarakteristika, herunder vægt, alder og kropsareal. Derudover inkluderes bivirkninger, nytteværdier og enhedsomkostninger.

Medicinrådet justerer PSA'en, således at omkostninger ikke inkluderes. Den fulde liste over inkluderede parametre og sandsynlighedsfordelinger findes i bilag 12.5.

Resultaterne af PSA'en tilpasset Medicinrådets hovedanalyse kan ses i Figur 9.

I tolkningen af de præsenterede resultater er det vigtigt at pointere, at denne analyse udelukkende analyserer usikkerheden i parameterestimerne. Resultaterne af PSA'en bør ses i sammenhæng med de deterministiske følsomhedsanalyser.



Figur 9. Medicinrådets probabilistiske følsomhedsanalyse af sammenligningen mellem durvalumab + kemoterapi og kemoterapi

4. Budgetkonsekvenser

4.1 Estimat af patientantal og markedsandel

På baggrund af incidensraten for ES-SCLC beskrevet i afsnit 1.2 estimerer ansøger, at ca. 160 patienter vil kandidere til behandling med durvalumab. Ansøger antager en konstant incidensrate over den 5-årige tidshorizont og forventer et markedsoptag på 30 % i år 1, 50 % i år 2, med en stigning i markedsoptaget på 10 % årligt til 80 % i år 5. Ansøger har fået valideret forventningerne hos en dansk kliniker.

Medicinrådets vurdering af ansøgers budgetkonsekvensanalyse

Medicinrådet estimerer, at 100 patienter pr. år forventes at være kandidater til behandling med durvalumab + EP til den pågældende indikation. Heraf forventes et markedsoptag på 80 % i år 1 og frem.

Tabel 22. Medicinrådets estimat af antal nye patienter pr. år.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefalet					
Durvalumab	80	80	80	80	80
EP	20	20	20	20	20
Ikke anbefalet					
Durvalumab	0	0	0	0	0



	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
EP	100	100	100	100	100

4.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen

Medicinerådet estimerer, at anvendelse af durvalumab vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5. Resultatet er præsenteret i Tabel 23. Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 51 mio. DKK i år 5.

Tabel 23. Medicinerådets analyse af totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Anbefales ikke	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale budgetkonsekvenser	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

5. Diskussion

Medicinerådet har vurderet omkostningseffektiviteten af durvalumab + kemoterapi i forhold til kemoterapi til behandling af patienter med småcellet lungekræft i udvidet sygdomsstadie.

Det underliggende studie, CASPIAN, viste, at ES-SCLC-patienter i behandling med durvalumab + kemoterapi levede længere sammenlignet med nuværende standardbehandling med kemoterapi alene. Forskellen var lille men statistisk signifikant. Studiet indikerer også, at ved behandling med durvalumab + kemoterapi er der en lille andel af patienterne, der bliver langtidsoverlevende.

CASPIAN-studiet viste, at tillæg af durvalumab til nuværende standardbehandling med kemoterapi ikke var forbundet med flere grad ≥ 3 eller alvorlige uønskede hændelser. Til gengæld var behandlingen forbundet med flere immunrelaterede uønskede hændelser.

De observerede OS- og PFS-data fra studiet var relativt modne, og studiepopulationen er overordnet repræsentativ for en forventet dansk patientpopulation i performancestatus 0-1, om end det er usikkert, hvor stor en andel af patienterne, der bliver langtidsoverlevende.



Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse viser, at de inkrementelle omkostninger mellem durvalumab + kemoterapi og kemoterapi er ca. [REDACTED] DKK, mens QALY-gevinsten er ca. 0,8 QALY. Det svarer til en inkrementel omkostningseffektivitetsratio (ICER) på ca. [REDACTED] DKK pr. QALY. Den væsentligste usikkerhed, der har betydning for analysens resultat, er relateret til behandlingsvarigheden af durvalumab. I CASPIAN-studiet blev durvalumab givet indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. Den længste givne durvalumab-behandling i studiet ved det data-cut, der indgår i vurderingen, var omkring 4 år (52 doser), hvorfor behandlingsvarigheden af durvalumab sættes til 4 år i Medicinrådets hovedanalyse. I Danmark er behandlingsvarigheden for immunterapier ofte begrænset til maksimalt 2 år. En begrænsning på behandlingsvarigheden af durvalumab på 2 år har væsentlig betydning for analysens resultat og resulterer i inkrementelle omkostninger på ca. [REDACTED] DKK og en ICER på ca. [REDACTED] DKK pr. QALY.



6. 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. 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>
6. 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>
7. 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>
8. 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>
9. 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>
10. 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>
11. 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>
 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. 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>
 15. 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>
 16. European Medicines Agency (EMA). EPAR - durvalumab SCLC. 2020; Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/imfinzi-h-c-4771-ii-0014-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf
 17. AstraZeneca. Data on file: A Phase III, Randomized, Multicenter, Open-Label, Comparative Study to Determine the Efficacy of Durvalumab or Durvalumab and Tremelimumab in Combination With Platinum-Based Chemotherapy for the First-Line Treatment in Patients with Extensiv. 2021;
 18. Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, Reinmuth N, Hotta K, Trukhin D, et al. Durvalumab plus platinum–etoposide versus platinum–etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet* [internet]. 2019;394(10212):1929–39. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673619322226>
 19. European Medicines Agency (EMA). Durvalumab produktresumé. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/da/documents/product-information/imfinzi-epar-product-information_da.pdf
 20. 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>

21. Horn L, Mansfield AS, Szczyńska 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* [internet]. 2018;379(23):2220–9. Tilgængelig fra: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1809064>
22. Jensen CE, Sørensen SS, Gudex C, Jensen MB, Pedersen KM, Ehlers LH. The Danish EQ-5D-5L Value Set: A Hybrid Model Using cTTO and DCE Data. *Appl Health Econ Health Policy*. 2021;
23. Medicinrådet. Medicinrådets anbefaling vedrørende nivolumab i kombination med ipilimumab og begrænset kemoterapi til førstelinjebehandling af uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft. 2022; Tilgængelig fra: <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/n/nivolumab-opdivo-i-komb-med-ipilimumab-og-kemoterapi-til-1-linjebehandling-af-nscl>
24. Statens legemiddelverk. ID2019_044 Atezolizumab (Tecentriq) i kombinasjon med kjemoterapi til førstelinjebehandling av utbredt småcellet lungekreft (ES-SCLC) [internet]. 2021. Tilgængelig fra: <https://www.nyemetoder.no/metoder/atezolizumab-tecentriq-indikasjon-vii/>
25. Sundhedsdatastyrelsen. DRG-takster. 2024; Tilgængelig fra: <https://sundhedsdatastyrelsen.dk/da/afregning-og-finansiering/takster-drg>
26. Laeger.dk. Takstkort - Generelle laboratorieundersøgelser [internet]. 2024. Tilgængelig fra: <https://laeger.dk/foreninger/faps/takster/takstkort>
27. Rabin R, Charro F de. EQ-SD: a measure of health status from the EuroQol Group. *Ann Med* [internet]. 2001;33(5):337–43. Tilgængelig fra: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/07853890109002087>
28. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst*. 1993;85(5):365–76.
29. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol* [internet]. 1998;16(1):139–44. Tilgængelig fra: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.1998.16.1.139>
30. Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J. Health state utilities for non small cell lung cancer. *Health Qual Life Outcomes*. 2008;6(1):84.
31. Paz-Ares LG, Dvorkin M, Chen Y, Reinmuth N, Hotta K, Trukhin D, et al. Durvalumab ± tremelimumab + platinum-etoposide in first-line extensive-stage SCLC (ES-SCLC): Updated results from the phase III CASPIAN study. *J Clin Oncol* [internet]. 2020;38(15_suppl):9002–9002. Tilgængelig fra: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.9002
32. de Naurois J, Novitzky-Basso I, Gill MJ, Marti Marti F, Cullen MH, Roila F. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* [internet]. 2010;21:v252–6. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923753419396449>



33. Basnayake C, Ratnam D. Abnormal laboratory results: Blood tests for acute pancreatitis. *Aust Prescr* [internet]. 2015;38(4):128–30. Tilgængelig fra: <https://australianprescriber.tg.org.au/articles/blood-tests-for-acute-pancreatitis.html>
34. Schremser K, Rogowski WH, Adler-Reichel S, Tufman ALH, Huber RM, Stollenwerk B. Cost-Effectiveness of an Individualized First-Line Treatment Strategy Offering Erlotinib Based on EGFR Mutation Testing in Advanced Lung Adenocarcinoma Patients in Germany. *Pharmacoeconomics* [internet]. 2015;33(11):1215–28. Tilgængelig fra: <http://link.springer.com/10.1007/s40273-015-0305-8>
35. Huang W-C, Lee C-H, Wu M-F, Huang C-C, Hsu C-H, Chen H-C, et al. Clinical features, bacteriology of endotracheal aspirates and treatment outcomes of patients with chronic obstructive pulmonary disease and community-acquired pneumonia in an intensive care unit in Taiwan with an emphasis on eosinophilia versus non-eosino. *BMJ Open* [internet]. 2018;8(9):e020341. Tilgængelig fra: <https://bmjopen.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmjopen-2017-020341>
36. Birkmeyer JD, Goodnough LT, AuBuchon JP, Noordsij PG, Littenberg B. The cost-effectiveness of preoperative autologous blood donation for total hip and knee replacement. *Transfusion* [internet]. 1993;33(7):544–51. Tilgængelig fra: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1537-2995.1993.33793325048.x>
37. Sejean K, Calmus S, Durand-Zaleski I, Bonnichon P, Thomopoulos P, Cormier C, et al. Surgery versus medical follow-up in patients with asymptomatic primary hyperparathyroidism: a decision analysis. *Eur J Endocrinol* [internet]. 2005;153(6):915–27. Tilgængelig fra: <https://academic.oup.com/ejendo/article/153/6/915/6695212>
38. Doyle J, Dezii C, A S. A pharmacoeconomic evaluation of cisplatin in combination with either etoposide or etoposide phosphate in small cell lung cancer. *Semin Oncol*. 1996;23(6 Suppl 13).



7. Sammensætning af fagudvalg

Medicinrådets 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



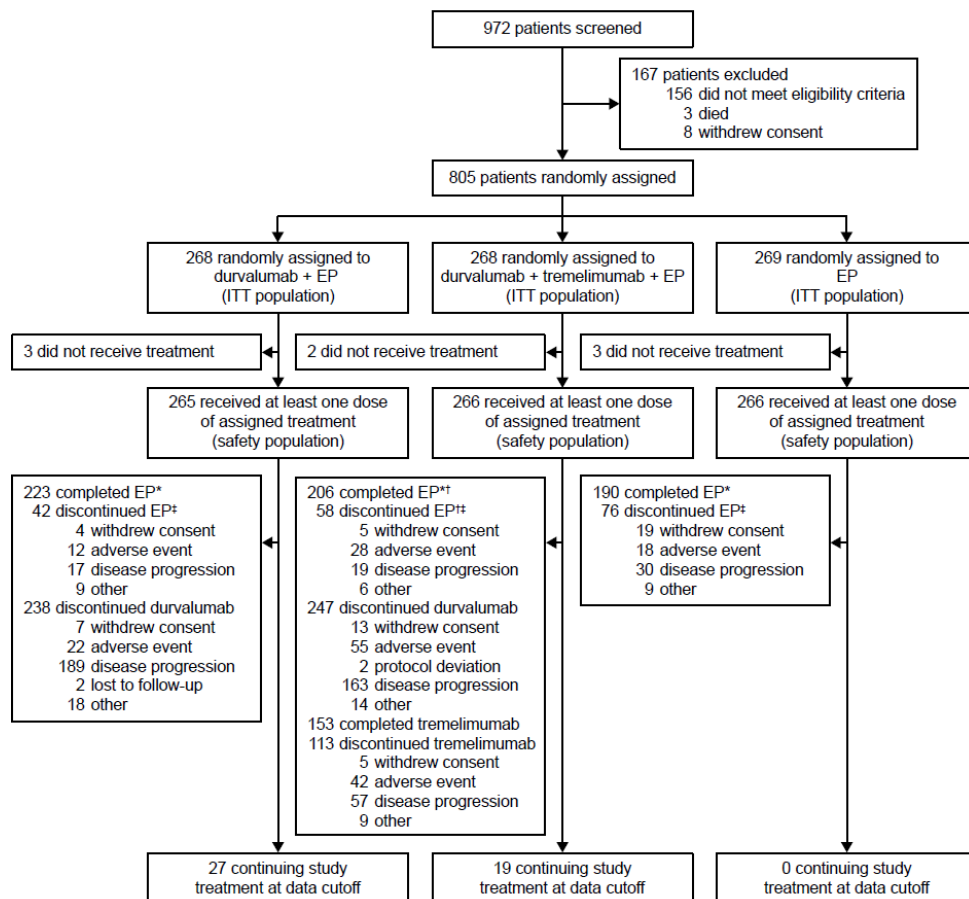
8. Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	25. september 2024	Godkendt af Medicinrådet.



9. Bilag 1

9.1 Patientdisposition i CASPIAN ved data-cut 22. marts 2021 [5]



EP, etoposide plus either cisplatin or carboplatin.

* Patients who completed EP reported the maximum cycle of chemotherapy reached for any EP component on the electronic case report form.

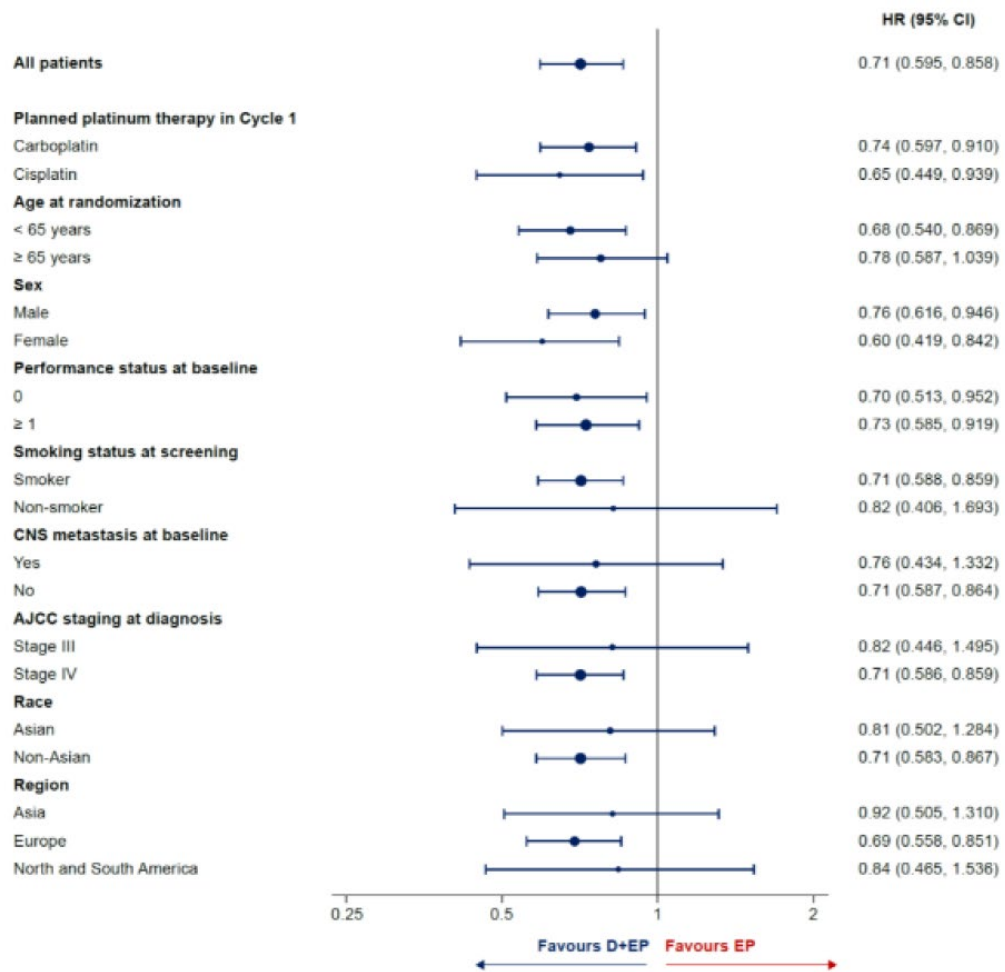
† Two patients in the durvalumab plus tremelimumab plus EP arm discontinued due to adverse events during the immunotherapy infusions before receiving any EP.

‡ A patient was considered to have discontinued EP when both etoposide and platinum were discontinued; if different reasons for discontinuation were collected, the last discontinuation reason by date was selected.



10. Bilag 2

10.1 OS-subgruppearbelysning [5]





10.2 Oversigt over efterfølgende behandling [5]

	Durvalumab + kemoterapi (N = 268)	Kemoterapi (N = 269)
Patienter, der har modtaget behandling, n (%)	265 (98,9)	266 (98,9)
Patienter stadigvæk i behandling	27 (10,1)	0
Patienter, der har modtaget efterfølgende behandling, n (%)	125 (46,6)	126 (46,8)
Kemoterapi	123 (45,9)	119 (44,2)
Enkeltstof	67 (25,0)	72 (26,8)
Platinbaseret	61 (22,8)	51 (19,0)
Andet	31 (11,6)	33 (12,3)
Immunterapi	6 (2,2)	18 (6,7)
Monoterapi	1 (0,4)	5 (1,9)
Dobbeltimmunterapi	2 (0,7)	3 (1,1)
Immunterapi + kemoterapi	1 (0,4)	4 (1,5)
Immunterapi + andet	0	0
<i>Investigational agent</i>	3 (1,1)	7 (2,6)
Andre systemiske behandlinger	3 (1,1)	5 (1,9)
Patienter, der har modtaget ≥ 1 efterfølgende behandling, n (%)	125 (46,6)	126 (46,8)
Patienter, der har modtaget ≥ 2 efterfølgende behandling, n (%)	52 (19,4)	51 (19,0)
Patienter, der har modtaget > 2 efterfølgende behandling, n (%)	17 (6,3)	16 (5,9)



11. Bilag 3

11.1 Beskrivelse af EQ-5D-5L og EORTC-QLQ-C30 livskvalitetsværktøjerne

EQ-5D-5L er et standardiseret og generisk instrument, der anvendes til at måle helbredsrelateret livskvalitet [27]. De fem dimensioner i EQ-5D-5L repræsenterer følgende forskellige helbredsaspekter: bevægelighed, personlig pleje, sædvanlige aktiviteter, smerter/ubehag og angst/depression. Hver dimension er scoret på en 5-points skala fra 1 (ingen problemer) til 5 (ikke i stand til/svære problemer). EQ-5D-5L besvarelserne præsenteres ved brug af et EQ-5D-index, hvor besvarelserne er vægtet med præferencevægte for de enkelte helbredstilstande fra den generelle danske befolkning. Det er også dette indeks, der anvendes til beregning af nytteværdier i den sundhedsøkonomiske analyse, se afsnit 3.3 for yderligere beskrivelse vedr. vægtningen.

Ved indsamling af EQ-5D-5L besvarelser indsamles desuden besvarelser på skalaen EQ-VAS, hvor patienterne angiver deres generelle helbredstilstand på besvarelsesdagen på en skala fra 0 (værst) til 100 (bedst). EQ-VAS og EQ-5D-5L opfanger forskellige aspekter af helbredsrelateret livskvalitet, hvor EQ-VAS alene måler patienternes perspektiv, mens EQ-5D-5L indekset er vægtet med den generelle befolkningens præferencer for patienternes afrapporterede helbredsrelateret livskvalitet.

EORTC QLQ-C30 er udviklet til at måle livskvaliteten hos patienter med kræft. EORTC QLQ-C30 er et spørgeskema med 30 spørgsmål og i alt 15 domæner, herunder 5 funktionsskalaer, 3 symptomskalaer, 6 enkeltstående symptomer/omstændigheder og en global livskvalitetsscore (GHS) [28]. Der anvendes en scoringsskala fra 0 til 100. En høj score på de 5 funktionsskalaer repræsenterer et højt/positivt funktionsniveau. En høj score på global helbredsstatus repræsenterer høj livskvalitet, mens en høj score på de 3 symptomskalaer repræsenterer høj forekomst af symptomer/problemer. En lille ændring i livskvalitet er defineret som en ændring på 5-10 point i en publikation, hvor størstedelen af patienterne havde brystkræft [29].



11.2 Oversigt over hvor stor andel patienter har svaret/ikke svaret EQ-5D-5L spørgeskemaet på forskellige dataindsamlingstidspunkter

Tidspunkt	HRQoL population	Mangler	Forventes at svare	Besvarelser
	N	N (%)	N	N (%)
	Antal patienter ved randomisering	Antal patienter med manglende besvarelser (% af patienter ved randomisering)	Antal patienter "at risk" ved tidspunkt X	Antal besvarelser (% af patienter, der forventes at svare)
Baseline				
Durva + EP				
EP				
Cycle 1 Day 1				
Durva + EP				
EP				
Cycle 2 Day 1				
Durva + EP				
EP				
Cycle 3 Day 1				
Durva + EP				
EP				
Cycle 4 Day 1				
Durva + EP				
EP				
Cycle 5 Day 1				
Durva + EP				
EP				
Cycle 6 Day 1				
Durva + EP				
EP				
Cycle 7 Day 1				
Durva + EP				
EP				
Cycle 8 Day 1				
Durva + EP				
EP				
Cycle 9 Day 1				
Durva + EP				
EP				
Cycle 10 Day 1				
Durva + EP				
EP				



Tidspunkt	HRQoL population	Mangler	Forventes at svare	Besvarelser
	N	N (%)	N	N (%)
Cycle 11 Day 1 Durva + EP EP	■ ■	■ ■	■ ■	■ ■
Cycle 12 Day 1 Durva + EP EP	■ ■	■ ■	■ ■	■ ■
Cycle 13 Day 1 Durva + EP EP	■ ■	■ ■	■ ■	■ ■
Cycle 14 Day 1 Durva + EP EP	■ ■	■ ■	■ ■	■ ■
Cycle 15 Day 1 Durva + EP EP	■ ■	■ ■	■ ■	■ ■
Cycle 16 Day 1 Durva + EP EP	■ ■	■ ■	■ ■	■ ■
Cycle 17 Day 1 Durva + EP EP	■ ■	■ ■	■ ■	■ ■
Cycle 18 Day 1 Durva + EP EP	■ ■	■ ■	■ ■	■ ■
Cycle 19 Day 1 Durva + EP EP	■ ■	■ ■	■ ■	■ ■
Cycle 20 Day 1 Durva + EP EP	■ ■	■ ■	■ ■	■ ■
Cycle 21 Day 1 Durva + EP EP	■ ■	■ ■	■ ■	■ ■
Cycle 22 Day 1 Durva + EP EP	■ ■	■ ■	■ ■	■ ■
Cycle 23 Day 1 Durva + EP EP	■ ■	■ ■	■ ■	■ ■
Cycle 24 Day 1 Durva + EP	■	■	■	■



Tidspunkt	HRQoL population	Mangler	Forventes at svare	Besvarelser
	N	N (%)	N	N (%)
EP	■	■	■	■
Cycle 25 Day 1				
Durva + EP	■	■	■	■
EP	■	■	■	■
Cycle 26 Day 1				
Durva + EP	■	■	■	■
EP	■	■	■	■
Cycle 27 Day 1				
Durva + EP	■	■	■	■
EP	■	■	■	■
Cycle 28 Day 1				
Durva + EP	■	■	■	■
EP	■	■	■	■
Cycle 29 Day 1				
Durva + EP	■	■	■	■
EP	■	■	■	■
Cycle 30 Day 1				
Durva + EP	■	■	■	■
EP	■	■	■	■
Cycle 31 Day 1				
Durva + EP	■	■	■	■
EP	■	■	■	■
Cycle 32 Day 1				
Durva + EP	■	■	■	■
EP	■	■	■	■
Cycle 33 Day 1				
Durva + EP	■	■	■	■
EP	■	■	■	■
Cycle 34 Day 1				
Durva + EP	■	■	■	■
EP	■	■	■	■
Cycle 35 Day 1				
Durva + EP	■	■	■	■
EP	■	■	■	■
Cycle 36 Day 1				
Durva + EP	■	■	■	■
EP	■	■	■	■
Cycle 37 Day 1				
Durva + EP	■	■	■	■
EP	■	■	■	■



Tidspunkt	HRQoL population	Mangler	Forventes at svare	Besvarelser
	N	N (%)	N	N (%)
Follow-up 28 days Durva + EP EP	■	■	■	■
Follow-up 2 mo. Durva + EP EP	■	■	■	■
Follow-up 4 mo. Durva + EP EP	■	■	■	■
Follow-up 6 mo. Durva + EP EP	■	■	■	■
Follow-up 8 mo. Durva + EP EP	■	■	■	■
Follow-up 10 mo. Durva + EP EP	■	■	■	■
Follow-up 12 mo. Durva + EP EP	■	■	■	■
Follow-up 14 mo. Durva + EP EP	■	■	■	■
Follow-up 16 mo. Durva + EP EP	■	■	■	■
Follow-up 18 mo. Durva + EP EP	■	■	■	■
Follow-up 20 mo. Durva + EP EP	■	■	■	■
Follow-up 22 mo.	■	■	■	■



Tidspunkt	HRQoL population	Mangler	Forventes at svare	Besvarelser
	N	N (%)	N	N (%)
Durva + EP EP	■	■	■	■
Follow-up 24 mo.				
Durva + EP EP	■	■	■	■
Follow-up 26 mo.				
Durva + EP EP	■	■	■	■
Follow-up 28 mo.				
Durva + EP EP	■	■	■	■
Overall Expected forms				
Durva + EP EP	■	■	■	■

11.3 Oversigt over hvor stor andel patienter har svaret/ikke svaret EQ-5D-VAS på forskellige dataindsamlingstidspunkter samt gennemsnitlig ændring fra baseline

Tidspunkt	HRQoL population	Mangler	Besvarelser	Gennemsnitlig ændring fra baseline
	N	N (%)	N (%)	
	Antal patienter ved randomisering	Antal patienter med manglende besvarelser (% af patienter ved randomisering)	Antal patienter, der har besvaret (% af patienter, der forventes at svare)	
Baseline				
Durva + EP	■	■	■	■
EP	■	■	■	■
Cycle 5 Day 1				
Durva + EP	■	■	■	■



Tidspunkt	HRQoL population N	Mangler N (%)	Besvarelser N (%)	Gennemsnitlig ændring fra baseline
EP	████	████	████	████
Cycle 10 Day 1				
Durva + EP	████	████	████	████
EP	████	████	████	████
Cycle 15 Day 1				
Durva + EP	████	████	████	████
EP	████	████	████	████
Cycle 20 Day 1				
Durva + EP	████	████	████	████
EP	████	████	████	████
Cycle 25 Day 1				
Durva + EP	████	████	████	████
EP	████	████	████	████
Cycle 30 Day 1				
Durva + EP	████	████	████	████
EP	████	████	████	████
Follow-up 28 days				
Durva + EP	████	████	████	████
EP	████	████	████	████
Follow-up 2 months				
Durva + EP	████	████	████	████
EP	████	████	████	████
Follow-up 4 months				
Durva + EP	████	████	████	████
EP	████	████	████	████
Follow-up 6 months				

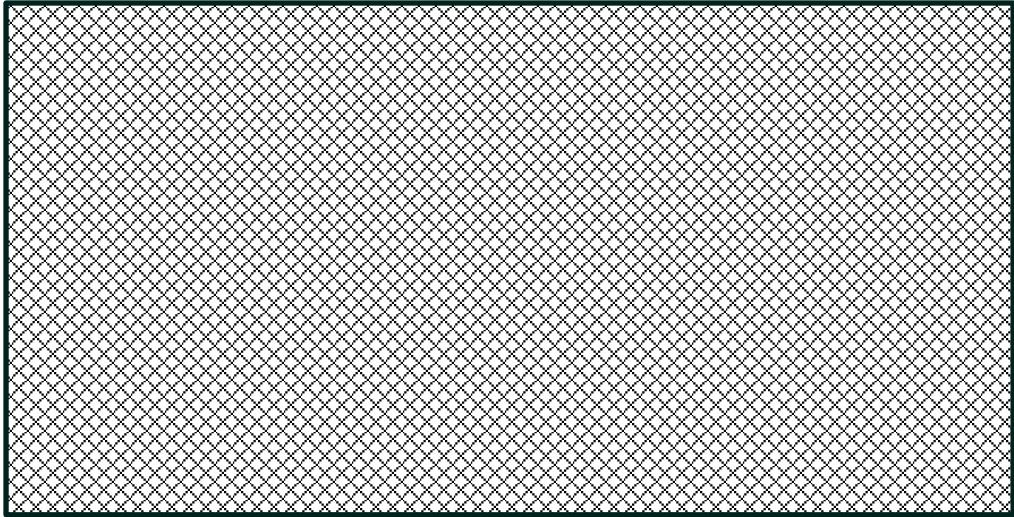


Tidspunkt	HRQoL population N	Mangler N (%)	Besvarelser N (%)	Gennemsnitlig ændring fra baseline
Durva + EP	■	■	■	■
EP	■	■	■	■
<hr/>				
Follow-up 8 months	■	■	■	■
Durva + EP	■	■	■	■
EP	■	■	■	■
<hr/>				
Follow-up 10 months	■	■	■	■
Durva + EP	■	■	■	■
EP	■	■	■	■
<hr/>				
Follow-up 12 months	■	■	■	■
Durva + EP	■	■	■	■
EP	■	■	■	■

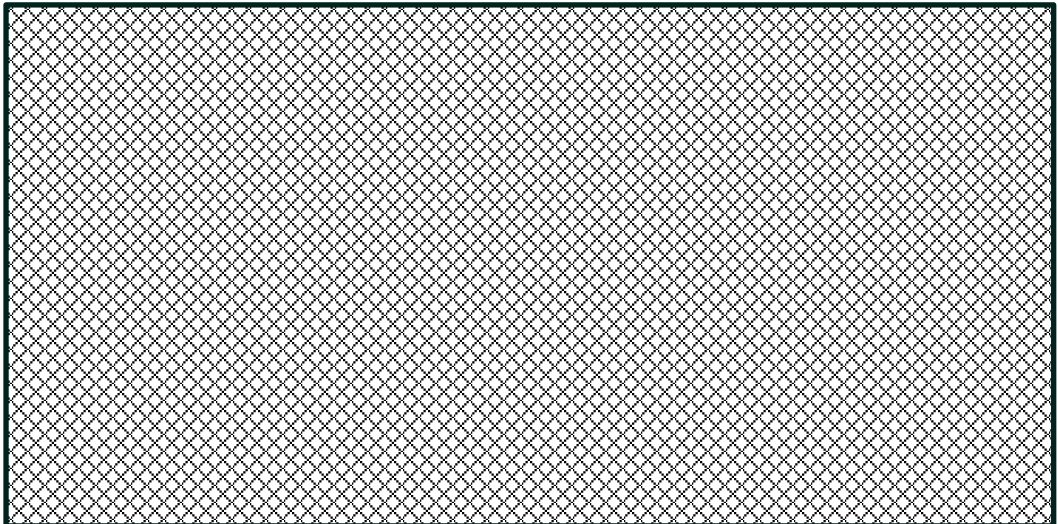


12. Bilag 4

12.1 Ekstrapolerede OS-kurver for durvalumab + kemoterapi og kemoterapi alene



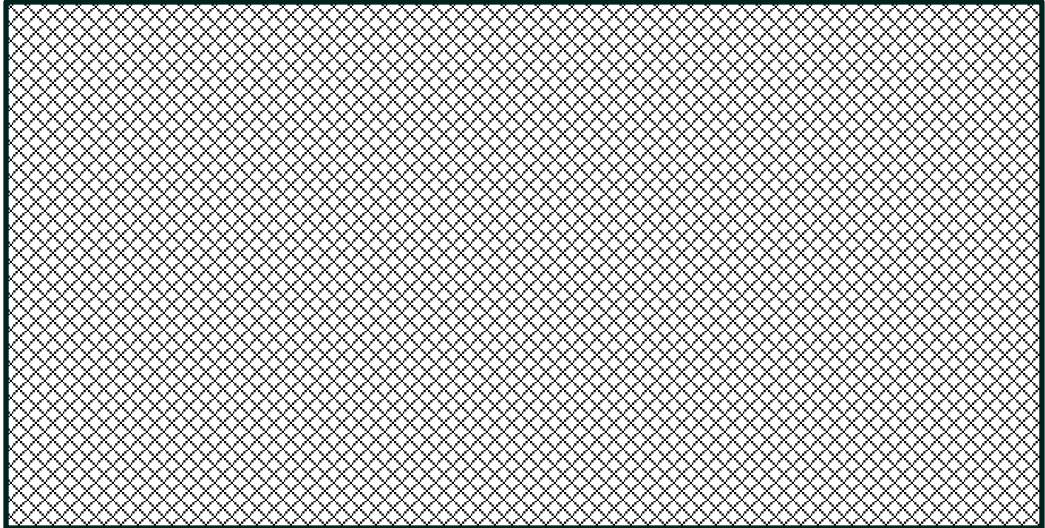
Figur 10. Visuel sammenligning af ekstrapolerede overlevelseskurver for kemoterapi



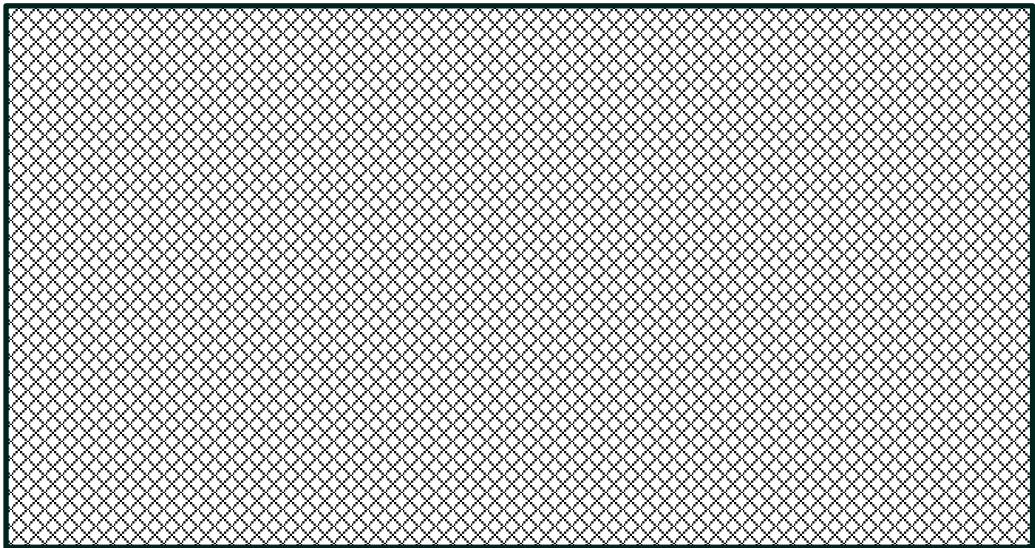
Figur 11. Visuel sammenligning af ekstrapolerede overlevelseskurver for durvalumab + kemoterapi



12.2 Ekstrapolerede PFS-kurver for durvalumab + kemoterapi og kemoterapi alene



Figur 12. Visuel sammenligning af ekstrapolerede PFS-kurver for kemoterapi



Figur 13. Visuel sammenligning af ekstrapolerede PFS-kurver for durvalumab + kemoterapi

12.3 Fald i nytteværdi pga. uønskede hændelser

Tabel 24. Fald i nytteværdi på grund af uønskede hændelser.

	Resultater [95% CI]	Kommentarer
Anæmi	-0.073 [30]	Used fatigue value.



	Resultater [95% CI]	Kommentarer
		Duration: 14 days. Source: Assumption
Diarre (Grad 2)	-0.047 [30]	Duration: 8.4 days. Source: CASPIAN [17,31]
Diarre (Grade 3/4)	-0.047 [30]	Duration: 32.4 days. Source: CASPIAN [17,31]
Febril neutropeni	-0.090 [30]	Duration: 7 days. Source: de Naurois 2010 [32]
Leukopeni	-0.090 [30]	Utility decrement is same as neutropenia. Duration: 10 days (same as neutropenia). Source: Assumption
Forhøjet lipaseniveau	-0.019	Assumption Duration: 11 days. Source: [33]
Kvalme/opkast	-0.048 [30]	Duration: 5 days. Source: Assumption
Neutropeni	-0.090 [30]	Duration: 10 days. Source: Assumption
Lavt neutrofiltal	-0.090 [30]	Utility decrement is same as neutropenia. Duration: 10 days. Source: Assumption
Lavt blodpladeniveau	-0.090 [34]	Utility decrement is same as thrombocytopenia Duration: 10 days (same as neutropenia). Source: Assumption
Pneumoni/Pneumonitis	-0.090 [35]	Duration: 64.9 days. Source: CASPIAN [17,31]
Trombocytopeni	-0.053 [34]	Duration: 10 days (same as neutropenia). Source: Assumption
Lavt antal hvide blodlegemer	-0.090 [30]	Duration: 10 days (same as neutropenia). Source: Assumption
Hepatitis	-0.038 [36]	Duration: 63 days. Source: CASPIAN [17,31]
Hyperthyroidisme	-0.095 [37]	Duration: 66.2 days. Source: CASPIAN [17,31]
Hypothyroidisme	-0.106 [37]	Duration: 66.6 days. Source: CASPIAN [17,31]
Infusion-Relterede reaktioner	-0.150	Utility decrement assumed same as Doyle et al, 2008 [38] Duration: 2.1 days. Source: CASPIAN [17,31]
Pneumonitis	-0.090 [35]	Duration: 64.9 days. Source: CASPIAN [17,31]



	Resultater [95% CI]	Kommentarer
Udslæt	-0.032 [30]	Duration: 43.4 days. Source: CASPIAN [17,31]

12.4 Efterfølgende behandling i ansøgers analyse

Tabel 25. Fordeling af efterfølgende behandling i 2. og 3. linje

Regimen	D+EP				EP			
	2nd Line		3rd+ Line		2nd Line		3rd+ Line	
Single Agent Chemotherapy	N	%	N	%	N	%	N	%
Amrubicin/Epirubicin	12	11.2%	0	0.0%	7	6.8%	2	4.9%
Docetaxel	1	0.9%	0	0.0%	0	0.0%	2	4.9%
Etoposide	1	0.9%	0	0.0%	4	3.9%	2	4.9%
Irinotecan	8	7.5%	7	17.9%	8	7.8%	2	4.9%
Paclitaxel	1	0.9%	12	30.8%	3	2.9%	10	24.4%
Topotecan	25	23.4%	4	10.3%	23	22.3%	8	19.5%
Platinum Doublets								
Docetaxel + Cisplatin	1	0.9%	0	0.0%	1	1%	0	0.0%
Etoposide + Carboplatin	16	15.0%	6	15.4%	18	17.5%	2	4.9%
Etoposide + Cisplatin	9	8.4%	0	0.0%	5	4.9%	2	4.9%
Gemcitabine + Carboplatin	1	0.9%	0	0.0%	2	1.9%	0	0.0%
Gemcitabine + Cisplatin	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	1	2.4%
Irinotecan + Carboplatin	3	2.8%	1	2.6%	2	1.9%	1	2.4%
Irinotecan + Cisplatin	5	4.7%	2	5.1%	8	7.8%	0	0.0%
Paclitaxel + Carboplatin	5	4.7%	4	10.3%	0	0.0%	2	4.9%



Regimen	D+EP		EP					
	2nd Line	3rd+ Line	2nd Line	3rd+ Line				
Other Chemotherapy Regimens								
Cyclophosphamide + Doxorubicin + Vincristine	8	7.5%	2	5.1%	8	7.8%	2	4.9%
Cyclophosphamide + Epirubicin + Vincristine	9	8.4%	1	2.6%	10	9.7%	1	2.4%
Immunotherapy-Based Regimens								
Nivolumab	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	3	7.3%
Nivolumab + Ipilimumab	2	1.9%	0	0.0%	1	1%	0	0.0%
Pembrolizumab	0	0.0%	0	0.0%	3	2.9%	1	2.4%
Total (All Regimens)	107	100%	39	100%	103	100%	41	100%



12.5 Parametre i Medicinrådets probabilistiske følsomhedsanalyse

Tabel 26. Inputparametre i den probabilistiske følsomhedsanalyse

Input parameter	Point estimate	Lower bound	Upper bound	Probability distribution
Age	70,0	69,3	70,7	Normal
Proportion Male	69,6%	0,7	0,7	Beta
Weight	73,1	42,7	103,5	Normal
Height	168,7	150,6	186,8	Normal
Body Surface Area	1,83	1,3	2,4	Normal
Durvalumab OS: Gamma0	-4,029	-4,6	-3,5	Multivariate Normal
Durvalumab OS: Gamma1	0,564	0,1	1,0	
Durvalumab OS: Gamma2	-0,512	-0,8	-0,2	
Durvalumab OS: Gamma3	0,705	0,3	1,1	
Chemotherapy OS: Gamma0	-4,216	-4,8	-3,6	Multivariate Normal
Chemotherapy OS: Gamma1	0,635	0,1	1,2	
Chemotherapy OS: Gamma2	-0,370	-0,8	0,0	
Chemotherapy OS: Gamma3	0,405	-0,1	0,9	
Durvalumab PFS: Gamma0	-3,946	-4,6	-3,3	Multivariate Normal
Durvalumab PFS: Gamma1	0,624	0,1	1,1	
Durvalumab PFS: Gamma2	-2,723	-5,4	-0,1	
Durvalumab PFS: Gamma3	2,809	-1,4	7,0	
Durvalumab PFS: Gamma4	0,109	-1,5	1,7	
Chemotherapy PFS: Gamma0	-2,918	-3,5	-2,3	Multivariate Normal
Chemotherapy PFS: Gamma1	1,927	0,8	3,1	
Chemotherapy PFS: Gamma2	1,772	0,8	2,7	
Chemotherapy PFS: Gamma3	-6,605	-9,0	-4,2	



Input parameter	Point estimate	Lower bound	Upper bound	Probability distribution
Chemotherapy PFS: Gamma4	5,431	3,8	7,1	
Durvalumab TTD: Gamma0	-3,424	-3,9	-3,0	Multivariate Normal
Durvalumab TTD: Gamma1	0,457	0,2	0,7	
Durvalumab TTD: Gamma2	-0,995	-1,2	-0,8	
Durvalumab TTD: Gamma3	1,226	1,0	1,5	
Chemotherapy TTD: Gamma0	-3,145	-3,8	-2,5	Multivariate Normal
Chemotherapy TTD: Gamma1	0,498	0,2	0,8	
Chemotherapy TTD: Gamma2	10,126	7,9	12,4	
Chemotherapy TTD: Gamma3	-18,983	-23,1	-14,9	
Subsequent Treatments: D+EP	-0,082	-0,3	0,2	Multivariate Normal
Subsequent Treatments: 3rd+ Line	0,283	0,0	0,6	
Subsequent Treatments: Chemotherapy Regimens	0,245	-0,4	0,9	
Subsequent Treatments: Single Agent Chemo	0,356	-0,3	1,0	Beta
Subsequent Treatments: Scale	-1,170	-1,8	-0,6	Beta
Subsequent Treatments: Shape	-0,235	-0,3	-0,1	Beta
Durvalumab Mono AE: Anaemia	7,9%	0,0	0,1	Beta
Durvalumab Mono AE: Diarrhoea (Grade 2)	1,9%	0,0	0,0	Beta
Durvalumab Mono AE: Diarrhoea (Grade 3+)	0,8%	0,0	0,0	Beta
Durvalumab Mono AE: Febrile Neutropenia	4,9%	0,0	0,1	Beta
Durvalumab Mono AE: Leukopenia	5,7%	0,0	0,1	Beta



Input parameter	Point estimate	Lower bound	Upper bound	Probability distribution
Durvalumab Mono AE: Lipase Increased	3,0%	0,0	0,1	Beta
Durvalumab Mono AE: Nausea/Vomiting	0,0%	0,0	0,0	Beta
Durvalumab Mono AE: Neutropenia	23,0%	0,2	0,3	Beta
Durvalumab Mono AE: Neutrophil Count Decrease	6,0%	0,0	0,1	Beta
Durvalumab Mono AE: Platelet Count Decrease	1,5%	0,0	0,0	Beta
Durvalumab Mono AE: Pneumonia	0,8%	0,0	0,0	Beta
Durvalumab Mono AE: Thrombocytopenia	5,3%	0,0	0,1	Beta
Durvalumab Mono AE: WBC Count Decrease	1,5%	0,0	0,0	Beta
Etoposide + Platinum AE: Anaemia	14,3%	0,1	0,2	Beta
Etoposide + Platinum AE: Diarrhoea (Grade 2)	1,9%	0,0	0,0	Beta
Etoposide + Platinum AE: Diarrhoea (Grade 3+)	0,8%	0,0	0,0	Beta
Etoposide + Platinum AE: Febrile Neutropenia	6,4%	0,0	0,1	Beta
Etoposide + Platinum AE: Leukopenia	5,3%	0,0	0,1	Beta
Etoposide + Platinum AE: Lipase Increased	0,4%	0,0	0,0	Beta
Etoposide + Platinum AE: Nausea/Vomiting	2,6%	0,0	0,0	Beta
Etoposide + Platinum AE: Neutropenia	32,3%	0,3	0,4	Beta



Input parameter	Point estimate	Lower bound	Upper bound	Probability distribution
Etoposide + Platinum AE: Neutrophil Count Decrease	6,4%	0,0	0,1	Beta
Etoposide + Platinum AE: Platelet Count Decrease	2,3%	0,0	0,0	Beta
Etoposide + Platinum AE: Pneumonia	0,4%	0,0	0,0	Beta
Etoposide + Platinum AE: Thrombocytopenia	9,0%	0,1	0,1	Beta
Etoposide + Platinum AE: WBC Count Decrease	2,3%	0,0	0,0	Beta
Utility: Progression-Free	0,735	0,722	0,748	Beta
Utility: Post-Progression	0,728	0,719	0,737	Beta
Disutility: Anaemia	-0,073	0,0	-0,1	Beta
Disutility: Diarrhoea (Grade 2)	-0,047	0,0	-0,1	Beta
Disutility: Diarrhoea (Grade 3+)	-0,047	0,0	-0,1	Beta
Disutility: Febrile Neutropenia	-0,090	-0,1	-0,1	Beta
Disutility: Leukopenia	-0,090	-0,1	-0,1	Beta
Disutility: Lipase Increased	-0,019	0,0	0,0	Beta
Disutility: Nausea/Vomiting	-0,048	0,0	-0,1	Beta
Disutility: Neutropenia	-0,090	-0,1	-0,1	Beta
Disutility: Neutrophil Count Decrease	-0,090	-0,1	-0,1	Beta
Disutility: Platelet Count Decrease	-0,090	-0,1	-0,1	Beta
Disutility: Pneumonia	-0,090	-0,1	-0,1	Beta
Disutility: Thrombocytopenia	-0,053	0,0	-0,1	Beta
Disutility: WBC Count Decrease	-0,090	-0,1	-0,1	Beta



Input parameter	Point estimate	Lower bound	Upper bound	Probability distribution
Disutility: Hepatitis	-0,038	0,0	0,0	Beta
Disutility: Hyperthyroidism	-0,095	-0,1	-0,1	Beta
Disutility: Hypothyroidism	-0,106	-0,1	-0,1	Beta
Disutility: Infusion Reaction	-0,150	-0,1	-0,2	Beta
Disutility: Pneumonitis	-0,090	-0,1	-0,1	Beta
Disutility: Rash	-0,032	-0,01	-0,06	Beta
Outpatient Consultations per Week: On Tx:DEP	17,40	16,2	18,6	Normal
CT Scans per Week: On Tx:DEP	3,96	3,7	4,2	Normal
ECGs per Week: On Tx:DEP	1,80	1,7	1,9	Normal
Outpatient Consultations per Week: On Tx:EP	17,40	16,2	18,6	Normal
CT Scans per Week: On Tx:EP	3,96	3,7	4,2	Normal
ECGs per Week: On Tx:EP	1,80	1,7	1,9	Normal
Outpatient Consultations per Week: Off Tx	12,00	11,2	12,8	Normal
CT Scans per Week: Off Tx	3,96	3,7	4,2	Normal
ECGs per Week: Off Tx	1,80	1,7	1,9	Normal
Radiotherapy Fractions: PPS	10,00	9,3	10,7	Normal
Patients Receiving PCI: Chemotherapy (1st Line)	10,0%	0,1	0,1	Beta
Received Radiotherapy: Durvalumab (PPS)	20,0%	0,2	0,2	Beta
Received Radiotherapy: Chemotherapy (PPS)	20,0%	0,2	0,2	Beta
2L Treatment: Durvalumab Mono		0,4	0,6	Beta



Input parameter	Point estimate	Lower bound	Upper bound	Probability distribution
2L Treatment: Durvalumab Combo		0,0	0,0	Beta
2L Treatment: Etoposide + Platinum		0,4	0,6	Beta
3L Treatment: Durvalumab Mono		0,3	0,5	Beta
3L Treatment: Etoposide + Platinum		0,3	0,5	Beta
ToT 2L Immunotherapies: Durvalumab Mono	4,00	2,0	5,4	Gamma
ToT 2L Chemo Regimens: Durvalumab Mono	3,13	1,4	4,3	Gamma
ToT 2L Single Agent: Durvalumab Mono	2,80	1,1	3,8	Gamma
ToT 2L Immunotherapies: Etoposide + Platinum	3,68	1,8	5,0	Gamma
ToT 2L Chemo Regimens: Etoposide + Platinum	2,88	1,2	3,9	Gamma
ToT 2L Single Agent: Etoposide + Platinum	2,58	1,0	3,5	Gamma
ToT 3L+ Immunotherapies: Durvalumab Mono	3,01	1,3	4,1	Gamma
ToT 3L+ Chemo Regimens: Durvalumab Mono	2,36	0,8	3,3	Gamma
ToT 3L+ Single Agent: Durvalumab Mono	2,11	0,7	2,9	Gamma
ToT 3L+ Immunotherapies: Etoposide + Platinum	2,77	1,1	3,8	Gamma
ToT 3L+ Chemo Regimens: Etoposide + Platinum	2,17	0,7	3,0	Gamma
ToT 3L+ Single Agent: Etoposide + Platinum	1,94	0,6	2,7	Gamma

Medicinrådets sekretariat

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

+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk