

Baggrund for
Medicinrådets anbefaling
vedrørende durvalumab
som mulig
standardbehandling til
ikke-småcellet
lungekræft stadie III

Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd, som udarbejder anbefalinger og vejledninger om lægemidler til de fem regioner.

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og nye indikationer kan anbefales som mulig standardbehandling og udarbejder fælles regionale behandlingsvejledninger.

Nye lægemidler vurderes i forhold til effekt, eksisterende behandling og pris. Det skal give lavere priser og lægemidler, der er til størst mulig gavn for patienterne.

De fælles regionale behandlingsvejledninger er vurderinger af, hvilke lægemidler der er mest hensigtsmæssige til behandling af patienter inden for et terapiområde og dermed grundlag for ensartet høj kvalitet for patienterne på tværs af sygehuse og regioner.

Om anbefalingen

Anbefalingen er Medicinrådets vurdering af, om omkostningerne ved behandling med lægemidlet er rimelige i forhold til lægemidlets kliniske værdi.

Lægemidlet vurderes efter Metodehåndbog for Medicinrådets arbejde med at udarbejde fælles regionale vurderinger af nye lægemidlers og nye indikationers kliniske merværdi – version 1. Se Medicinrådets [metodehåndbog](#) for yderligere information.

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	19. juni 2019
Ikrafttrædelsesdato	19. juni 2019
Dokumentnummer	50272
Versionsnummer	1.0

© Medicinrådet, 2019 Publikationen kan frit refereres med tydelig kildeangivelse.

Medicinrådet, Dampfærgevej 27-29, 3. th., 2100 København Ø

www.medicinraadet.dk

Sprog: dansk

Format: pdf

Udgivet af Medicinrådet, 19. juni 2019

Indhold

1	Lægemiddelinformationer	3
2	Medicinrådets anbefaling.....	3
3	Formål.....	4
4	Baggrund.....	4
4.1	Sagsbehandlingstid og proces for Medicinrådets vurdering.....	4
5	Medicinrådets vurdering af samlet klinisk merværdi	4
6	Høring.....	4
7	Resumé af økonomisk beslutningsgrundlag	5
8	Overvejelser omkring alvorlighed/forsigtighed.....	5
9	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet.....	6
10	Versionslog	7
11	Bilag.....	8

1 Lægemiddelinformationer

Lægemidlets oplysninger	
Handelsnavn	Imfinzi
Generisk navn	Durvalumab
Firma	AstraZeneca
ATC-kode	L01XC28
Virkningsmekanisme	Monoklonalt antistof mod Programmed Death Ligand-1 (PD-L1)
Administration/dosis	Intravenøs infusion 10 mg/kg hver anden uge
EMA-indikation	“Imfinzi is indicated as monotherapy for the treatment of locally advanced, unresectable non-small cell lung cancer (NSCLC) in adults whose tumours express PD-L1 on ≥ 1 % of tumour cells and whose disease has not progressed following platinum-based chemoradiation therapy”

2 Medicinrådets anbefaling

Medicinrådet **anbefaler** durvalumab som mulig standardbehandling til patienter med ikke-småcellet lungekræft i stadie III og PD-L1-ekspression ≥ 25 %, der har modtaget kurativt intenderet kemoradioterapi.

Medicinrådet **anbefaler ikke** durvalumab som mulig standardbehandling til patienter med ikke-småcellet lungekræft i stadie III og PD-L1-ekspression ≥ 1 % og < 25 %, der har modtaget kurativt intenderet kemoradioterapi.

De kliniske spørgsmål, som ligger til grund for anbefalingen, er som følger:

1) Hvad er den kliniske merværdi af durvalumab sammenlignet med placebo til patienter med ikke-småcellet lungekræft i stadie III med PD-L1-ekspression over 50 %, der har modtaget kurativt intenderet kemoradioterapi?

2) Hvad er den kliniske merværdi af durvalumab sammenlignet med placebo til patienter med ikke-småcellet lungekræft i stadie III med PD-L1-ekspression mellem 1 % og 50 %, der har modtaget kurativt intenderet kemoradioterapi?

Medicinrådet har foretaget vurderingen af klinisk merværdi med en tærskelværdi på 25 % i stedet for 50 % som defineret i protokollen. Årsagen er, der kun er data tilgængelige med denne tærskelværdi.

3 Formål

Formålet med Baggrund for Medicinrådets anbefaling vedrørende durvalumab som mulig standardbehandling til ikke-småcellet lungekræft i stadie III er at skabe gennemsigtighed om det materiale, der ligger til grund for Medicinrådets anbefaling.

4 Baggrund

Omtrent 4.600 danskere diagnosticeres årligt med lungekræft. Ca. 850 af patienterne har lungekræft i stadie III, der behandles med kurativt intenderet kemoradioterapi. Flertallet af patienterne får recidiv trods behandling med sigte på helbredelse, og den observerede 5-års overlevelse var 7-15 % for patienter diagnosticeret i 2011. Af disse patienter forventes omkring 340 at være kandidater til behandling med durvalumab.

Yderligere baggrundsinformation findes i ”Medicinrådet vurdering af kliniske merværdi af durvalumb til ikke-småcellet lungekræft i stadie III” (bilag 4).

4.1 Sagsbehandlingstid og proces for Medicinrådets vurdering

Medicinrådet modtog den foreløbige ansøgning fra Astra Zeneca den 28. august 2018 og modtog den kliniske del af den endelige ansøgning 25. februar 2019.

Vurdering af klinisk merværdi blev godkendt af Rådet 10. april 2019.

Amgros accepterede først den endelige økonomiske ansøgning 5. april 2019. Derfor kunne anbefalingen først behandles på Rådets møde i juni. Anbefalingen har været i clockstop mellem Rådets møde den 15. maj og mødet den 19. juni 2019

Den samlede sagsbehandlingstid er 11 uger og 2 dage fra modtagelse af den kliniske del af ansøgningen, fraregnet clockstop.

5 Medicinrådets vurdering af samlet klinisk merværdi

Medicinrådet vurderer, at durvalumab til patienter med ikke-småcellet lungekræft stadie III og PD-L1-ekspression ≥ 25 % giver en **vigtig klinisk merværdi** sammenlignet med placebo. Evidensens kvalitet er meget lav.

Medicinrådet vurderer, at durvalumab til patienter med ikke-småcellet lungekræft stadie III og PD-L1-ekspression ≥ 1 % og < 25 %, giver en **lille klinisk merværdi** sammenlignet med placebo. Evidensens kvalitet er meget lav.

Medicinrådet har foretaget vurderingen af klinisk merværdi med en tærskelværdi på 25 % i stedet for 50 % som defineret i protokollen. Årsagen er, der kun er data tilgængelige med denne tærskelværdi.

6 Høring

Ansøger fremsendte et høringssvar, som ikke opponerede mod kategoriseringen, men foreslog at anbefalingen blev baseret på indikationen for lægemidlet (behandlet som ét klinisk spørgsmål, se bilag 1 i

vurderingen af klinisk merværdi) i stedet for to subpopulationer. Medicinrådet drøftede på mødet den 15. maj 2019 dette forslag, og besluttede at foretage anbefalingen på de to populationer, vurderingen af klinisk merværdi var baseret på.

7 Resumé af økonomisk beslutningsgrundlag

Amgros har udarbejdet en hovedanalyse, som vurderer de gennemsnitlige meromkostninger pr. patient og budgetkonsekvenser ved brug af durvalumab til patienter med ikke-småcellet lungekræft i stadie III.

Hovedanalysen viser, at omkostningerne ved at behandle med durvalumab er højere end ingen behandling.

Der er betydelig usikkerhed på estimerne, hvilket skyldes omkostninger til evt. efterfølgende behandling af de patienter, der får recidiv, og overgår til stadie IV.

Amgros har udarbejdet flere følsomhedsanalyser, som belyser denne usikkerhed.

Medicinrådet vurderer, at disse følsomhedsanalyser afspejler det interval, hvori omkostningerne forventes at ligge. De reelle omkostninger befinder sig sandsynligvis i intervallet mellem Amgros' hovedanalyse og scenarie 4b i følsomhedsanalysen (se bilaget Amgros' afrapportering).

For patienter med PD-L1-ekspression ≥ 25 % var den kliniske merværdi af durvalumab vigtig. Der var en effekt på overlevelse og markant længere progressionsfri overlevelse end ved behandling med placebo. Medicinrådet vurderer på den baggrund, at der for patienter med PDL1 ekspression ≥ 25 % er et rimeligt forhold mellem den kliniske effekt og de omkostninger, durvalumab forventes at have.

For patienter med PD-L1-ekspression ≥ 1 og < 25 % var den kliniske merværdi af durvalumab lille. Der var ikke en merværdi på overlevelse, men en længere progressionsfri overlevelse end ved behandling med placebo. Medicinrådet vurderer på den baggrund, at der for patienter med PDL1 ekspression ≥ 1 % og < 25 % ikke er et rimeligt forhold mellem den kliniske effekt og de omkostninger, durvalumab forventes at have.

8 Overvejelser omkring alvorlighed/forsigtighed

Medicinrådet har ikke fundet anledning til at inddrage forhold vedrørende alvorlighed eller forsigtighed i anbefalingen.

9 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende lungekræft

Formand	Indstillet af
Christa Haugaard Nyhus Overlæge	Lægevidenskabelige Selskaber
Medlemmer	Udpeget af
<i>Udpegning i gang</i>	Region Nordjylland
Halla Skuladottir Overlæge, dr.med.	Region Midtjylland
Stefan Starup Jeppesen Afdelingslæge, ph.d.	Region Syddanmark
Jeanette Haar Ehlers Overlæge	Region Sjælland
Lotte Engell-Nørregård Afdelingslæge, ph.d.	Region Hovedstaden
Henrik Hager Overlæge	Inviteret af formanden
Nille Behrendt Overlæge	Dansk Patologiselskab
Peder Fabricius Overlæge	Dansk Selskab for Lungemedicin
Nina Hannover Bjarnason Overlæge, dr.med.	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Annie Lorenzen Farmaceut	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Finn Klausen Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter
Lisbeth Søbæk Hansen Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. th. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 medicinraadet@medicinraadet.dk
Sekretariatets arbejdsgruppe: Jane Skov (projekt- og metodeansvarlig) Hjalte Holm Andersen (projektdeltager) Charlotte Wulff Johansen (fagudvalgskordinator) Tenna Bekker (teamleder)

10 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	19. juni 2019	Godkendt af Medicinrådet.

11 Bilag

Bilagsliste:

- Amgros' beslutningsgrundlag for durvalumab
- Amgros' sundhedsøkonomiske analyse for durvalumab
- Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi for durvalumab til behandling af ikke-småcellet lungekræft i stadie III
- Ansøgers endelige ansøgning dateret marts 2019 (identisk med ansøgning modtaget 25. februar, udover at figurer er fjernet af hensyn til copyright)
- Ansøgers høringssvar til vurdering af klinisk merværdi for durvalumab
- Medicinrådets protokol for vurdering af klinisk merværdi for durvalumab til behandling af ikke-småcellet lungekræft i stadie III

Beslutningsgrundlag til Medicinrådet

Dette dokument er Amgros' vurdering af durvalumab (Imfinzi) indiceret til adjuverende behandling efter platinbaseret kemoradioterapi til voksne patienter med ikke-småcellet lungekræft (NSCLC) som udtrykker PD-L1 \geq 1%. Vurderingen er baseret på lægemidlets gennemsnitlige inkrementelle omkostninger, baseret på SAIP (sygehusapotekets indkøbspris) sammenholdt med Medicinrådets vurdering af den kliniske merværdi.

Dato for Medicinrådsbeslutning	19-06-2019
Firma	AstraZeneca (ansøger)
Lægemiddel	Durvalumab (Imfinzi)
Indikation	Adjuverende behandling efter platinbaseret kemoradioterapi til voksne patienter med ikke-småcellet lungekræft (NSCLC) som udtrykker PD-L1 \geq 1%, såfremt der ikke er konstateret progression efter endt behandling

Amgros' vurdering

- Amgros vurderer, at der **er** et rimeligt forholdet mellem meromkostningerne og den kliniske merværdi for durvalumab (Imfinzi) som mulig standardbehandling til patienter med NSCLC-stadie III PD-L1 ekspresion $>$ 25% (P1)
- Amgros vurderer, at der **ikke** er et rimeligt forholdet mellem meromkostningerne og den kliniske merværdi for durvalumab (Imfinzi) som mulig standardbehandling til patienter med NSCLC-stadie III PD-L1 ekspresion \geq 1 % til $<$ 25% (P2)

Overordnet konklusion

Medicinerådet har vurderet, at durvalumab (Imfinzi) sammenlignet med placebo for patientpopulationen med PD-L1 ekspression > 25% (P1) giver:

- **Vigtig klinisk merværdi**

Medicinerådet har vurderet, at durvalumab (Imfinzi) sammenlignet med placebo for patientpopulationen med PD-L1 ekspression $\geq 1\%$ til < 25% (P2) giver:

- **Lille klinisk merværdi**

Andre overvejelser

Amgros har indgået en aftale med AstraZeneca om indkøb af durvalumab (Imfinzi) til en aftalepris, som er lavere end AIP. Amgros vurdering af durvalumab (Imfinzi) resulterer i betydelige meromkostninger sammenlignet med placebo.

Amgros har været i kontakt med klinikere og har på baggrund analyseret flere scenarier. Valget af hvilken efterfølgende behandling afhænger af den individuelle patient. Der er i dansk klinisk praksis endnu ikke behandlet med durvalumab (Imfinzi), og der er stor usikkerhed forbundet med valg af behandling efter durvalumab (imfinzi). På baggrund af dette vurderes lægemidlet i henhold til de scenarier der ud fra klinikernes perspektiver betragtes sandsynlige.

Amgros vurderer rimeligheden ud fra det scenarie der menes at afspejle de reelle gennemsnitlige inkrementelle omkostninger per patient. Antages en simpel tilgang der ekskluderer efterfølgende behandlinger, er de inkrementelle meromkostninger per patient ca. [REDACTED] DKK og ca. [REDACTED] DKK for hhv. P1 og P2.

Konklusion for populationen

Tabel 1 Merværdi, meromkostninger og Amgros' vurdering (baseret på SAIP)

Population	Komparator	Merværdi	Usikkerhed for klinisk merværdi	Amgros' konklusion om forholdet mellem meromkostninger og merværdi
P1: Voksne patienter med NSCLC i stadie III med PD-L1 ekspresion $\geq 25\%$, som ikke har haft progression under kurativt intenderet platinbaseret kemoradioterapi.	Placebo	Vigtig klinisk merværdi	Meget lav evidenskvalitet	Rimeligt
P2: Voksne patienter med NSCLC i stadie III med PD-L1 ekspresion $\geq 1\%$ og $< 25\%$, som ikke har haft progression under kurativ intenderet platinbaseret kemoradioterapi.	Placebo	Lille klinisk merværdi	Meget lav evidenskvalitet	Ikke rimeligt

Supplerende informationer (resumé af resultaterne fra afrapporteringen)

Konklusion på omkostnings- og budgetkonsekvensanalyserne

Resultatet fra Amgros' afrapportering på omkostningsanalyserne er gengivet i det følgende. For uddybende gennemgang af analyse og resultater henvises til afrapporteringen på <http://www.amgros.dk>.

Amgros' afrapportering - Inkrementelle omkostninger per patient

Behandling med durvalumab (Imfinzi) er forbundet med betydelige meromkostninger sammenlignet med placebo.

Amgros' hovedanalyse resulterer i gennemsnitlige meromkostninger per patient for durvalumab (Imfinzi) sammenlignet med placebo for patientpopulation PD-L1 $> 25\%$ (P1) på ca. [REDACTED].

Amgros' hovedanalyse resulterer i gennemsnitlige meromkostninger per patient for durvalumab (Imfinzi) sammenlignet med placebo for patientpopulation PD-L1 $\geq 1\%$ og $\leq 25\%$ (P2) på ca. [REDACTED].

Der er meget stor usikkerhed forbundet med meromkostningerne. Amgros har derfor belyst usikkerhederne forbundet med de sandsynlige scenarier vurderet i samarbejde med klinikere. Det har resulteret i et interval hvor de gennemsnitlige meromkostninger per patient, ligger på ca. [REDACTED] for P1 og ca. [REDACTED] for P2.

Den hovedanalyse Amgros præsenterer i nedenstående, er det Amgros vurderer mest sandsynligt afspejler de reelle gennemsnitlige inkrementelle omkostninger per patient. Se tabel 2 og 3.

Tabel 2: Resultat af Amgros hovedanalyse for patienter med PD-L1 ekspresion > 25% (P1), DKK, SAIP

	Durvalumab (Imfinzi)	Placebo	Inkrementelle omkostninger
Scenarie: 1. linjebehandling ændres, så der ikke modtages immunterapi efter durvalumab. Ikke alle recidiverer, 20% færre recidiverer i durvalumab-armen.	■	■	■

Tabel 3: Resultat af Amgros hovedanalyse for patienter med PD-L1 ekspresion mellem $\geq 1\%$ og $\leq 25\%$ (P2), DKK, SAIP

	Durvalumab (Imfinzi)	Placebo	Inkrementelle omkostninger
Scenarie: 1. linjebehandling ændres, så der ikke modtages immunterapi efter durvalumab. Ikke alle recidiverer, 20% færre recidiverer i durvalumab-armen.	■	■	■

Hvis analyserne udføres på baggrund af AIP er meromkostninger for behandling af durvalumab (Imfinzi) ca. 116.000 DKK. for P1 og ca. 300.000 DKK for P2 sammenlignet med placebo.

Amgros' afrapportering – Budgetkonsekvenser

Resultaterne for Amgros' budgetkonsekvenser ses i tabel 4 og 5.

Tabel 4: Amgros' analyse af totale budgetkonsekvenser per år for P1, mio. DKK, SAIP ikke-diskonterede tal

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5

Scenarie:					
1. linjebehandling ændres, så der ikke modtages immunterapi efter durvalumab.	■	■	■	■	■
Ikke alle recidiverer, 20% færre recidiverer i durvalumab-armen.					

Budgetkonsekvenserne resulterer i ca. ■ DKK i år 5 (steady state, hvor patientantallet ikke forventes at blive højere) for P1.

Hvis analysen udføres med AIP bliver budgetkonsekvenserne mellem ca. 38 mio. DKK i år 5 (steady state) for P1.

Tabel 5: Amgros' analyse af totale budgetkonsekvenser per år for P2, mio. DKK, SAIP, ikke-diskonterede tal

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Scenarie:					
1. linjebehandling ændres, så der ikke modtages immunterapi efter durvalumab.	■	■	■	■	■
Ikke alle recidiverer, 20% færre recidiverer i durvalumab-armen					

Budgetkonsekvenserne resulterer i ca. ■ DKK i år 5 (steady state) for P2.

Hvis analysen udføres med AIP bliver budgetkonsekvenserne mellem ca. 84 mio. DKK i år 5 for P2.

DURVALUMAB (IMFINZI)

IKKE-SMÅCELLET LUNGEKRÆFT I STADIE III

OPSUMMERING

Baggrund

Durvalumab (Imfinzi) er som monoterapi indiceret til behandling af voksne patienter med ikke-småcellet lungekræft (NSCLC) som udtrykker PD-L1 \geq 1%. Omkring 340 nye patienter per år kandiderer årligt til behandling af den ansøgte indikation i Danmark. Amgros' vurdering tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af AstraZeneca.

Analyse

I analysen estimeres de inkrementelle omkostninger forbundet med behandling med durvalumab (Imfinzi) sammenlignet med placebo som adjuverende behandling efter platinbaseret kemoradioterapi til patienter med PD-L1 ekspression $>$ 25% (P1) og PD-L1 ekspression \geq 1% til \leq 25% (P2) der ikke er progredieret efter endt behandling.

Inkrementelle omkostninger og budgetkonsekvenser

Amgros har vurderet de gennemsnitlige meromkostninger per patient ved brug af durvalumab (Imfinzi) sammenlignet med placebo. De inkrementelle omkostninger er angivet i SAIP.

I scenariet Amgros mener er mest sandsynligt, er de gennemsnitlige meromkostninger for durvalumab (Imfinzi) sammenlignet med placebo til den nævnte indikation ca. [REDACTED] for patientpopulation med PD-L1 ekspression $>$ 25% (P1) og ca. [REDACTED] for patientpopulationen med PD-L1 ekspression \geq 1% og \leq 25% (P2).

Hvis analysen udføres med AIP bliver de inkrementelle omkostninger til sammenligning ca. 116.000 DKK for patientpopulation med PD-L1 ekspression $>$ 25% (P1) og ca. 380.000 DKK for patientpopulationen med PD-L1 ekspression \geq 1% og \leq 25% (P2).

Amgros vurderer, at budgetkonsekvenserne for regionerne i år 5 (ved steady state) ved anbefaling af durvalumab (Imfinzi) som standardbehandling vil være ca. [REDACTED] DKK i år 5 for P1 og ca. [REDACTED] DKK i år 5 for P2. Hvis analysen udføres med AIP, er budgetkonsekvenser ca. 38 mio. DKK i år 5 for P1 og ca. 84 mio. DKK i år 5 for P2.

Konklusion

Behandling med durvalumab (Imfinzi) er forbundet med betydelige meromkostninger sammenlignet med behandling med placebo. De inkrementelle omkostninger er udelukkende drevet af lægemiddelomkostningerne for durvalumab (Imfinzi) og efterfølgende behandling.

Der er stor usikkerhed forbundet med de estimerede meromkostninger. Amgros har derfor belyst usikkerhederne med sandsynlige scenarier vurderet i samarbejde med klinikere.

Liste over forkortelser

AIP	Apotekernes indkøbspris
DKK	Danske kroner
DOLG	Dansk Onkologisk Lunge Gruppe
DRG	Diagnose Relaterede Grupper
HR	Hazard ratio
IASLC	The international Association for the Study of Lung Cancer
NSCLC	Ikke-småcellet lungekræft
OS	Samlet Overlevelse
PD-L1	Programmed death Ligand-1
PFS	Progressionsfri overlevelse
SAIP	Sygehusapotekernes indkøbspriser
SPC	Produktresumé
TNM	Tumor, Node, Metastasis
TTD	Tid til behandlingsstop (samlet behandlingstid)

INDHOLD

Opsummering	2
Liste over forkortelser	3

1 Baggrund	6
1.1 Problemstilling	6
1.2 Patientpopulation	6
1.3 Nuværende behandling	7
1.4 Behandling med durvalumab (Imfinzi)	7
1.4.1 Komparator	7
1.5 Medicinrådets kliniske spørgsmål	8

2 Vurdering af indsendt økonomisk analyse	9
2.1 Model, metode og forudsætninger	9
2.1.1 Modelbeskrivelse	9
2.1.2 Analyseperspektiv	10
2.1.3 Efterfølgende behandlinger	10
2.1.4 Omkostninger	13
2.2 Følsomhedsanalyser	17

3 Resultater	19
3.1 Ansøgers hovedanalyse	19
3.2 Amgros' hovedanalyse	20
3.3 Amgros' følsomhedsanalyser	21

4 Budgetkonsekvenser	24
4.1 Ansøgers estimater	24
4.1.1 Patientpopulation og markedsandel	24
4.1.2 Estimat af budgetkonsekvenser	24
4.1.3 Ansøgers følsomhedsanalyse af budgetkonsekvenserne	25
4.2 Amgros' estimater af budgetkonsekvenser	26
4.2.1 Amgros' følsomhedsanalyse af budgetkonsekvenserne	27

5 Diskussion	28
---------------------	-----------

6 referencer	29
---------------------	-----------

LOG

Ansøgning	
Lægemiddelfirma:	AstraZeneca
Handelsnavn:	Imfinzi
Generisk navn:	Durvalumab
Indikation:	Adjuverende behandling efter platinbaseret kemoradioterapi til patienter med NSCLC der udtrykker PD-L1 \geq 1%, såfremt der ikke er konstateret progression efter endt behandling.
ATC-kode:	L01XC28

Proces	
Ansøgning modtaget hos Amgros:	05-04-2019
Endelig rapport færdig:	29-05-2019
Sagsbehandlingstid fra endelig ansøgning:	54 dage
Arbejdsgruppe:	Louise Greve Dal Line Brøns Jensen Lianna Geertsen Louise Greve Dal Mark Friborg Pernille Winther Johansen

Priser
Denne rapport bygger på analyser udført på baggrund sygehusapotekernes indkøbspriser (SAIP). Enkelte steder er analysens resultat yderligere angivet på baggrund af listepriser (AIP).

1 BAGGRUND

Durvalumab (Imfinzi) er indiceret som adjuverende behandling efter platinbaseret kemoradioterapi til patienter med NSCLC der udtrykker PD-L1 \geq 1%, såfremt der ikke er konstateret progression efter endt behandling. Astra-Zeneca (herefter omtalt som ansøger) er markedsføringstilladelsesindehaver af durvalumab (Imfinzi) og har den 25.02.2019 indsendt en ansøgning til Medicinrådet om anbefaling af durvalumab (Imfinzi) som standardbehandling på danske hospitaler af den nævnte indikation. Som et led i denne ansøgning vurderer Amgros, på vegne af Medicinrådet de økonomiske analyser, ansøger har sendt som en del af den samlede ansøgning til Medicinrådet. Den økonomiske analyse blev godkendt 05.04.2019. Denne rapport er Amgros' vurdering af de fremsendte økonomiske analyser (herefter omtalt som analysen).

1.1 Problemstilling

Formålet med analysen er at estimere de gennemsnitlige inkrementelle omkostninger per patient og de samlede budgetkonsekvenser for regionerne ved anbefaling af durvalumab (Imfinzi) som standardbehandling på danske hospitaler af den nævnte indikation. I analyserne sammenlignes behandling med durvalumab (Imfinzi) med behandling med placebo.

1.2 Patientpopulation

Omtrent 4.600 danskere diagnosticeres årligt med lungekræft, og dermed er lungekræft en af de hyppigst forekommende kræftsygdomme i Danmark. Af de diagnosticerede har ca. 85-90% NSCLC. I slutningen af 2015 levede knap 10.450 personer med lungekræft, mens cirka 3.700 personer årligt dør af lungekræft.(1)

Lungekræft inddeles i fire stadier(I-IV) afhængigt af udbredelsesgrad jævnfør Tumor, Node, Metastasis (TNM)-klassifikation for lungekræft. Stadiet III betyder, at tumor enten har en vis størrelse, indvækst i nærliggende struktur eller spredning til regionale lymfeknuder. Stadiet III er opdelt i IIIA og IIIB afhængig af sygdommens omfang, hvor IIIB er mest fremskreden. Metastatisk lungekræft betegnes som stadiet IV, der som udgangspunkt betragtes som uhelbredelig. 1. januar 2018 indførte IASCL TNM version 8, nedenstående epidemiologiske data er relateret til version 7.(1)

I år 2016 var der registreret 475 danskere med lungekræft i stadiet IIIA og 376 i stadiet IIIB. I år 2015 var 1 års overlevelsesraten for patienter med lungekræft stadiet IIIA 63,9% og for stadiet IIIB 48,3%. I 2011 var den observerede 5-års overlevelse 14,9% ved stadiet IIIA og 7,5% ved stadiet IIIB.(1)

Patienter der vurderes potentielt kurable, skal udredes grundigt for at udelukke metastatisk sygdom. Hvis der er fjermetastaser, betragtes lungekræft grundlæggende som uhelbredelig, og patienterne vil blive behandlet med sigte på at forlænge overlevelse med så høj livskvalitet som muligt. Stadietinddeling for danske patienter, der vurderes at være kandidater til kurativt intenderet kemoradioterapi, indebærer som minimum bronkoskopi, EBUS (endoskopisk undersøgelse af bronkietræet), PET-CT scanning og MR-scanning af hjernen. Yderligere diagnostiske undersøgelser kan komme på tale.(1)

Forventet antal patienter

Fagudvalget for lungekræft forventer, at omkring 340 patienter om året vil være kandidater til behandling af med durvalumab (Imfinzi). Dette tal tager udgangspunkt i, at ca. 850 patienter diagnosticeres med NSCLC i stadiet III om året. Heraf vil ca. 80% (680 patienter) være kandidater til kurativt intenderet terapi, og ca. 75% (510 patienter) af disse vil ikke progrediere under denne behandling. Fagudvalget skønner, omkring 2/3 af disse patienter vil have PD-L1-ekspression \geq 1% og dermed være kandidater til behandling med durvalumab (Imfinzi), jævnfør EMA-indikationen. Fagudvalget gør opmærksom på, at dette estimat er baseret delvist på skøn og forbundet med væsentlig usikkerhed.(2)

1.3 Nuværende behandling

Ifølge Dansk Onkologisk Lunge Gruppens (DOLG) referenceprogram bliver ikke-operable danske patienter i stadie IIIB, IIIA og IIIB behandlet med samtidig kemo-radioterapi eller radioterapi alene, hvis almentilstanden ikke tillader kemoterapi. Behandlingen har helbredende sigte.(1,3)

Der gives 1(-2) induktionsbehandlinger med platinbaseret kemoterapi. I Danmark giver man cisplatin eller carboplatin med oralt vinorelbin. Herefter gives kemo-radioterapi med stråleterapi med stråledoser 66 Gy/33 F og cisplatin eller carboplatin ved strålestart og igen 3 uger inde i strålebehandlingen. Patienterne får strålebehandling 5 gange om ugen i 6½ uger og modtager oral vinorelbin undervejs i strålebehandlingen. Hvis patienten ikke tåler kemoterapi, modtager patienten stråledoser på 66 Gy/30-33 F.(1)

Efter endt kurativt intenderet (kemo)radioterapi overgår patienterne til kontrolforløb, hvor der ikke gives kemoterapi, immunterapi eller andre adjuverende behandlinger.(1)

Den lave 5 års overlevelse afspejler, at mange patienter ikke bliver kureret eller at de får recidiv af deres sygdom. Får patienten progression eller recidiv vurderes det, om et nyt forløb med helbredende sigte er muligt (operation, strålebehandling, radiofrekvensablation (RFA) eller lignende). Patienter med PD-L1-ekspresion >50% kan jf. EMAs godkendte indikationer behandles med immunterapi i 1. linjebehandling, men patienter med lavere ekspresionsniveauer kan behandles med immunterapi i 2 linje.(1)

1.4 Behandling med durvalumab (Imfinzi)

Indikation

Durvalumab (Imfinzi) er indiceret til adjuverende behandling efter platinbaseret kemoradioterapi til patienter med PD-L1 \geq 1%, såfremt der ikke er konstateret progression efter endt behandling.(1)

Virkningsmekanisme

Durvalumab (Imfinzi) er et monoklonalt, humaniseret antistof rettet mod PD-L1-receptoren – også kaldet immunterapi. PD-L1 findes i varierende grad på overfladen af tumorceller. Det interagerer med Programmed Death-1 (PD-1), som findes på overfladen af immunsystemets T-celler. Interaktionen mellem de to molekyler medfører en hæmning af immunsystemets angreb på tumorceller. Denne interaktion og dermed hæmning af immunsystemet kan ophæves ved behandling med antistoffer mod PD-1 eller PD-L1. PD-L1 ekspresion på tumorcellerne benyttes til selektion af patienter, som er kandidater til denne form for immunterapi.(1)

Dosering

Durvalumab (Imfinzi) gives som intravenøs infusion af 10 mg/kg hver anden uge indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet, i maksimalt 12 måneder.(1)

1.4.1 Komparator

Durvalumab (Imfinzi) er det første lægemiddel godkendt til denne indikation.

Medicinerådet har valgt at opdele populationen i to populationer, afhængig af om PD-L1-ekspresionen er over eller under 50 %. Det skyldes, at eventuel efterfølgende behandling for metastatisk sygdom er meget forskellig efter patientens PD-L1 ekspresion. Medicinerådet finder denne opdeling af afgørende betydning for vurderingen. Vurderingen omfatter ikke patienter med PD-L1 ekspresion < 1%, da EMA ikke har godkendt durvalumab (Imfinzi) til disse patienter. Medicinerådet har efterfølgende accepteret populationer på PD-L1 ekspresion over eller under 25%, som et surrogatmål for 50%.(1,2)

Medicinerådet har defineret placebo som komparator for nævnte populationer.(1)

Tabel 1: Definerede population og komparator

Population	Komparator
P1: Voksne patienter med NSCLC i stadie III med PD-L1 ekspresion $\geq 25\%$, som ikke har haft progression under kurativt intenderet platinbaseret kemoradioterapi.	Placebo
P2: Voksne patienter med NSCLC i stadie III med PD-L1 ekspresion $\geq 1\%$ og $< 25\%$, som ikke har haft progression under kurativ intenderet platinbaseret kemoradioterapi.	Placebo

1.5 Medicinrådets kliniske spørgsmål

Medicinrådet har vurderet den kliniske merværdi af durvalumab (Imfinzi) som monoterapi til patienter med NSCLC i stadie III med PD-L1 ekspresion $\geq 1\%$ og $< 25\%$ og PD-L1 ekspresion $> 25\%$, der har modtaget kurativ intenderet kemoradioterapi ud fra følgende spørgsmål.(1,2)

Klinisk spørgsmål 1:

- **P1:** Hvad er den kliniske merværdi af durvalumab (Imfinzi) sammenlignet med placebo til patienter med NSCLC i stadie III med PD-L1 ekspresion $> 25\%$, der har modtaget kurativt intenderet kemoradioterapi?

Klinisk spørgsmål 2:

- **P2:** Hvad er den kliniske merværdi af durvalumab (Imfinzi) sammenlignet med placebo til patienter med NSCLC i stadie III med PD-L1 ekspresion $\geq 1\%$ og $\leq 25\%$, der har modtaget kurativt intenderet kemoradioterapi?

2 VURDERING AF INDSENDT ØKONOMISK ANALYSE

I analysen af inkrementelle omkostninger per patient sammenlignes behandling med durvalumab (Imfinzi) med behandling med placebo i de to populationer. Analysen inkluderer omkostninger til lægemidler, monitorering, patienttid og transport.

Ansøger har indsendt en analyse der sammenligner durvalumab (Imfinzi) med placebo i en population med PD-L1 ekspresion $\geq 1\%$ og subpopulationerne med PD-L1 $\geq 1\%$ og $< 25\%$ og PD-L1 ekspresion $> 25\%$. Sammenligningen med durvalumab (Imfinzi) er lavet på baggrund af et studie.⁽⁴⁾ Studiet indeholder data på subpopulationerne med PD-L1 ekspresion $\geq 1\%$ og $< 25\%$ og PD-L1 ekspresion $> 25\%$.⁽⁴⁾ Der er i protokollen angivet, at der ønskes undersøgt populationer med PD-L1 ekspresion $\geq 1\%$ og $< 50\%$ og PD-L1 ekspresion $> 50\%$.⁽¹⁾

Amgros havde flere indvendinger mod den første model, som ansøger indsendte. Det er kun den senest indsendte model, der præsenteres.

2.1 Model, metode og forudsætninger

2.1.1 Modelbeskrivelse

Ansøgers analyse har til formål at estimere de inkrementelle omkostninger ved durvalumab (Imfinzi) sammenlignet med behandling med placebo i de to populationer, patienter med PD-L1 ekspresion $\geq 1\%$ og $< 25\%$ og PD-L1 ekspresion $> 25\%$. Ansøger anvender studiet PACIFIC (2018) med seneste opfølgingsdata fra 18. marts 2018.⁽⁴⁾

Modellen er baseret på den tid patienterne befinder sig i behandlingen, time to treatment discontinuation (TTD), estimeret ud fra TTD Kaplan-Meier (KM)-kurve. Da behandlingen gives i maksimum 12 måneder, kan behandlingens længde for en patient maksimalt være dette. Der er beregnet en gennemsnitlig behandlingens længde på 8,08 måneder for populationen med PD-L1 $\geq 1\%$ og $< 25\%$ og 8,19 måneder for populationen PD-L1 ekspresion $> 25\%$. Ansøger har også angivet medianen for behandlingens længde i studiet, denne er dog baseret på populationen med PD-L1 ekspresion $\geq 1\%$, som ansøger har anvendt i en følsomhedsanalyse.⁽⁴⁾

Ansøger har inkluderet efterfølgende behandlinger. Ansøger anvender KM-data for "tid til efterfølgende behandling" fra studiet for hhv. durvalumab-gruppen og placebo-gruppen. Ud fra studiet har ansøger estimeret behandlingstypeprocenter for de lægemidler der benyttes i efterfølgende behandlinger. Ansøger inkluderer efterfølgende behandling udover 1. linjebehandling af stadie IV.⁽⁴⁾

Ansøger har indsendt PFS-data og OS-data på begge populationerne, samt de statistiske fit. Ansøger anvender ikke forløbsdata til beregning af de inkrementelle omkostninger af den gennemsnitlige patient. Ansøgers analyse er kun baseret på gennemsnitlig behandlingens længde for behandling af durvalumab (Imfinzi) og andelen af patienter på efterfølgende behandlingslinjer frem til 5 år. OS-data er anvendt til budgetkonsekvens analysen.

Tabel 2 angiver gennemsnitlig behandlingens længde for durvalumab (Imfinzi) for de to populationer.

Tabel 2: Estimerede behandlingens længder for behandling med durvalumab(Imfinzi)

Ekspressionsniveau	Gennemsnitlig behandlingens længde
P1: PD-L1 ekspresion $> 25\%$	8,19 måneder
P2: PD-L1 $\geq 1\%$ og $< 25\%$	8,08 måneder

Amgros' vurdering

Ansøger har indsendt en økonomisk analyse af de to populationerne; patienter med PD-L1 $> 25\%$ og PD-L1 ekspresion $\geq 1\%$ og $< 25\%$. Medicinrådets protokol efterspørger patienter med PD-L1 ekspresion $> 50\%$ og PD-

L1 ekspresion $\geq 1\%$ og $< 50\%$, som man anvender i dansk klinisk praksis. Ansøger har gjort opmærksom på at studiet ikke inkluderer data på subpopulationerne PD-L1 ekspresion $> 50\%$ og PD-L1 $\geq 1\%$ og $< 50\%$. Medicinrådet har i vurderingsrapporten accepteret over og under 25% som surrogatmål, da der i studiet ikke er undersøgt specifikt for PD-L1 ekspresion over og under 50%. Studiet er lavet til at undersøge populationer med blandet PD-L1 ekspresion. Populationerne for de to subpopulationer er derfor på et mindre antal, der gør analysen meget usikker. Da der ikke er statistisk signifikant forskel mellem Hazard Ratio (HR) for de den generelle population i studiet og de to subpopulationer, er den gennemsnitlige behandlingslængde beregnet ud fra en faktor-forskel fra HR af den generelle population og relateret til den gennemsnitlige behandlingslængde for begge subpopulationerne.(4)

Amgros accepterer ansøgers overordnede modeltilgang og populationerne; patienter med PD-L1 ekspresion $> 25\%$ og PD-L1 $\geq 1\%$ og $< 25\%$, som surrogatmål for patienter med PD-L1 ekspresion $> 50\%$ og PD-L1 ekspresion $\geq 1\%$ og $< 50\%$, da der ikke forefindes data på andet og da Medicinrådet i vurderingsrapporten også benytter disse tærskelværdier.

Amgros accepterer ansøgers metode for den gennemsnitlige behandlingslængde beregnet ud fra ekstrapolering af patientdata.

Amgros accepterer ansøgers model tilgang.

2.1.2 Analyseperspektiv

Ansøger har indsendt en omkostningsanalyse med et begrænset samfundsperspektiv. Analysen har en tidshorisont på 5 år. Dette er valgt, da ansøger argumenterer, at den gennemsnitlige behandlingslængde med durvalumab (Imfinzi) og komparatorer, samt efterfølgende behandlinger ligger inden for denne tidshorisont. Omkostninger der ligger efter det første år, er diskonteret med en rate på 4 % jf. Amgros' metodevejledning.

Amgros' vurdering

Amgros mener, at en tidshorisont på 5 år belyser de omkostninger der er forbundet med durvalumab (Imfinzi) til patienter i stadie III, samt efterfølgende behandling af stadie IV NSCLC til patienter med PD-L1 ekspresion på $\geq 1\%$ med den mindst usikre metode. Amgros mener dog, at der er behov for at se på usikkerhederne ved tidshorisonten, og har bedt ansøger om en analyse, der afspejler konsekvenserne af en længere tidshorisont.

Amgros accepterer ansøgers analyse med en tidshorisont på 5 år, da der er færrest usikkerheder forbundet herved, men har bedt ansøger om at belyse usikkerheden ved denne. Ansøger har efterfølgende indsendt en følsomhedsanalyser med tidshorisont på 10 og 20 år.

Analysens begrænsede samfundsperspektiv og diskonteringsrate er i tråd med Amgros' retningslinjer og accepteres.

2.1.3 Efterfølgende behandlinger

Ansøger har beregnet efterfølgende behandlinger for de to populationer og placebo. Antagelserne er gjort ud fra deres KM-data på "tid til efterfølgende behandling". Ansøger beregner den årlige proportion der får efterfølgende behandling, derefter andelen for hvilken type efterfølgende behandling patienterne får. Fordelingen af typen af efterfølgende behandling er stærk afhængig af populationen, og er vurderet fra ansøgers side, ud fra studiet(4) og dels på baggrund af input fra en kliniker.

Ansøger har ud fra patientdata "Tid til efterfølgende behandling", anvendt tidshorisonten på 5 år, da få patienter vil få behandling efter 5 år. Den efterfølgende behandling som patienten modtager er summet op, og omkostningen for den efterfølgende behandling er placeret det år patienterne har modtaget den. Ansøger antager derfor at der ikke er forskel, eller meget lille forskel i omkostningerne efter 5 år, hvilket er forbundet med stor usikkerhed.

Ansøger har estimeret efterfølgende behandlingslængder ud fra den gennemsnitlige behandlingstid på efterfølgende behandling i år 1 til 5 for durvalumab (Imfinzi)-armen og placebo-armen, beregnet ud fra kurven "Tid til efterfølgende behandling", se tabel 3 for efterfølgende behandlingslængder.

Tabel 3: Estimerede behandlingslængder for efterfølgende behandlingslinjer

Lægemiddel	Estimeret behandlingslængde
Pembrolizumab	12,4 måneder
Nivolumab	11,3 måneder
Paclitaxel	3,3 måneder
Pemetrexed + carboplatin	3,3 måneder
Vinorelbine + carboplatin	3,3 måneder
Erlotinib	14 måneder
Crizotinib	10,9 måneder

Ansøger har estimeret procentandelen af patienter der har fået efterfølgende behandling (gældende alle linjer), fordelt over 5 år. Dette betyder at alle patienter forventes at have modtaget efterfølgende behandling indenfor 5 år. Se tabel 4 for ansøgers estimat af fordelingen.

Tabel 4: Estimerede andel procent patienter, der modtager efterfølgende behandling, fordelt per år, %

År	Durvalumab	Placebo
År 1	6%	9%
År 2	16%	18%
År 3	23%	22%
År 4	26%	25%
År 5	29%	26%

Tabel 5 viser andelen af patienter og den type efterfølgende behandling patienterne modtager fordelt på hver population.

Tabel 5: Valg af efterfølgende behandlingslinjer for P1 og P2, %

Efterfølgende behandling	PD-L1 ekspresion > 25%(P1)		PD-L1 ekspresion ≥1 % og < 25%	
	Durvalumab	Placebo	Durvalumab	Placebo
Pembrolizumab	10%	60%	5%	10%
Nivolumab	5%	5%	5%	5%
Paclitaxel	5%	5%	5%	5%
Pemetrexed + carboplatin	20%	5%	25%	30%
Vinorelbine + carboplatin	20%	5%	25%	10%
Placebo (watch and wait)	30%	10%	25%	30%
Erlotinib	8%	8%	8%	8%
Crizotinib	2%	2%	2%	2%

Amgros' vurdering

Ansøger inkluderer efterfølgende behandling, da dette afspejler dansk klinisk praksis. Ansøger har valgt at inkludere alle efterfølgende linjebehandlinger i deres analyse baseret på studie-data og ud fra vurdering af klinikere. Der er dog stor usikkerhed forbundet med estimerne for andelen samt hvilken efterfølgende behandling patienterne modtager. Amgros anvender i sin hovedanalyse kun 1. linjebehandling i estimeringen af efterfølgende behandling, for at mindske usikkerhederne. Nivolumab inkluderes derfor ikke i Amgros' analyse som efterfølgende behandling. Amgros har i sin hovedanalyse valgt at patienter ikke modtager immunterapi, såfremt de er behandlet med durvalumab (Imfinzi). For at belyse usikkerheden udarbejder Amgros scenarier hvor procenterne for de forskellige typer af efterfølgende behandling ændres i Amgros' følsomhedsanalyse.

Da lægemidlet endnu ikke er benyttet i dansk klinisk praksis, er der stor usikkerhed for hvor mange patienter der progredierer og derfor skal modtage efterfølgende behandling. Ansøger har ikke anvendt tid til progression for patienter i efterfølgende behandling, og estimerer at alle patienter har modtaget efterfølgende behandling efter 5 år. Ifølge vurderingsrapporten er der ca. 7,5%-14,9% af patienterne (afhænger af stadie IIIA eller B) i live inden for 5 år.(2) Amgros vurderer at dette tal kan være højere for durvalumab (imfinzi)-armen, da PFS og OS viser stor forskel mellem patienter der har modtaget durvalumab (imfinzi) og patienter der har modtaget placebo. Amgros udarbejder i sin hovedanalyse at 90% af patienterne i placebo-armen modtager efterfølgende behandling og at 70% af patienterne i durvalumab-armen modtager efterfølgende behandling.

Igennem de sidste måneder er flere behandlinger til lungekræft (NSCLC) blevet godkendt af Medicinrådet til mulig standard behandling.

Osimertinib er blevet anbefalet til patienter med EGFR-mutation i 1. linje, som vil erstatte lægemidlet erlotinib. Administration samt behandlingens længde ændres sammen med lægemidlet, så det afspejler dansk klinisk praksis.(5)

Pembrolizumab kombination med pemetrexed og platinbaseret kemoterapi er netop blevet anbefalet til patientpopulationen med ikke-planocellulær histologi med PD-L1 ekspression $\geq 1\%$ til $< 50\%$, som vil erstatte pemetrexed i kombination med carboplatin i denne patientpopulation. Pembrolizumab anvendes som vægtjusteret dosis i dansk klinisk praksis (2 mg/kg).(6)

Den 30. maj 2018 blev alectinib (Alecensa) anbefalet som til 1. linjebehandling af ALK-positiv NSCLC i stedet for crizotinib. Derfor ændres crizotinib til alectinib (Alecensa), med justering for administration og dosis herefter.(7)

De nye anbefalede lægemidler anvendes i Amgros' model for at tydeliggøre ny dansk klinisk standard i den efterfølgende behandling.

Amgros har været i kontakt med klinikere, og på baggrund af samarbejde mellem klinikere, fagudvalg og tilgængelige data, udarbejder Amgros flere scenarier i egen hovedanalyse der belyser usikkerheden ved efterfølgende behandlinger.

Amgros anvender scenarier der kun afspejler 1. linje efterfølgende behandling og ekskluderer 2. linjebehandling, da der er stor usikkerhed forbundet med efterfølgende behandlinger.

Ansøger har ligeledes valgt at belyse betydningen ved ekskludering af efterfølgende behandlingslinjer i en følsomhedsanalyse.

Amgros accepterer ansøgers valg om inkludering af efterfølgende behandlingslinjer, da dette er dansk klinisk praksis og vurderet i Medicinrådets vurdering af den kliniske merværdi. Desuden viser ansøger betydningen af ekskludering i en følsomhedsanalyse. Amgros mener dog at der er stor usikkerhed forbundet med ansøgers estimer, der kun beror sig på "tid til efterfølgende behandling" fra studiet PACIFIC.

Amgros udarbejder på baggrund af ansøgers estimat, klinikere og tilgængelige data, et scenarie der afspejler forskel i proportionen af patienter der behandles med efterfølgende behandling, samt valg af efterfølgende behandling, hvor der ikke anvendes immunterapi hos patienter tidligere behandlet med durvalumab (imfinzi). Amgros ændre efterfølgende behandling så det afspejler nuværende dansk klinisk praksis.

Amgros udarbejder flere scenarier i en følsomhedsanalyse, der belyser usikkerheden omkring betydningen af durvalumab (Imfinzi) og efterfølgende behandlingslinjer. Scenariet der afspejler klinisk praksis, afhænger af den individuelle patient.

2.1.4 Omkostninger

Det følgende afsnit om omkostninger redegør for hvordan og hvilke omkostninger ansøger har inkluderet i analysen.

Lægemiddelomkostninger

Ansøger har inkluderet omkostninger til lægemidler. Anvendte doser er hentet i de respektive produkters SPC'er og priserne er baseret på SAIP, fra Amgros.(8)

Durvalumab (Imfinzi) er doseret ud fra vægt. Der er fra ansøgers side valgt en gennemsnitlig vægt på 71,1 kg, baseret på studiet PACIFIC (2018).(4) Den gennemsnitlige dosis for durvalumab (Imfinzi) er dermed 711 g.

I tabel 6 ses enhedsomkostningen for doseringerne af durvalumab (Imfinzi).

Tabel 6: Anvendte lægemiddelpriser, SAIP

Lægemiddel	Styrke	Frekvens	Mg/dosis	Pakningsstørrelse	Pris [DKK]	Kilde
Durvalumab	50 mg/ml	Dag 1 hver 14. dag	500	10	██████	Amgros
			120	2.4	██████	

Ansøger medtager ikke deling af hætteglas, men viser omkostninger forbundet med/uden hætteglas deling, se tabel 7.

Tabel 7: Omkostning per måned per patient, med og uden deling af hætteglas, DKK, SAIP

	Pakningsstørrelse (ml)	Deling af hætteglas		Ingen deling af hætteglas	
		DKK per admin	DKK per måned	DKK per admin	DKK per måned
Durvalumab	10	██████	██████	██████	██████
	2,4			██████	

Efterfølgende behandlinger

Ansøgers analyse inkluderer udover omkostninger til intervention og komparator også omkostninger til kemoterapi og efterfølgende behandlinger. Omkostninger per efterfølgende behandling ses i tabel 8.

Tabel 8: Lægemiddelomkostninger for efterfølgende behandling, DKK, SAIP

	Dose (mg)	Antal administrationer	Enhedspris (DKK)	Totale lægemiddelomkostninger per patient (DKK)
Pembrolizumab	200	18	██████	██████

Nivolumab	240	24	■	■
Paclitaxel	366	5	■	■
Carboplatin	500	5	■	■
Vinorelbine	50,32	14	■	■
Pemetrexed	915	5	■	■
Erlotinib	150	425	■	■
Crizotinib	250	331	■	■
BSC	-	-	■	■

Amgros' vurdering

Ansøger antager konservativt, at deling af hætteglas ikke finder sted i deres base case.

Ansøger har anvendt en flad dosis for efterfølgende behandling med pembrolizumab. Da der i dansk klinisk praksis anvendes vægtjusteret dosis for pembrolizumab (2 mg/kg, hver 3. uge ved gennemsnitsvægt på 75 kg) anvendes denne dosis i Amgros' hovedanalyse. Amgros har tidligere, jævnfør afsnit 2.1.3 under vurderingen, valgt at ville ændre efterfølgende behandlingslinjer, så det afspejler dansk klinisk praksis.(6)

Amgros vurderer, at ansøgers tilgang til lægemiddelomkostninger er acceptabel.

Hospitalsomkostninger

Monitoreringsomkostninger

Ansøger har inkluderet omkostninger til monitorering af lægemidlerne hvor der er inkluderet omkostninger til lægebesøg, sygeplejersketid og scanninger.

Ansøger har baseret enhedsomkostninger for monitorering gennem ambulante 2017 DRG-takster. Se tabel 9 for valgte DRG-takster.

Tabel 9: Enhedsomkostninger for valgte DRG-takster til monitorering

	Enhedsomkostning [DKK]	Kode	Kilde
Læge/sygeplejerske tid	1.219	DG30L: Cancer	Ambulante DRG-takser 2017:
CT-scanning	2.033	PG14F: CT-scanning, kompliceret	Ambulante DRG-takser 2017
Blodprøve	22	ALAT: P-Alanintrans-aminase, BILI: P-bilirubiner	Rigshospitalets parakliniske priser 2017

Ansøger har selv estimeret monitoreringsfrekvenserne gennem antagelser fra ansøgers medicinske afdeling, samt kontakt med onkologi-sygeplejersker og klinikere angående behandlingsrutiner. Tabel 10 viser ressourcerne af gennemsnitlige antal besøg og diagnostiske procedurer per måned for durvalumab (Imfinzi), placebo og efterfølgende behandling. Monitorering for efterfølgende behandling er beregnet ud fra gennemsnitlige behandlingstider.

Tabel 10: Monitoreringsfrekvens- og omkostninger for Durvalumab (Imfinzi), placebo og efterfølgende behandling

	Durvalumab	Placebo	Efterfølgende behandling
Lægebesøg	0,67	0.33	0.67
Sygeplejerske	2.00	0.00	1.33
CT-scanning	0.33	0.33	0.33
Totale månedlige omkostninger per patient	3.296 DKK	1.073 DKK	3.109 DKK

Administrationsomkostninger

Ansøger har anvendt SPC'et for frekvenserne af administration af durvalumab (Imfinzi). Ansøger har antaget at en administration tager 60 minutter, og anvender enhedsomkostninger baseret på 2017 DRG-takster. Ansøger antager at alle behandlinger med intravenøse (IV) har samme administrationsomkostning. Se tabel 11 og 12.

Tabel 11: Enhedsomkostninger for valgte DRG-takster til administration

	Enhedsomkostning [DKK]	Kode	Kilde
Lægebesøg	672	BG50A	Ambulante DRG-takser 2017
Cancer add-on	1.219	DG30L	Ambulante DRG-takser 2017

Tabel 12: Ansøgers antagelser vedrørende administrationsomkostninger for alle IV lægemidler

	Administrationstid	Enhedspris	Administration/ måned	Administrationsomkostning/ måned
Alle IV behandlinger	60	1.891 DKK	2	3.782 DKK

Amgros' vurdering

Ansøger har anvendt DRG-takster fra 2017 uden at fremskrive disse til 2019-priser. Jævnfør Amgros' metodeguidelines skal enhedsomkostninger svare til nutidens værdier. Amgros fremskriver dermed ansøgers DRG-takster til 2019.

Ansøgers tilgang accepteres, men Amgros fremskriver DRG-taksterne fra 2017 til 2019-værdier.

Omkostninger til bivirkninger

Ansøger har i deres hovedanalyse inkluderet omkostninger til bivirkninger, men angiver at disse har meget lille betydning for resultatet.

Ansøger har inkluderet omkostninger for bivirkninger i den tid patienten er i behandling. Omkostninger er udregnet ved at gange raten af bivirkningsfrekvensen med enhedsomkostningen for behandlingen af bivirkningen. Ansøger anvender PACIFIC-studiet for bivirkningsfrekvenserne. Ansøger har inkluderet bivirkninger med grad 3 og over, som differentiere med mere end 2% mellem intervention og komparator. Ressourcerne for bivirkningerne er baseret på DRG/DAGS-takster fra 2017. Ansøger har i forbindelse med ressourceforbruget ved bivirkninger antaget, at de lægemidler, der benyttes i forbindelse med bivirkninger, ikke udgør nogen stor omkostning og har derfor valgt at ekskludere dem.

Se tabel 13 og 14 for bivirkningsfrekvenser og omkostninger.

Tabel 13: Bivirkningsfrekvens per måned ved behandling med durvalumab (Imfinzi) og placebo

	durvalumab [%]	Placebo [%]
Pneumoni	0.003	0.004
Anæmi	0.002	0.003
Hypertension	0.001	0.004
Pneumonitis	0.002	0.001
Endokrinopati	0.000	0.000
Hypokalcæmi	0.001	0.004
Hæmoptyse	0.000	0.001
Radiation pneumonitis	0.001	0.002

Tabel 14: Enhedsomkostning for bivirkning, DRG-takster fra 2017

	behandlingssted	Enhedsomkostning (DKK)	DRG-kode	Kilde
Pneumoni	Indlæggelse	46.984	DRG0415	DRG-takster 2017
		42.234	DRG0416	
Pneumonitis/Radiation pneumonitis	Indlæggelse	23.341	DRG0433	DRG-takster 2017
Anæmi/Hypokalæmi	Læge/sygeplejerslebesøg	1.219	Ambulant besøg	DRG-takster 2017
Anæmi	Blodtransfusion	3.300	Transfusion af blod	Rigshospitalets
	Blodprøve	22	ALAT	parakliniske priser 2017
Hypertension	Indlæggelse	12.251	DRG0567	DRG-takster 2017
Endokrinopati	Indlæggelse	11.868	DRG1018	DRG-takster 2017
Hypokalcæmi	Indlæggelse	9.245	DRG0414	DRG-takster 2017
Hæmoptyse	Indlæggelse	31.069	DRG0439	DRG-takster 2017

Amgros' vurdering

Ansøger har argumenteret og vist betydningen af bivirkninger. Amgros er enig med ansøger i, at betydningen af bivirkningerne er minimale for det samlede resultatet. Ansøger har yderligere anvendt DRG-takster for 2017. Amgros fremskriver omkostningsværdierne til bivirkninger til 2019-værdier i Amgros' hovedanalysen.

Amgros accepterer ansøgers tilgang, men fremskriver omkostningsværdierne til bivirkninger til 2019-værdier i Amgros' hovedanalyse.

Patientomkostninger

Ansøger har valgt at inkludere omkostninger til patienttid. Dette er gjort ud fra lægemiddelmonitorerings besøg på hospitalet og inkluderer administrationstiden på hospitalet, ventetid og transporttid. Ansøgers estimerede patienttid kan ses i tabel 15.

Tabel 15: Ansøgers estimat af effektiv patienttid.

	Patienttid per besøg [minutter]
Lægebesøg/sygeplejerskebesøg	20
CT-scanning	30
Patient transporttid	90

Tabel 16 viser omkostninger for patienttid og transport. Dette inkluderer den gennemsnitlige antal besøg til hospitalet per måned for både durvalumab (Imfinzi), placebo og efterfølgende behandling. Ansøger antager at læge- og sygeplejerskebesøg sker på samme besøg. CT-scanning antages at ske ved separate besøg. Ansøger anvender Amgros' enhedsomkostning for patienttid, som er 182,72 kr. per time, og patienttransportomkostninger på 100 kr. per besøg.

Tabel 16: Ansøgers estimerede patientomkostninger per måned.

	Durvalumab (Imfinzi)	Placebo	Efterfølgende behandling
Antal besøg per måned	2.00	0.33	1.33
Patienttid, besøg [timer]	0.33	0.33	0.33
Patienttid, transport [timer]	3.50	0.99	2.49
Total patienttid [timer]	4.33	1.27	3.10
Patienttid, omkostning [DKK]	791	231	566
Transportomkostning [DKK]	233	66	166
Patientomkostning per måned [DKK]	1.024	297	732

Amgros' vurdering

Amgros accepterer ansøgers tilgang.

2.2 Følsomhedsanalyser

Ansøger har udarbejdet en række følsomhedsanalyser, hvor effekten af variation i forskellige parametre undersøges. Følgende sensitivitetsanalyser er udført:

- Diskonteringsrate 3 % og 5 %
- Lægemiddelpris for durvalumab (Imfinzi) +/- 20 %
- Lægemiddelpris for efterfølgende behandling +/- 20 %
- Monitoreringsomkostninger +/- 20 %
- Administrationsomkostninger +/-20 %
- Patienttid og transportomkostninger +/- 20 %
- Omkostninger til bivirkninger +/- 20 %

Ansøger har desuden udarbejdet to scenarieanalyser hvor efterfølgende behandlinger er ekskluderet, og hvor behandlingslængden for durvalumab (Imfinzi) og placebo er baseret på studiets PACIFIC(2018) medianværdi, og ikke den gennemsnitlige behandlingslængde.(4)

Ansøger har efterfølgende indsendt følsomhedsanalyser på tidsperspektivet til hhv. 10 år og 20 år. Tidshorizonten har lille betydning for resultatet.

Amgros' vurdering

Da ansøger kun har foretaget følsomhedsanalyser samt scenarieanalyser på den samlede patientpopulation med PD-L1 ekspression >1%, vælger Amgros ikke at præsentere analyserne. Amgros vælger dog at anvende scenarieanalysen om ekskludering af efterfølgende behandlinger som følsomhedsanalyse. Følsomhedsanalysen vil være baseret på Amgros' hovedanalyse. Det er omkostningerne for efterfølgende behandlinger, samt behandlingslængden der har stor betydning for resultatet.

Amgros anerkender at tidshorizonten har meget lille betydning for resultatet, og afspejler den usikkerhed der ligger i at få af patienterne fortsat vil recidivere eller overleve.

Amgros accepterer ansøgers valg af følsomhedsanalyser og scenarieanalyser.

Amgros anvender ansøgers følsomhedsanalyse om ekskludering af efterfølgende behandling på Amgros' egen følsomhedsanalyse.

3 RESULTATER

3.1 Ansøgers hovedanalyse

Resultaterne fra ansøgers hovedanalyse præsenteres i tabel 17 og 18.

Ansøger estimerer i analysen de inkrementelle omkostninger per patient for durvalumab (Imfinzi) sammenlignet med placebo for P1 til at være ca. [REDACTED]

De inkrementelle omkostninger per patient for durvalumab (Imfinzi) sammenlignet med placebo for P2 estimerer ansøger til at være ca. [REDACTED]

Tabel 17: Resultatet af ansøgers hovedanalyse for patienter med PD-L1 ekspression > 25% (P1) DKK.

	Durvalumab (Imfinzi)	Placebo	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalsomkostninger	215.134	162.158	52.976
Patientomkostninger	43.062	37.847	5.215
Efterfølgende behandlinger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabel 18: Resultatet af ansøgers hovedanalyse for patienter med PD-L1 ekspression mellem $\geq 1\%$ og $< 25\%$ (P2), DKK.

	Durvalumab (Imfinzi)	Placebo	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalsomkostninger	214.623	159.874	54.749
Patientomkostninger	43.032	37.363	5.669
Efterfølgende behandlinger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Amgros' vurdering

Jævnfør tidligere mener Amgros at ansøgers antagelser om at alle patienter modtager efterfølgende behandling at være urealistisk resultatet. Amgros udarbejder egen hovedanalyse hvor ikke alle patienter modtager efterfølgende behandling. Amgros belyser usikkerheden ved andelen af patienter der modtager efterfølgende behandlinger i en følsomhedsanalyse.

Ansøgers model inkluderer andelen en gennemsnitlig patient vil modtage både durvalumab (Imfinzi) og efterfølgende behandling over en periode på 5 år. Amgros mener derfor at hospital- og patientomkostninger kan være

meget overestimeret, og at en gennemsnitlig patient vil have færre hospital- og patientomkostninger end angivet, da færre patienter vil modtage efterfølgende behandling eller være i live. Amgros vurderer dog at den inkrementelle omkostning er svarende.

3.2 Amgros' hovedanalyse

Baseret på Amgros' vurdering af den tilsendte model, har Amgros udarbejdet sin egen hovedanalyse. Forudsætningerne er som i ansøgers analyse bortset fra følgende:

- Amgros antager at 90% i placebo-armen modtager efterfølgende behandling og at 70% i durvalumab-armen modtager efterfølgende behandling
- Amgros antager at man ikke behandles med immunterapi efter behandling med durvalumab (Imfinzi)
- DRG-takster fremskrives til 2019-værdier
- Amgros anvender lægemidler til efterfølgende behandlinger som afspejler dansk klinisk praksis

Resultaterne fra Amgros' hovedanalyse præsenteres i tabel 20 og 21.

Amgros' hovedanalyse resulterer i gennemsnitlige meromkostninger per patient for durvalumab (Imfinzi) sammenlignet med placebo for patientpopulation PD-L1 > 25% (P1) på ca. [REDACTED] DKK.

Amgros' hovedanalyse resulterer i gennemsnitlige meromkostninger per patient for durvalumab (Imfinzi) sammenlignet med placebo for patientpopulation PD-L1 $\geq 1\%$ og $\leq 25\%$ (P2) på ca. [REDACTED] DKK.

Laves analyserne på AIP-niveau er meromkostninger for behandling af durvalumab (Imfinzi) ca. 116.000 DKK for P1 og ca. 300.000 DKK for P2 sammenlignet med placebo.

Amgros' hovedanalyse ændrer efterfølgende behandlinger så de afspejler dansk klinisk praksis, se tabel 19.

Tabel 19: Lægemiddelomkostninger for efterfølgende behandling, DKK, SAIP

	Dose (mg)	Antal administrationer	Enhedspris (DKK)	Totale lægemiddelomkostninger per patient (DKK)
Pembrolizumab	2mg/kg (75 kg)	18	[REDACTED]	[REDACTED]
Paclitaxel	366	5	[REDACTED]	[REDACTED]
Carboplatin	500	5	[REDACTED]	[REDACTED]
Vinorelbine	50,32	14	[REDACTED]	[REDACTED]
Pemetrexed	915	5	[REDACTED]	[REDACTED]
Osimertinib	80	644	[REDACTED]	[REDACTED]
Alecensa	600	555	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabel 20: Resultatet af Amgros' hovedanalyse for patienter med PD-L1 ekspression > 25% (P1), SAIP

	Durvalumab (Imfinzi)	Placebo	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Hospitalsomkostninger	232.653	175.377	57.276
Patientomkostninger	43.062	37.847	5.215
Efterfølgende behandlinger	■	■	■
Totale omkostninger	■	■	■

Tabel 21: Resultatet af Amgros' hovedanalyse for patienter med PD-L1 ekspresion mellem $\geq 1\%$ og $\leq 25\%$ (P2), SAIP

	Durvalumab (Imfinzi)	Placebo	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	■	■	■
Hospitalsomkostninger	232.653	172.908	59.193
Patientomkostninger	43.032	37.363	5.669
Efterfølgende behandlinger	■	■	■
Totale omkostninger	■	■	■

3.3 Amgros' følsomhedsanalyser

Amgros har udarbejdet flere følsomhedsanalyser der afspejler den store usikkerhed forbundet med efterfølgende behandlinger:

- Amgros udarbejder ansøgers scenarie, der ekskluderer efterfølgende behandlinger, baseret på Amgros' hovedanalyse
- Amgros udarbejder flere scenarier der afspejler usikkerheden for behandling med durvalumab (Imfinzi) og efterfølgende behandlinger. Scenarierne ændrer på andel af patienter der modtager efterfølgende behandling og opdelingen af efterfølgende behandlinger

Scenarie 1: Efterfølgende behandlinger ekskluderes

Tabel 22: Resultatet af Amgros' følsomhedsanalyse for patienter med PD-L1 ekspresion $> 25\%$ (P1), DKK

	Durvalumab (Imfinzi)	Placebo	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	■	■	■
Hospitalsomkostninger	232.653	175.377	57.276
Patientomkostninger	43.062	37.847	5.215
Totale omkostninger	■	■	■

Tabel 23: Resultatet af Amgros' følsomhedsanalyse for patienter med PD-L1 ekspresion mellem $\geq 1\%$ og $\leq 25\%$ (P2), DKK

	Durvalumab (Imfinzi)	Placebo	Inkrementelle omkostninger
--	----------------------	---------	----------------------------

Lægemiddelomkostninger	████	████	████
Hospitalsomkostninger	232.101	172.908	59.193
Patientomkostninger	43.032	37.363	5.669
Totale omkostninger	████	████	████

Tabel 24: Resultat af Amgros følsomhedsanalyse for patienter med PD-L1 ekspresion > 25% (P1), DKK, SAIP

	Durvalumab (Imfinzi)	Placebo	Inkrementelle omkostninger
Scenarie 2: Alle recidiverer, 1. linjebehandling ændres ikke.	████	████	████
Scenarie 3: Alle recidiverer, 1. linjebehandling ændres således der ikke modtages immunterapi efter durvalumab.	████	████	████
Scenarie 4a: 1. linjebehandling ændres ikke. Ikke alle recidiverer, 10% færre recidiverer i durvalumab-armen.	████	████	████
Scenarie 4b: 1. linjebehandling ændres ikke. Ikke alle recidiverer, 20% færre recidiverer i durvalumab-armen	████	████	████
Scenarie 5: 1.linjebehandling ændres, så der ikke modtages immunterapi efter durvalumab. Ikke alle recidiverer, 10% færre recidiverer i durvalumab-armen	████	████	████

Tabel 25: Resultat af Amgros følsomhedsanalyse for patienter med PD-L1 ekspresion mellem $\geq 1\%$ og $\leq 25\%$ (P2), DKK, SAIP

	Durvalumab (Imfinzi)	Placebo	Inkrementelle omkostninger
<p>Scenarie 2:</p> <p>Alle recidiverer, 1. linjebehandling ændres ikke.</p>	████	████	████
<p>Scenarie 3:</p> <p>Alle recidiverer, 1. linjebehandling ændres således der ikke modtages immunterapi efter durvalumab.</p>	████	████	████
<p>Scenarie 4a:</p> <p>1. linjebehandling ændres ikke.</p> <p>Ikke alle recidiverer, 10% færre recidiverer i durvalumab-armen.</p>	████	████	████
<p>Scenarie 4b:</p> <p>1. linjebehandling ændres ikke.</p> <p>Ikke alle recidiverer, 20% færre recidiverer i durvalumab-armen.</p>	████	████	████
<p>Scenarie 5:</p> <p>1. linjebehandling ændres, så der ikke modtages immunterapi efter durvalumab.</p> <p>Ikke alle recidiverer, 10% færre recidiverer i durvalumab-armen.</p>	████	████	████

4 BUDGETKONSEKVENSER

Budgetkonsekvenserne per år er baseret på antagelsen om, at durvalumab (Imfinzi) vil blive anbefalet som standardbehandling. Man ser derfor på to scenarier:

- Durvalumab (Imfinzi) bliver anbefalet som standardbehandling af Medicinrådet til indikationen, som denne analyse omhandler
- Durvalumab (Imfinzi) bliver ikke anbefalet som standardbehandling

Budgetkonsekvenserne bliver differencen mellem budgetkonsekvenserne i de to scenarier.

4.1 Ansøgers estimater

4.1.1 Patientpopulation og markedsandel

Ansøger har estimeret patientantallet til at være 197 patienter per år fordelt på begge populationer (hhv. 47,5% og 52,5% baseret på PACFIC-studiet).(4) Ansøger antager at patientoptaget vil stige fra 35 patienter i år 1 til 177 patienter ved steady state i år 4. Ansøger inkluderer OS-data i deres budgetkonsekvensanalyse. Hvis durvalumab (Imfinzi) ikke anbefales, antages at alle 197 patienter behandles med placebo.

Tabel 26 og 27 viser ansøgers estimat af antal patienter årligt. Ansøger har estimeret budgetkonsekvenserne samlet for placebo og durvalumab (Imfinzi), efterfølgende behandlinger er inkluderet i budgetkonsekvenser.

Tabel 26: Ansøgers estimat af antal patienter per år for P1

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Durvalumab (Imfinzi) anbefales					
Durvalumab (imfinzi)	18	54	89	93	93
Placebo	85	49	14	10	10

Tabel 27: Ansøgers estimat af antal patienter per år for P2

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Durvalumab (Imfinzi) anbefales					
Durvalumab (imfinzi)	17	48	80	84	84
Placebo	76	45	13	9	9

Amgros' vurdering af estimeret antal patienter

Fagudvalget har i vurderingsrapporten forventet at 340 patienter om året vil være kandidater til durvalumab (Imfinzi).(2)

Amgros ændrer derfor patientantallet så det svarer til fagudvalgets vurdering af forventede nye patienter.

På baggrund af dette udfører Amgros egen budgetkonsekvensanalyse, hvor patientantallet ændres til 340 per år. Ansøgers markedsoptag accepteres og inkluderes også i Amgros' budgetkonsekvensanalyse.

4.1.2 Estimat af budgetkonsekvenser

Ansøger har inkluderet de samme omkostninger i budgetkonsekvensanalysen, som der er inkluderet i omkostningsanalysen. Resultaterne ses i tabel 28 og 29.

Tabel 28: Ansøgers hovedanalyse for totale budgetkonsekvenser for P1, mio. DKK, ikke-diskonterede tal.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	■	■	■	■	■
Anbefales ikke	■	■	■	■	■
Totale budgetkonsekvenser	■	■	■	■	■

Med de indlagte antagelser estimerer ansøger, at anvendelse af durvalumab (Imfinzi) vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. ■ ved år 5 for patientpopulationen med PD-L1 ekspresion > 25% (P1).

Tabel 29: Ansøgers hovedanalyse for totale budgetkonsekvenser for P2, mio. DKK, ikke-diskonterede tal.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	■	■	■	■	■
Anbefales ikke	■	■	■	■	■
Totale budgetkonsekvenser	■	■	■	■	■

Med de indlagte antagelser estimerer ansøger, at anvendelse af durvalumab (Imfinzi) vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. ■ ved år 5 for patientpopulationen med PD-L1 ekspresion $\geq 1\%$ til $\leq 25\%$ (P2).

Amgros' vurdering

Ansøger har inkluderet omkostninger til patienttid og transport i budgetkonsekvensanalysen. Dette er ikke i overensstemmelse med Amgros' metodevejledning.

Da ansøgers budgetkonsekvensanalyse er baseret på ansøgers antagelser, udarbejder Amgros en ny budgetkonsekvens analyse baseret på Amgros' hovedscenarieanalyser.

Amgros ekskluderer omkostninger til patienttid og transport i budgetkonsekvensanalysen.

4.1.3 Ansøgers følsomhedsanalyse af budgetkonsekvenserne

Ansøger har udarbejdet flere følsomhedsanalyser på budgetkonsekvenserne. Følgende følsomhedsanalyser er udført:

- Højt markedsoptag
- Lavt markedsoptag
- Ekskludering af efterfølgende behandlinger

Amgros' vurdering

Amgros vurderer at ansøgers følsomhedsanalyser på budgetkonsekvenser er relevante. Amgros udarbejder følsomhedsanalyser der afspejler et højt markedsoptag og hvor alle patienter estimeres til at modtage behandling med durvalumab (Imfinzi), såfremt durvalumab (Imfinzi) anbefales, og hvor efterfølgende behandlinger ekskluderes.

Amgros accepterer ansøgers følsomhedsanalyser på budgetkonsekvenserne. Amgros udarbejder en følsomhedsanalyse på budgetkonsekvenserne, der afspejler et højt markedsoptag, hvor alle patienter behandles og hvor efterfølgende behandlinger ekskluderes. Analysen udføres på baggrund af Amgros' antagelser i hovedscenarieanalyserne.

4.2 Amgros' estimater af budgetkonsekvenser

Amgros har korrigeret følgende estimater i forhold til ansøgers analyse:

- Incidens af patienter, der vurderes at være kandidater til den pågældende indikation, er 340 personer per år (samme fordeling som ansøger mellem de to populationer).
- Omkostninger til patienttid og transport ekskluderes
- Budgetkonsekvenserne baseres på Amgros' hovedscenarieanalyser

Resultaterne for Amgros' budgetkonsekvenser ses i tabel 30 og 31.

Tabel 30: Amgros' analyse af totale budgetkonsekvenser per år for P1, mio. DKK, ikke-diskonterede tal

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Scenarie:					
1. linjebehandling ændres, så der ikke modtages immunterapi efter durvalumab.	■	■	■	■	■
Ikke alle recidiverer, 20% færre recidiverer i durvalumab-armen.					

Budgetkonsekvenserne resulterer i ca. ■ DKK i år 5 (steady state, hvor patientantallet ikke forventes at blive højere) for P1.

Hvis analysen udføres med AIP bliver budgetkonsekvenserne mellem ca. 38 mio. DKK i år 5 (steady state) for P1.

Tabel 31: Amgros' analyse af totale budgetkonsekvenser per år for P2, mio. DKK, ikke-diskonterede tal

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Scenarie:					
1. linjebehandling ændres, så der ikke modtages immunterapi efter durvalumab.	■	■	■	■	■
Ikke alle recidiverer, 20% færre recidiverer i durvalumab-armen.					

Budgetkonsekvenserne resulterer i ca. ■ DKK i år 5 (steady state) for P2.

Hvis analysen udføres med AIP bliver budgetkonsekvenserne mellem ca. 84 mio. DKK i år 5 for P2.

4.2.1 Amgros' følsomhedsanalyse af budgetkonsekvenserne

I tabel 32 og 33 ses Amgros' følsomhedsanalyse af budgetkonsekvensanalysen for hhv. P1 og P2, hvor markeds-optaget er 100% såfremt durvalumab (Imfinzi) anbefalet, og hvor efterfølgende behandling er ekskluderet.

Analysen resulterer i hhv. ca. [REDACTED] DKK i år 5 for P1 og ca. [REDACTED] DKK i år 5, for P2.

Tabel 32: Amgros' følsomhedsanalyse af totale budgetkonsekvenser ved 100% markedsoptag og ekskludering af efterfølgende behandling, P1, 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]

Tabel 33: Amgros' følsomhedsanalyse af totale budgetkonsekvenser ved 100% markedsoptag og ekskludering af efterfølgende behandling, P2, 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

Behandling med durvalumab (Imfinzi) er forbundet med betydelige meromkostninger sammenlignet med behandling med placebo. Meromkostningerne er drevet af lægemiddelomkostningerne for durvalumab (Imfinzi) og lægemiddelomkostninger for lægemidler anvendt til efterfølgende behandling samt fordelingen af patienter til efterfølgende behandling.

Amgros' hovedanalyse resulterer i gennemsnitlige meromkostninger per patient for durvalumab (Imfinzi) sammenlignet med placebo for P1 på ca. [REDACTED] og ca. [REDACTED] for P2.

Der er meget stor usikkerhed forbundet med meromkostningerne. Amgros har derfor belyst usikkerhederne med sandsynlige scenarier vurderet i samarbejde med klinikere. Det har resulteret i et interval hvor de gennemsnitlige meromkostninger per patient, ligger på ca. [REDACTED] for P1 og ca. [REDACTED] for P2. Antages en simpel tilgang der ekskluderer efterfølgende behandlinger, er de inkrementelle meromkostninger per patient ca. [REDACTED] DKK og ca. [REDACTED] DKK for hhv. P1 og P2.

6 REFERENCER

1. Medicinrådet. Medicinrådets protokol for vurdering af klinisk merværdi for durvalumab til behandling af ikke- småcellet lungekræft i stadie III.
2. Medicinrådet. Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi for durvalumab til behandling af ikke- småcellet lungekræft i stadie III.
3. DOLG. Klinisk vejledning Adjuverende behandling af ikke-småcellet lungekræft. Vol. 2018. 2019.
4. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. *N Engl J Med.* 2018;379(24):2342–50.
5. Medicinrådet. Medicinrådets anbefaling vedrørende osimertinib som mulig standardbehandling til ikke-småcellet lungekræft med aktiverende EGFR-mutatio [Internet]. 2019. Available from: <https://medicinraadet.dk/media/11140/medicinraadets-anbefaling-vedr-osimertinib-til-lungekraeft-vers-10.pdf>
6. Medicinrådet. Medicinrådets anbefaling vedrørende pembrolizumab i kombination med kemoterapi til behandling af ikke-planocellulær ikke-småcellet lungekræft [Internet]. 2019. Available from: <https://medicinraadet.dk/media/11138/medicinraadets-anbefaling-vedr-pembrolizumab-i-komb-kemoterapi-til-lungekraeft-vers-10.pdf>
7. Medicinrådet. Medicinrådets anbefaling vedrørende alectinib til førstelinjebehandling af ALK-positiv non-småcellet lungekræft (NSCLC) [Internet]. 2018. Available from: <https://medicinraadet.dk/media/8856/medicinraadets-anbefaling-vedr-alectinib-nsclc-10.pdf>
8. EMA - European Medicines Agency. SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS of durvalumab.

Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi for durvalumab til behandling af ikke- småcellet lungekræft i stadie III

Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd, som udarbejder anbefalinger og vejledninger om lægemidler til de fem regioner.

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og nye indikationer kan anbefales som mulig standardbehandling og udarbejder fælles regionale behandlingsvejledninger.

Nye lægemidler vurderes i forhold til effekt, eksisterende behandling og pris. Det skal give lavere priser og lægemidler, der er til størst mulig gavn for patienterne.

De fælles regionale behandlingsvejledninger er vurderinger af, hvilke lægemidler der er mest hensigtsmæssige til behandling af patienter inden for et terapiområde og dermed grundlag for ensartet høj kvalitet for patienterne på tværs af sygehuse og regioner.

Om vurderingen af klinisk merværdi

Vurderingen af klinisk merværdi er Medicinrådets vurdering af, hvor effektiv og sikkert lægemidlet er i forhold til andre lægemidler til den samme gruppe patienter.

Vurderingen af klinisk merværdi indgår, når Medicinrådet skal beslutte, om lægemidlet anbefales som mulig standardbehandling.

Lægemidlet vurderes efter Metodehåndbogen for Medicinrådets arbejde med at udarbejde fælles regionale vurderinger af nye lægemidlers og nye indikationers kliniske merværdi – version 1. Se Medicinrådets [metodehåndbog](#) for yderligere information.

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	10. april 2019
Ikrafttrædelsesdato	10. april 2019
Dokumentnummer	46192
Versionsnummer	1.0

© Medicinrådet, 2019. Publikationen kan frit refereres med tydelig kildeangivelse.

Medicinrådet, Dampfærgevej 27-29, 3. th., 2100 København Ø

www.medicinraadet.dk

Sprog: dansk

Format: pdf

Udgivet af Medicinrådet, den 10. april 2019

Indhold

1	Lægemiddelinformationer	3
2	Medicinrådets konklusion vedrørende klinisk merværdi	3
3	Forkortelser.....	5
4	Formål.....	6
5	Baggrund	6
6	Metode.....	8
7	Litteratursøgning	9
8	Databehandling.....	9
9	Klinisk merværdi	10
9.1	Konklusion klinisk spørgsmål 1	10
9.1.1	Gennemgang af studier	10
9.1.2	Resultater og vurdering	13
9.1.3	Evidensens kvalitet	17
9.1.4	Konklusion for klinisk spørgsmål 1.....	17
9.2	Konklusion klinisk spørgsmål 2	18
9.2.1	Gennemgang af studier	18
9.2.2	Resultater og vurdering	18
9.2.3	Evidensens kvalitet	23
9.2.4	Konklusion for klinisk spørgsmål 2.....	23
10	Andre overvejelser.....	24
11	Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau	25
12	Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau.....	25
13	Relation til eksisterende behandlingsvejledning	25
14	Referencer.....	26
15	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	27
16	Versionslog.....	28
17	Bilag 1: Vurdering af samlet patientpopulation (PD-L1-ekspression ≥ 1 %)... ..	29
17.1.1	Resultater og vurdering	29
17.1.2	Konklusion for samlet patientpopulation.....	33
18	Bilag 2: GRADE-evidensprofiler	34
18.1	Cochrane Risk of Bias	34
18.2	GRADE-evaluering af evidenskvaliteten til vurdering af den kliniske merværdi af durvalumab... ..	35
18.2.1	Klinisk spørgsmål 1 (population: PD-L1 ≥ 25 %)... ..	35
18.2.2	Klinisk spørgsmål 2 (population: PD-L1 ≥ 1 og < 25 %)... ..	36

1 Lægemiddelinformationer

Lægemidlets oplysninger	
Handelsnavn	Imfinzi
Generisk navn	Durvalumab
Firma	AstraZeneca
ATC-kode	L01XC28
Virkningsmekanisme	Monoklonalt antistof mod Programmed Death Ligand-1 (PD-L1)
Administration/dosis	Intravenøs infusion 10 mg/kg hver anden uge
EMA-indikation	“Imfinzi is indicated as monotherapy for the treatment of locally advanced, unresectable non-small cell lung cancer (NSCLC) in adults whose tumours express PD-L1 on ≥ 1 % of tumour cells and whose disease has not progressed following platinum-based chemoradiation therapy”

2 Medicinrådets konklusion vedrørende klinisk merværdi

Medicinrådet vurderer, at durvalumab til patienter med ikke-småcellet lungekræft stadie III og PD-L1 ekspresion ≥ 25 % giver en **vigtig klinisk merværdi** sammenlignet med placebo. Evidensens kvalitet er meget lav.

Medicinrådet vurderer, at durvalumab til patienter med ikke-småcellet lungekræft stadie III og PD-L1 ekspresion ≥ 1 % og < 25 %, giver en **lille klinisk merværdi** sammenlignet med placebo. Evidensens kvalitet er meget lav.

Medicinrådet kategoriserer lægemidlers kliniske merværdi i en af følgende kategorier:

Kategori 1. Stor merværdi: Vedvarende og stor forbedring i effektforhold der ikke tidligere er opnået med et relevant behandlingsalternativ. Eksempler herpå er sygdomsremission, markant stigning i overlevelsestid, langvarigt fravær af alvorlige sygdomssymptomer eller udtalt fravær af alvorlige bivirkninger.

Kategori 2. Vigtig merværdi: Markant forbedring, eksempelvis lindring af sygdomstilstand, moderat stigning i overlevelsestid, lindring af alvorlige symptomer, fravær af alvorlige bivirkninger og væsentligt fravær af andre bivirkninger.

Kategori 3. Lille merværdi: Moderat forbedring, f.eks. reduktion i ikkealvorlige sygdomssymptomer eller fravær af bivirkninger.

Kategori 4. Ingen merværdi: Ingen merværdi sammenlignet med standardbehandling/andre behandlinger.

Kategori 5. Negativ merværdi: Negativ merværdi sammenlignet med standardbehandling/andre behandlinger.

Kategori 6. Ikkedokumenterbar merværdi: Ikkedokumenterbar merværdi sammenlignet med standardbehandling/andre behandlinger. Effektforskellen kan ikke kvantificeres ud fra det videnskabelige datagrundlag.

3 Forkortelser

ARR:	Absolut risikoreduktion
DOLG:	Dansk Onkologisk Lunge Gruppe
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EORTC	
QLQ-C30:	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-life Questionnaire-Core 30</i>
EORTC	
QLQ-L13:	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-life Questionnaire-Lung Cancer 13</i>
EPAR:	<i>European public assessment report</i>
GRADE:	System til vurdering af evidens (<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation System</i>)
HR:	<i>Hazard ratio</i>
ITT:	<i>Intention to treat</i>
NSCLC:	Ikke små-cellet lungekræft (<i>non small-cell lung cancer</i>)
OR:	<i>Odds ratio</i>
OS:	Overlevelse (<i>overall survival</i>)
PD-1:	<i>Programmed Death-1</i>
PD-L1:	<i>Programmed Death-Ligand 1</i>
PFS:	Progressionsfri overlevelse (<i>progression-free survival</i>)
RADS:	Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin
RR:	Relativ risiko
SAE:	Alvorlig uønsket hændelse (<i>Serious Adverse Event</i>)
SMD:	<i>Standardized Mean Difference</i>
TNM:	<i>Tumor, Node, Metastasis</i>

4 Formål

Formålet med Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi af durvalumab til behandling af ikke-småcellet lungekræft i stadie III er at vurdere den kliniske merværdi i forhold til placebo.

Med udgangspunkt i den kliniske merværdi og en omkostningsanalyse udarbejdet af Amgros vurderer Medicinrådet, om durvalumab anbefales som mulig standardbehandling.

5 Baggrund

Ikke-småcellet lungekræft (NSCLC) i stadie III

Omtrent 4.600 danskere diagnosticeres årligt med lungekræft, og dermed er lungekræft en af de hyppigst forekommende kræftsygdomme i Danmark [1,2]. Af de diagnosticerede har ca. 85-90 % ikke små-cellet lungekræft (NSCLC) [3]. I slutningen af 2015 levede knap 10.450 personer med lungekræft, mens cirka 3.700 personer årligt dør af lungekræft [2].

Lungekræft inddeles i fire stadier (I-IV) afhængigt af udbredelsesgrad, jævnfør Tumor, Node, Metastasis (TNM)-klassifikation for lungekræft. I januar 2018 indførtes TNM version 8, men de nedenstående epidemiologiske data er relateret til version 7 [4]. Ifølge denne betyder stadie III, at tumor enten har en vis størrelse, indvækst i nærliggende strukturer eller spredning til regionale lymfeknuder. Stadie III er opdelt i IIIA og IIIB afhængigt af sygdommens omfang, hvor IIIB er mest fremskreden. Metastatisk lungekræft betegnes som stadie IV.

I år 2016 var der registreret 475 danskere med lungekræft i stadie IIIA og 376 i stadie IIIB [5]. I år 2015 var 1-års overlevelsesraten for patienter med lungekræft stadie IIIA 63,9 % og for stadie IIIB 48,3 %. For patienter diagnosticeret i 2011 var den observerede 5-års overlevelse 14,9 % ved stadie IIIA og 7,5 % ved stadie IIIB [5].

Patienter, der vurderes potentielt kurable, skal udredes grundigt for at udelukke metastatisk sygdom. Hvis der er fjernmetastaser, betragtes lungekræft grundlæggende som uhelbredelig, og patienterne vil blive behandlet med sigte på at forlænge overlevelse med så høj livskvalitet som muligt [6]. Udredningen for danske patienter, der vurderes at være kandidater til kurativt intenderet kemoradioterapi, indebærer som minimum bronkoskopi, EBUS (endoskopisk undersøgelse af bronkietræet), PET-/CT-scanning og MR-scanning af hjernen. Yderligere diagnostiske undersøgelser kan komme på tale [7].

Nuværende behandling

Ifølge Dansk Onkologisk Lunge Gruppens (DOLG) referenceprogram bliver ikkeoperable danske patienter i stadie IIB, IIIA og IIIB behandlet med kurativt intenderet, samtidig kemoradioterapi eller med radioterapi alene, hvis almentilstanden ikke tillader kemoterapi [8]. Behandlingen sigter mod at helbrede patienten.

Der gives 1(-2) induktionsbehandlinger med platinbaseret kemoterapi. I Danmark giver man cisplatin eller carboplatin sammen med vinorelbin oralt. Herefter gives radioterapi med stråledoser på 66 Gy/33 F og cisplatin eller carboplatin ved strålestart (sammen med vinorelbin oralt) og igen 3 uger inde i strålebehandlingen. Patienterne får strålebehandling 5 gange om ugen i 6½ uge. Hvis patienten ikke tåler kemoterapi, modtager patienten stråledoser på 66 Gy/30-33 F, altså alene stråleterapi i 6 eller 6½ uge.

Efter endt kurativt intenderet kemoradioterapi overgår patienterne til kontrolforløb, hvor der ikke gives kemoterapi, immunterapi eller anden adjuverende behandling [9].

Den lave 5-års overlevelse beskrevet i baggrundsafsnittet afspejler, at mange patienter ikke bliver kureret af behandlingen, eller at de får recidiv af deres sygdom. Får patienten recidiv, vurderes det, om et nyt forløb med helbredende sigte er muligt (operation, strålebehandling, radiofrekvensablation eller lignende). Hvis helbredelse ikke er mulig, vil patienten blive behandlet efter retningslinjerne for metastatisk sygdom. Patienter med PD-L1-ekspression $> 50\%$ kan, jf. Det Europæiske Lægemiddelagenturs (EMA) godkendte indikationer, behandles med immunterapi i første linje, mens patienter med lavere ekspressionsniveau kan behandles med kemoterapi eller immunterapi i anden linje, afhængigt af patologisk type af tumor og PD-L1-ekspression [6].

Anvendelse af det nye lægemiddel

Durvalumab er et monoklonalt, humaniseret antistof rettet mod Programmed Death Ligand-1 (PD-L1)-receptoren – også kaldet immunterapi. PD-L1 er et protein, som findes i varierende grad på overfladen af tumorceller. Det interagerer med Programmed Death-1 (PD-1), som findes på overfladen af immunsystemets T-celler. Interaktionen mellem de to molekyler medfører en hæmning af immunsystemets angreb på tumorceller. Denne interaktion og dermed hæmning af immunsystemet kan ophæves ved behandling med antistoffer mod PD-1 eller PD-L1. PD-L1-ekspression på tumorcellerne benyttes til selektion af patienter, som er kandidater til denne form for immunterapi.

Durvalumab gives som en intravenøs infusion af 10 mg/kg hver anden uge indtil eventuelt tilbagefald eller uacceptabel toksicitet, i maksimalt 12 måneder. Lægemidlet fås som 2,4/10 ml hætteglas, som indeholder 120/500 mg durvalumab og er i udleveringsgruppe 'BEGR'.

EMA-indikation

EMA har godkendt durvalumab som adjuverende behandling efter platinbaseret kemoradioterapi til patienter med PD-L1 $\geq 1\%$, såfremt der ikke er konstateret progression efter endt behandling. Målet med behandlingen er at forlænge levetiden og den sygdomsfri periode. Durvalumab er det første lægemiddel godkendt til denne indikation.

I det kliniske studie var der ikke stratificeret på PD-L1-ekspression, og ekspressionen blev ikke bestemt for et stort antal patienter (ca. 37 %). EMAs indikation er således baseret på post hoc-analyser.

Forventet antal patienter

Fagudvalget forventer, at omkring 340 patienter om året vil være kandidater til behandling med durvalumab. Dette tal tager udgangspunkt i, at ca. 850 patienter diagnosticeres med NSCLC i stadie III om året. Heraf vil ca. 80 % (680) være kandidater til kurativt intenderet terapi, og ca. 75 % (510) af disse vil ikke progrediere under denne behandling. Fagudvalget skønner, omkring 2/3 af disse patienter vil have PD-L1-ekspression $\geq 1\%$ og dermed være kandidater til behandling med durvalumab, jævnfør EMA-indikationen. Disse patienter vil formentlig fordele sig nogenlunde ligeligt i de to populationer beskrevet i denne vurderingsrapports kliniske spørgsmål. Fagudvalget gør opmærksom på, at dette estimat er baseret delvist på skøn og forbundet med væsentlig usikkerhed.

6 Metode

De præspecificerede metoder i protokollen er udarbejdet af Medicinrådet. Ansøgningen er valideret af Medicinrådet. Ansøgers ansøgning lever ikke til fulde op til den præspecificerede protokol, der blev godkendt i Medicinrådet den 13. november 2018. Data fra ansøgningen anvendes alligevel, med de forbehold vi beskriver nedenfor.

I protokollen opstillede fagudvalget følgende kliniske spørgsmål, som vil blive besvaret i denne rapport:

- 1) *Hvad er den kliniske merværdi af durvalumab sammenlignet med placebo til patienter med NSCLC i stadie III med PD-L1-ekspression over 50 %, der har modtaget kurativt intenderet kemoradioterapi?*
- 2) *Hvad er den kliniske merværdi af durvalumab sammenlignet med placebo til patienter med NSCLC i stadie III med PD-L1-ekspression mellem 1 % og 50 %, der har modtaget kurativt intenderet kemoradioterapi?*

Den endelige ansøgning, hvoraf den kliniske del blev modtaget d. 25. februar 2019, afviger på følgende område:

Inddelingen i de to subpopulationer skyldes, at for de immunterapier, der benyttes til behandling af uhelbredelig NSCLC er grænsen mellem hhv. lav og høj PD-L1 ekspresion på 50 %.

Ansøger har afvejet fra den ønskede inddeling med det argument, at deres analyse benyttede en tærskelværdi for lav hhv. høj PD-L1 ekspresion på 25 % og ikke 50 %. Ansøger har i stedet indsendt data for følgende fem subpopulationer:

- 1) alle patienter (*intention-to-treat* (ITT) populationen),
- 2) patienter med PD-L1 ekspresion ≥ 1 %,
- 3) patienter med PD-L1 ekspresion ≥ 1 % til $< 25\%$,
- 4) patienter med PD-L1 ekspresion ≥ 25 %
- 5) patienter med PD-L1 ekspresion < 1 %

Subpopulationerne var ikke præspecificerede i studiet, og der var i det oprindelige studie alene stratificeret på køn, alder og rygestatus og ikke PD-L1 ekspresion.

Fagudvalget accepterer at foretage en vurdering ud fra ansøgers tærskelværdi på 25 % i stedet for 50 %. Fagudvalget finder dette forsvarligt, da gruppen af patienter som er kandidater til behandling med durvalumab (PD-L1 ekspresion over 1 %) er opdelt i patienter med højere og lavere PD-L1 ekspresion, uanset om tærskelværdien er 25 % eller 50 %.

Fagudvalget anvender derfor data fra gruppen med PD-L1 ekspresion ≥ 25 % (gruppe 4 ovenfor) til at besvare klinisk spørgsmål 1 for effektmålene overall survival (OS) og progressionsfri overlevelse (PFS). Fagudvalget anvender data fra gruppen med PD-L1 ekspresion ≥ 1 % til $< 25\%$ (gruppe 3 ovenfor) til at besvare klinisk spørgsmål 2 for effektmålene OS og PFS.

For effektmålene alvorlige uønskede hændelser, behandlingsophør grundet bivirkninger og livskvalitet anvendes data fra ITT-populationen til at besvare begge kliniske spørgsmål. Fagudvalget begrundede denne beslutning med, at PD-L1 ekspresion ikke forventes at påvirke disse effektmål, og at data fra ITT-populationen giver det størst mulige datagrundlag.

Da datagrundlaget for gruppe 3 og 4 ovenfor er baseret på et relativt lavt antal patienter, vil fagudvalget desuden gennemgå data fra den samlede patientgruppe, som er omfattet af EMAs indikation (patienter med PD-L1 ekspresion ≥ 1 %, gruppe 2 ovenfor). Disse data er beskrevet i bilag 1.

Gruppe 5 ovenfor (PD-L1 ekspression < 1 %) er ikke omfattet af EMA-indikationen for durvalumab og vil ikke blive refereret til i denne vurdering af klinisk merværdi.

Fra evidens til kategori. Medicinerådet vurderer den kliniske merværdi af et lægemiddel ud fra den indsendte endelige ansøgning, evt. suppleret med andet materiale. I protokollen blev effektmålene angivet som ”kritiske”, ”vigtige” og ”mindre vigtige”. I vurderingen af klinisk merværdi vægter de kritiske højest, de vigtige næsthøjest og de mindre vigtige indgår ikke.

Den kliniske merværdi kategoriseres først enkeltvis pr. effektmål, hvorefter der foretages en vurdering af den samlede kategori for lægemidlet på tværs af effektmålene. Kategoriseringen pr. effektmål foretages på baggrund af absolutte og relative værdier for det enkelte effektmål. Den relative effekt beskrives med et estimat og et konfidensinterval, der sammenholdes med generiske væsentlighedskriterier. Den absolutte effekt sammenholdes med den i protokollen beskrevne ”mindste klinisk relevante forskel”. Den endelige kategorisering af lægemidlets kliniske merværdi er en delvis kvalitativ proces, hvor der foretages en vurdering af det samlede datagrundlag på tværs af effektmålene.

Vurdering af evidensens kvalitet foretages med udgangspunkt i GRADE og udtrykker tiltroen til evidensgrundlaget for de enkelte effektstørrelser og den endelige kategori for klinisk merværdi. Evidensens kvalitet inddeles i fire niveauer: høj, moderat, lav og meget lav. GRADE-metoden er et internationalt anerkendt redskab til systematisk vurdering af evidens og udarbejdelse af anbefalinger. I denne vurdering er metoden anvendt til at vurdere evidensens kvalitet.

7 Litteratursøgning

Ansøger har foretaget litteratursøgning, jf. protokollens beskrivelse. Søgningen er udført den 7. december 2018 i PubMed- og Cochrane Central-databaserne. Ansøger har identificeret to artikler fra samme kliniske studie, som vil indgå i fagudvalgets vurdering:

1. Antonia, S.J., Villegas, A., Daniel, D., et al., Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-small-cell Lung Cancer. NEJM 2017; 377(20):1919-29 [10]
2. Antonia, S.J., Villegas, A., Daniel, D., et al., Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. NEJM 2018; 379(24): 2342-50 [11]

Der er udover de ovenstående artikler anvendt data fra EPAR'en til vurdering af OS, PFS, bivirkninger og livskvalitet.

8 Databehandling

Direkte sammenligning

Ansøger har indleveret data fra en direkte sammenligning med den valgte komparator; placebo.

Tidshorisont

Data for progressionsfri overlevelser (PFS) og overlevelse (OS) er angivet med forskellig opfølgningstid. PFS blev vurderet ca. 30 måneder efter, den første patient blev randomiseret. Dette var oprindeligt planlagt som en interimanalyse, men da den blev vurderet som konklusiv, betragtes den som den endelige analyse af PFS. Data for OS har en tidshorisont på ca. 47 måneder, efter den første patient blev randomiseret. En ny og endelig opsamling af OS-data er planlagt til, når 491 patienter er døde.

Data for livskvalitet og bivirkningsmål stammer fra det publicerede studie fra 2017 [10], og fagudvalget har til den kvalitative gennemgang af bivirkninger og til vurdering af livskvalitet desuden inddraget EMAs EPAR [12].

Vurdering af datagrundlag

Medicinrådets sekretariat og fagudvalget finder, at vurderingen af klinisk merværdi kan foretages på baggrund af de indsendte analyser med følgende bemærkninger:

- Generelt er datagrundlaget baseret på et lille antal patienter, hvilket medfører en væsentlig usikkerhed i tiltroen til estimaterne. Det lave antal patienter skyldes at PD-L1-ekspression ikke var undersøgt hos alle patienter i studiet.
- Ansøger benytter en tærskelværdi for PD-L1-ekspression på 25 % fremfor 50 %.
- Ansøger har ikke opgivet en absolut forskel i OS eller PFS for de patienter, der indgår i klinisk spørgsmål 2, hvorfor den relative forskel alene ligger til grund for vurderingen af klinisk merværdi på disse effektmål.
- Ansøger har indleveret data på alvorlige uønskede hændelser grad 3-4 fremfor grad 3-5, som fagudvalget specificerede i protokollen. Da dødsfald (alvorlige uønskede hændelser grad 5) både vil afspejles i overlevelse og indgå i den kvalitative vurdering af bivirkninger, har fagudvalget accepteret denne tilgang.
- Ansøger har ikke redegjort for den tærskelværdi, som nævnes i den endelige ansøgning under effektmålet livskvalitet. Fagudvalget har derfor henholdt sig til de mindste klinisk relevante forskelle fra protokollen.

Medicinrådets sekretariat har ikke fundet anledning til at foretage ændringer af beregninger foretaget af ansøger eller supplere med yderligere beregninger.

9 Klinisk merværdi

9.1 Konklusion klinisk spørgsmål 1

Hvad er den kliniske merværdi af durvalumab sammenlignet med placebo til patienter med NSCLC i stadie III med PD-L1-ekspression over 50 %, der har modtaget kurativt intenderet kemoradioterapi?

Fagudvalget vurderer, at durvalumab til patienter med NSCLC i stadie III og PD-L1-ekspression $\geq 50\%$ giver en **vigtig klinisk merværdi** sammenlignet med placebo (meget lav evidenskvalitet).

9.1.1 Gennemgang af studier

Karakteristika

Der er publiceret to artikler på baggrund af det samme randomiserede dobbeltblindede, placebokontrollerede fase-III-studie (PACIFIC; NCT02125461). De to artikler analyserer studiedata ved to forskellige opfølgningstidspunkter. I alt blev 713 patienter randomiseret, hvoraf 473 modtog durvalumab, og 236 modtog placebo (2:1 randomisering). Patienterne modtog durvalumab via intravenøs infusion af 10 mg/kg hver 2. uge i op til 1 år. Forsøgsbehandlingen blev seponeret ved sygdomsprogression, intolerabel toksicitet,

opstart af anden kræftbehandling eller ved tilbagetrækning af samtykke. Overkrydsning mellem de to grupper var ikke tilladt.

Studiets primære endepunkter var OS samt PFS (defineret i overensstemmelse med Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST), version 1.1 [13]). Sekundære effektmål inkluderede: OS-rate 24 måneder efter randomisering, objektiv responsrate (ORR), varighed af respons, PFS-rate ved 12 og 18 måneder samt livskvalitet (EORTC QLQ-C30 og EORTC QLQ-LC13).

Population

Af tabel 1 fremgår baselinekarakteristika for henholdsvis durvalumabarmen, placeboarmen og det samlede antal patienter i PACIFIC-studiet. Tallene er fra den endelige ansøgning, hvor antallet af patienter i hver arm angives som henholdsvis 476 og 237. Antallet af patienter, som indgår i de data, der ligger til grund for vurdering af de to kliniske spørgsmål, fremgår af figur 1.

Tabel 1. Baselinekarakteristika for studiepopulationen i PACIFIC

	Durvalumab (N = 476)	Placebo (N = 237)
Alder – år:		
• Median (spænd)	64 (31–84)	64 (23–90)
Køn – antal (%)		
• Mænd	334 (70,2)	166 (70,0)
• Kvinder	142 (29,8)	71 (30,0)
Etnicitet – antal (%)¹		
• Kaukasier	337 (70,8)	157 (66,2)
• Sort/afroamerikanere	12 (2,5)	2 (0,8)
• Asiater	120 (25,2)	72 (30,4)
• Andre	6 (1,3)	6 (1,3)
• Ikke rapporteret	1 (0,2)	0
Sygdomsstadie – antal (%)		
• IIIA	252 (52,9)	125 (52,7)
• IIIB	212 (44,5)	107 (45,1)
• Andre ²	12 (2,5)	5 (2,1)
WHO-performance status – antal (%)³		
• 0	234 (49,2)	114 (48,1)
• 1	240 (50,4)	122 (51,5)
• Ikke rapporteret	2 (0,4)	1 (0,4)
EGFR mutationsstatus – antal (%)		
• Negativ	317 (66,6)	165 (69,6)
• Positiv	29 (6,1)	14 (5,9)
• Ukendt	130 (27,3)	58 (24,5)
PD-L1 ekspressionsniveau – antal (%)		
• < 25 %	187 (39,3)	105 (44,3)
• ≥ 25 %	115 (24,2)	44 (18,6)
• Ukendt	174 (36,6)	88 (37,1)
Histologi		
• Planocellulær	224 (47,1)	102 (43,0)
• Ikke-planocellulær	252 (52,9)	135 (57,0)
Ryge-status – antal (%)		
• Nuværende	79 (16,6)	38 (16,0)
• Tidligere	354 (74,4)	178 (75,1)
• Aldrig	43 (9,0)	21 (8,9)

Tidligere radioterapi ⁴		
• <5 4 Gy	3 (0,6)	0
• > 54-66 Gy	442 (92,9)	217 (91,6)
• > 66-< 74	30 (6,3)	19 (8,0)
Tidligere kemoterapi ⁵		
• Induktionskemoterapi	123 (25,8)	68 (28,7)
• Kemoradioterapi	475 (99,8)	236 (99,6)
Respons til tidligere CRT – antal (%)		
• Komplet respons	9 (1,9)	7 (3,0)
• Delvist respons	237 (49,8)	112 (47,3)
• Stabilt respons	223 (46,8)	115 (48,5)
• Progression	2 (0,4)	0
• Ikkeevaluerbar	5 (1,1)	2 (0,8)
• Ikkeaplicerbar	0	1 (0,4)

Tabellen inkluderer alle patienter, som undergik randomisering. Procentdele er afrundede. CRT: chemoradiotherapy.

¹ Selvrapporert.

² Patienter med andre sygdomsstadier. N = 12 i durvalumabgruppen (4 med stadie IV, 4 med stadie IIB, 3 med stadie IIA og 1 med stadie IA). N = 5 i placebogruppen (2 med stadie IIB, 1 med stadie IIA og 2 med stadie IB).

³ World Health Organization (WHO) performance statusscores går fra 0-5, 0 = normalt performance, 1-4 = stigende sygdomsbelastning og 5 = død.

⁴ Den administrerede dosis afhænger af investigators eller en radiologs vurdering af hver enkelt patient. Der er derfor afvigelser fra inklusionskriterierne.

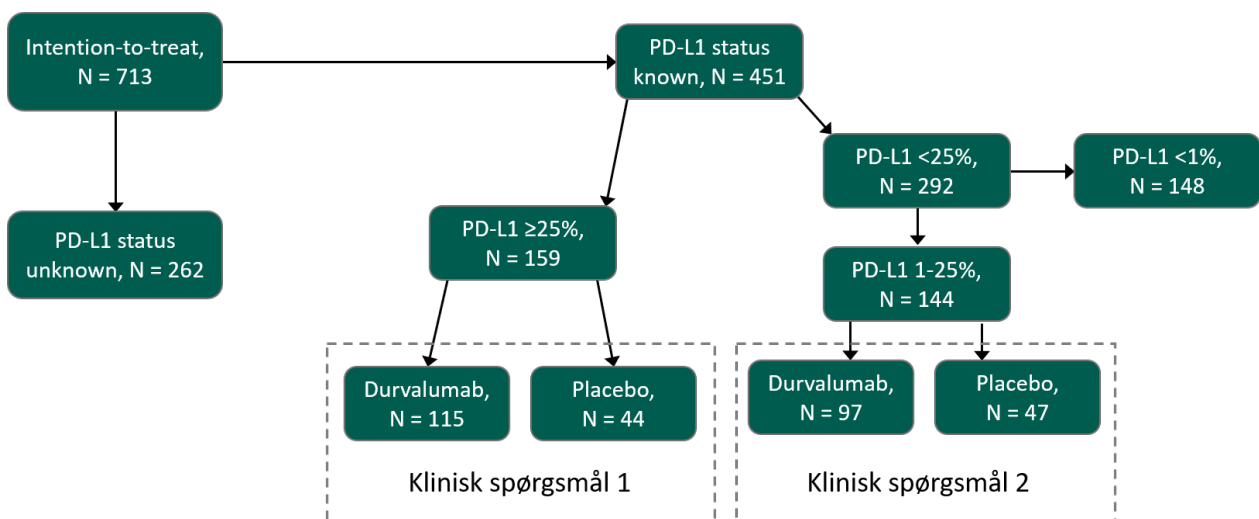
⁵ Patienterne kan have modtaget tidligere kemoterapi i mere end en kontekst.

Fagudvalget finder, at der ikke er relevante forskelle i baselinekarakteristika mellem de to studiearme.

Fagudvalget bemærker, at der er markant flere mænd end kvinder i studiet, hvor der i en dansk population forventes en nogenlunde lige fordeling. Desuden er der flere asiatiske patienter i PACIFIC-studiet, end hvad der forventes i en dansk population. Fagudvalget bemærker, at stråledosis for et lille antal patienter (ca. 8 % af studiepopulationen) er lavere end dansk standardbehandling (minimum 60 Gy), og at alle patienter i dansk klinisk praksis ville få induktionskemoterapi.

På trods af disse bemærkninger vurderer fagudvalget, at data for studiepopulationen i PACIFIC godt kan overføres til patienter i dansk klinisk praksis.

Som beskrevet i baggrundsafsnittet medfører EMA-indikation (PD-L1-ekspression $\geq 1\%$), at ikke alle patienter i studiet kan indgå i denne vurdering, da en stor del ikke er omfattet af indikationen. Figur 1 illustrerer antallet af patienter, som indgik i besvarelsen af denne rapport's kliniske spørgsmål.



Figur 1: Antal patienter i det kliniske studie og i denne rapport's kliniske spørgsmål.

9.1.2 Resultater og vurdering

Resultater og vurdering af de effektmål, som fagudvalget har præspecificeret som hhv. kritiske og vigtige, følger nedenfor.

Overlevelse (kritisk)

Forbedret samlet OS med mindst mulig toksicitet er det optimale mål for behandling af NSCLC. OS er derfor et kritisk effektmål. Fagudvalget vurderer, at et lægemiddel, der medfører en median forlængelse af levetiden med mindst 3 måneder, har en positiv klinisk merværdi vedr. OS. Dette er fordi, at restlevetiden hos denne patientgruppe er forholdsvis kort trods kurativt intenderet behandling. Ud over at sammenligne median OS vil fagudvalget sammenligne overlevelsesraterne efter 1 år. Her vurderer fagudvalget, at durvalumab har en positiv klinisk merværdi vedr. dette effektmål, hvis der er en forskel på 5 % i andelen af patienter, der fortsat lever efter 1 år.

Tabel 2. Vurdering af klinisk merværdi: Overlevelse (PD-L1 \geq 25 %)

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Resultater
Absolutte forskelle	Median forskel på 3 måneder ARR på 5 % (12 måneder)	Median: IO ARR: 17,6 %
Relative forskelle	Stor merværdi	UL < 0,85
	Vigtig merværdi	UL < 0,95
	Lille merværdi	UL < 1,00
	Ingen merværdi	UL > 1,00
	Negativ merværdi	LL > 1,00
Evidensens kvalitet	Meget lav	

LL: nedre konfidensgrænse

UL: øvre konfidensgrænse

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

IO: ikke oplyst (median er endnu ikke opnået), ARR: absolut risikoreduktion.

Da medianen for overlevelse hos patienter, som modtog durvalumab, ikke blev nået, har ansøger angivet andelen af patienter, som var døde ved opfølgingsperiodens afslutning. På dette tidspunkt var 37 patienter ud af 115 (32,2 %) døde i durvalumabgruppen, og 23 ud af 44 (52,3 %) døde i placebogruppen. Ansøger har angivet en ARR på 17,6 % efter 12 måneder. Der er ikke noget konfidensinterval, da dette ikke kan udregnes for rater baseret på en overlevelseskurve.

Forskellen i andel af patienter, der var døde ved opfølgningstidens afslutning, indikerer en klinisk merværdi af durvalumab, da den er markant større end den prædefinerede mindste klinisk relevante forskel på 5 %.

Ansøger har angivet den relative effektforskel som en hazard ratio (HR) på 0,46 [0,27;0,78], hvilket ligeledes indikerer en merværdi. Da den øvre grænse for konfidensintervallet er under 0,85, kategoriseres det som en stor merværdi.

Samlet vurderer fagudvalget, at durvalumab har en **stor klinisk merværdi** på effektmålet OS. Evidensens kvalitet er meget lav.

Alvorlige uønskede hændelser grad 3-5 (kritisk)

Forekomst af alvorlige uønskede hændelser grad 3-5 er et udtryk for alvorlig og eventuel dødelig toksicitet af lægemidlet [10]. Fagudvalget anser grad 3-5 bivirkninger som et kritisk effektmål og vurderer, at lægemidlet har en negativ klinisk merværdi vedr. dette effektmål, hvis det medfører alvorlige bivirkninger hos mere end 5 % af patienterne i forhold til placebo. Fagudvalget har sat grænsen forholdsvis lavt, da behandlingen med durvalumab skal forebygge recidiv hos patienter, der ikke har haft progression under kemostrålebehandling og kan være kureret.

Tabel 3. Vurdering af klinisk merværdi: Uønskede hændelser grad 3-4 (ITT-populationen)

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
Absolutte forskelle	En forskel på 5 % i hændelsesraten		4,2 %
Relative forskelle	Stor merværdi	UL < 0,75	
	Vigtig merværdi	UL < 0,90	
	Lille merværdi	UL < 1,00	
	Ingen merværdi	UL > 1,00	RR: 1,15 [0,90;1,47]
	Negativ merværdi	LL > 1,00	
Evidensens kvalitet	Meget lav		

LL: nedre konfidensgrænse

UL: øvre konfidensgrænse

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultat afsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Fagudvalget bad i protokollen på data for alvorlige uønskede hændelser grad 3-5. I ansøgningens tabel 4A er angivet ”alvorlige uønskede hændelser grad 3 eller højere”. Det fremgår dog af EMAs EPAR og af selve tabellen i ansøgningen, at der er tale om alvorlige uønskede hændelser grad 3-4 [12]. Fagudvalget accepterer, at den kvantitative vurdering baseres på disse data, da alvorlige uønskede hændelser grad 5 indgår i den kvalitative beskrivelse af effektmålet, og da grad 5 hændelser vil afspejles i effektmålet overlevelse.

I ITT-populationen havde 32,0 % af patienterne, som fik durvalumab, en alvorlig uønsket hændelse, mens dette var tilfældet for 27,8 % af patienterne i placebogruppen. Forskellen på 4,2 % er lavere end den prædefinerede mindste klinisk relevante forskel.

Den absolutte forskel indikerer derfor ingen klinisk merværdi af durvalumab.

For den relative forskel er angivet en RR: 1,15 [0,90;1,47]. Da konfidensintervallet overlapper 1, indikerer den relative forskel ingen klinisk merværdi af durvalumab på dette effektmål.

Fagudvalget bemærker, at der er mindre uoverensstemmelser mellem antal patienter i ITT-populationen og opgørelserne for bivirkninger i den endelige ansøgning. Da der er tale om ganske få patienter, vurderes det ikke at have betydning for den samlede vurdering.

Ansøger har desuden indsendt en kvalitativ opgørelse over de uønskede hændelser, der optrådte i det kliniske studie. Af særlig interesse er de immunmedierede bivirkninger, hvor incidensen var højere for durvalumab end placebo (24,2 % vs. 8,1 %). De hyppigst forekommende immunmedierede uønskede hændelser var pneumonitis og hypothyroidisme.

Fagudvalget har ud over ansøgningen læst afsnittet om sikkerhed i EMAs EPAR. Her beskrives, ud over de i ansøgningen beskrevne data, en postmarketingopfølgning fra november 2017 til januar 2018 [12], hvori der ikke beskrives nye sikkerhedsforhold. Samlet konkluderer EPAREN, at de fleste patienter, som fik

durvalumab, i PACIFIC-studiet oplevede en uønsket hændelse, men at størstedelen af disse var håndterbare, og få havde dødelig udgang. Generelt er bivirkningsprofilen tilsvarende andre lægemidler med samme virkningsmekanisme.

Fagudvalget vurderer, at de uønskede hændelser, som ses ved behandling med durvalumab, er forventelige og generelt håndterbare.

Fagudvalget vurderer samlet, at der er **ingen klinisk merværdi** på dette effektmål.

PFS (vigtigt)

Progressionsfri overlevelse (PFS) anvendes til vurdering af sygdomsprogression og er et relevant og ofte benyttet effektmål i onkologiske studier. Fagudvalget vurderer, at et lægemiddel, der medfører en median forlængelse af PFS med mindst 3 måneder, har en positiv klinisk merværdi vedr. PFS. Desuden vil fagudvalget sammenligne, hvor mange patienter der er progressionsfri efter 1 år. Her vurderer fagudvalget, at durvalumab har en positiv klinisk merværdi vedr. dette effektmål, hvis der er en forskel på 5 % i andelen af patienter, der fortsat er progressionsfri efter 1 år.

Tabel 4. Vurdering af klinisk merværdi: Progressionsfri overlevelse (PD-L1 \geq 25 %)

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
Absolutte forskelle	Median forskel på 3 måneder ARR på 5 % for progression (12 måneder)		Median forskel: 14,1 måneder ARR: IO
Relative forskelle	Stor merværdi	UL < 0,75	HR: 0,41 [0,26;0,65]
	Vigtig merværdi	UL < 0,90	
	Lille merværdi	UL < 1,00	
	Ingen merværdi	UL > 1,00	
	Negativ merværdi	LL > 1,00	
Evidensens kvalitet	Meget lav		

LL: nedre konfidensgrænse

UL: øvre konfidensgrænse

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

IO: ikke oplyst, ARR: absolut risikoreduktion

Den mediane PFS for patienter, som modtog durvalumab, var 17,8 måneder, mens den var 3,7 måneder for patienter i placebogruppen. Forskellen på 14,1 måned er større end den prædefinerede mindste kliniske relevante forskel på 3 måneder. Der er ikke noget konfidensinterval, da dette ikke kan udregnes for forskelle i medianer.

Fagudvalget bemærker, at den mediane PFS er meget kort for placebogruppen, men tager i betragtning at der indgår færre end 50 patienter, hvorfor tallet må være behæftet med en vis usikkerhed. Forskellen mellem forventet PFS i dansk klinisk praksis og i studiet kan desuden skyldes, at randomiseringen fandt sted efter kemoradioterapi (op til 42 dage efter endt behandling) og kan dermed tilskrives studiets design. Patienter i dansk klinisk praksis bliver derudover ikke scannet med samme hyppighed som de patienter, der indgik i studiet.

Den absolutte forskel i median PFS indikerer en klinisk merværdi af durvalumab.

Ansøger har angivet den relative effektforskel som en hazard ratio (HR) på 0,41 [0,26;0,65], det indikerer ligeledes en merværdi. Da den øvre grænse for konfidensintervallet er under 0,75, svarer det til en stor merværdi.

Fagudvalget vurderer samlet, at durvalumab har en **stor klinisk merværdi** på effektmålet PFS. Evidensens kvalitet er meget lav.

Behandlingsophør grundet uønskede hændelser

Fagudvalget finder, at ophør med en potentielt effektiv behandling er vigtigt for patienterne. Derfor sættes behandlingsophør grundet bivirkninger som et vigtigt effektmål. Fagudvalget vurderer, at lægemidlet har en negativ klinisk merværdi vedr. effektmålet, hvis det medfører behandlingsophør på grund af bivirkninger hos mere end 5 % i forhold til placebo. Fagudvalget har vurderet, at behandlingsophør grundet uønskede hændelser er vigtigt, mens effektmålet alvorlige uønskede hændelser er kritisk. Dette skyldes, at der er tale om en adjuverende behandling, hvorfor fagudvalget betragter det som værre for patienterne at blive ramt af en alvorlig uønsket hændelse end at ophøre med behandlingen.

Tabel 5. Vurdering af klinisk merværdi: Behandlingsophør grundet uønskede hændelser (ITT-populationen)

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Resultater
Absolutte forskelle	5 % forskel i hændelsesraten	5,6 % flere ved durvalumab
Relative forskelle	Stor merværdi	UL < 0,75
	Vigtig merværdi	UL < 0,90
	Lille merværdi	UL < 1,00
	Ingen merværdi	UL > 1,00
	Negativ merværdi	LL > 1,00
Evidensens kvalitet	Meget lav	

LL: nedre konfidensgrænse

UL: øvre konfidensgrænse

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecifiserede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

I ITT-populationen ophørte 15,4 % af patienterne, som fik durvalumab med behandlingen, mens dette var tilfældet for 9,8 % af patienterne, som fik placebo. Forskellen på 5,6 % er større end den prædefinerede mindste klinisk relevante forskel og indikerer en negativ klinisk merværdi af durvalumab.

For den relative forskel er angivet en RR: 1,57 [1,01;2,44]. Da konfidensintervallets øvre grænse netop er større end 1, indikerer den relative forskel en negativ klinisk merværdi af durvalumab på dette effektmål.

Samlet vurderer fagudvalget, at durvalumab har en **negativ klinisk merværdi** på effektmålet ophør på grund af uønskede hændelser.

Livskvalitet

Livskvalitet kan for NSCLC-patienter måles med flere forskellige instrumenter. De to mest velegnede instrumenter er her nævnt i prioriteret rækkefølge: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30) eller det sygdomsspecifikke EORTC QLQ-Lung Cancer 13 (EORTC QLQ-LC13) [11–13]. Ansøger har indsendt data baseret på EORTC QLQ-C30.

Tabel 6. Vurdering af klinisk merværdi: Livskvalitet (ITT-populationen)

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
Absolutte forskelle	10 point		NA
Relative forskelle	Stor merværdi	UL < 0,75	
	Vigtig merværdi	UL < 0,90	
	Lille merværdi	UL < 1,00	
	Ingen merværdi	UL > 1,00	RR: 1,14 [0,88;1,48]
	Negativ merværdi	LL > 1,00	
Evidensens kvalitet	Meget lav		

LL: nedre konfidensgrænse

UL: øvre konfidensgrænse

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

I ansøgningen er angivet både en relativ og en absolut forskel i andelen af patienter med forbedring i livskvalitet. Ansøger er adspurgt om, hvordan effektmålet er dikotomiseret (hvordan grænsen for forbedring er fastsat), men har ikke kunnet redegøre herfor. Fagudvalget baserer sin vurdering på EMAs EPAR, som angiver følgende [12]:

“At baseline, no differences in patient reported symptoms, function and HRQoL were observed between durvalumab and placebo groups. Throughout the duration of the study to Week 48, there was no clinically meaningful difference between durvalumab and placebo groups in symptoms, functioning and HRQoL (as assessed by a difference of greater than or equal to 10 points).”

Samlet vurderer fagudvalget, at durvalumab **ingen klinisk merværdi** har på effektmålet livskvalitet.

9.1.3 Evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet for durvalumab til patienter med NSCLC i stadie III og PD-L1-ekspression $\geq 50\%$ er samlet set vurderet som værende **meget lav**. Overvejelser vedrørende evidensens kvalitet kan ses i bilag 2. Der er på alle effektmål nedgraderet for *inconsistency* (der eksisterer kun ét studie) og to niveauer for *indirectness* (data omhandler ikke den specifikke population, der var specificeret i det kliniske spørgsmål, men en population med PD-L1-ekspression $\geq 25\%$) og *imprecision* grundet brede konfidensintervaller.

9.1.4 Konklusion for klinisk spørgsmål 1

Fagudvalget vurderer, at durvalumab til patienter med NSCLC i stadie III og PD-L1-ekspression $\geq 50\%$ giver en **vigtig klinisk merværdi** (meget lav evidenskvalitet).

Den samlede kategorisering af det kliniske spørgsmål er baseret på gennemgangen af de enkelte effektmål, som er opsummeret i nedenstående tabel.

Table 7. Samlet vurdering af klinisk merværdi

Effektmål	Vigtighed	Merværdi	Evidens kvalitet
Overlevelse	Kritisk	Stor	Meget lav
Alvorlige uønskede hændelser grad 3-5	Kritisk	Ingen	Meget lav
Progressionsfri overlevelse	Vigtig	Stor	Meget lav
Behandlingsophør grundet bivirkninger	Vigtig	Negativ	Meget lav
Livskvalitet EORTC QLQ-C30	Vigtig	Ingen	Meget lav
Samlet		Vigtig	Meget lav

Fagudvalgets samlede kategorisering er en vigtig klinisk merværdi. Selvom der er en stor merværdi på overlevelse og PFS, lægger fagudvalget vægt på det forhold, at mange patienter oplever en uønsket hændelse, og en del patienter ophører med behandlingen grundet bivirkninger. Bivirkninger betragtes som særligt alvorlige for en adjuverende behandling, der gives til patienter, som er behandlet med kurativt sigte og betragtes som raske. På baggrund af den negative merværdi på behandlingsophør grundet bivirkninger vurderes merværdien som vigtig fremfor stor. Fagudvalget finder det forklarligt, at der ikke sås en forskel på livskvalitet mellem durvalumab og placebo, da der er tale om patienter, som ikke forventes at have symptomer fra deres sygdom, hvorfor behandlingen ikke kan give en forbedring i symptomer. Det er af samme årsag at betragte som fordelagtigt for behandling med durvalumab, at livskvaliteten ikke er lavere hos de behandlede patienter end patienter i placebogruppen.

Denne vurdering er baseret på en anden population (nedre grænse for PD-L1-ekspression var 25 % i stedet for 50 %), end fagudvalget havde ønsket i protokollen. Det er muligt, at data udelukkende på patienter med PD-L1-ekspression over 50 % havde vist en større effekt i forhold til overlevelse og PFS.

Fagudvalget gør opmærksom på, at en vurdering af den samlede patientpopulation med PD-L1-ekspression $\geq 1\%$ (se bilag 1) giver en **vigtig klinisk merværdi**.

9.2 Konklusion klinisk spørgsmål 2

Hvad er den kliniske merværdi af durvalumab sammenlignet med placebo til patienter med NSCLC i stadie III med PD-L1-ekspression mellem 1 % og 50 %, der har modtaget kurativt intenderet kemoradioterapi?

Fagudvalget vurderer, at durvalumab til patienter med NSCLC i stadie III og PD-L1-ekspression $\geq 1\%$ og $< 50\%$ giver en **lille klinisk merværdi** sammenlignet med placebo (meget lav evidens kvalitet).

9.2.1 Gennemgang af studier

Se afsnit 9.1.1.

9.2.2 Resultater og vurdering

Resultater og vurdering af de effektmål, som fagudvalget har præspecificeret som hhv. kritiske og vigtige, følger nedenfor.

Overlevelse (kritisk)

Forbedret samlet OS med mindst mulig toksicitet er det optimale mål for behandling af NSCLC. OS er derfor et kritisk effektmål. Fagudvalget vurderer, at et lægemiddel, der medfører en median forlængelse af levetiden med mindst 3 måneder, har en positiv klinisk merværdi vedr. OS. Dette er fordi, at restlevetiden hos denne patientgruppe er forholdsvis kort trods kurativt intenderet behandling. Ud over at sammenligne median OS vil fagudvalget sammenligne overlevelseshastighederne efter 1 år. Her vurderer fagudvalget, at durvalumab har en positiv klinisk merværdi vedr. dette effektmål, hvis der er en forskel på 5 % i andelen af patienter, der fortsat lever efter 1 år.

Tablet 8. Vurdering af klinisk merværdi: Overlevelse (PD-L1 1-25%)

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Resultater	
Absolutte forskelle	Median forskel på 3 måneder ARR på 5 % for progression (12 måneder)	IO IO	
Relative forskelle	Stor merværdi	UL < 0,85	
	Vigtig merværdi	UL < 0,95	
	Lille merværdi	UL < 1,00	
	Ingen merværdi	UL > 1,00	HR: 0,60 [0,35;1,03]
	Negativ merværdi	LL > 1,00	
Evidensens kvalitet	Meget lav		

LL: nedre konfidensgrænse

UL: øvre konfidensgrænse

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecifiserede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

IO: ikke oplyst (median er endnu ikke opnået).

Da den mediane overlevelse for patienter, som modtog durvalumab, ikke blev nået, har ansøger angivet andelen af patienter, som var døde ved opfølgingsperiodens afslutning. På dette tidspunkt var 33 patienter ud af 97 (34 %) døde i durvalumabgruppen, og 22 ud af 47 (46,8 %) døde i placebogruppen.

Den tilsyneladende forskel i andel af patienter døde ved opfølgningstidens afslutning kan indikere en klinisk merværdi af durvalumab.

Ansøger har angivet den relative effektforskel som en hazard ratio (HR) på 0,60 [0,35;1,03], det indikerer ingen klinisk merværdi, da den øvre grænse for konfidensintervallet er over 1,00.

Samlet vurderer fagudvalget, at durvalumab har **ingen klinisk merværdi** på effektmålet OS. Evidensens kvalitet er meget lav.

Alvorlige uønskede hændelser grad 3-5 (kritisk)

Forekomst af alvorlige uønskede hændelser grad 3-5 er et udtryk for alvorlig og eventuel dødelig toksicitet af lægemidlet [10]. Fagudvalget anser grad 3-5 bivirkninger som et kritisk effektmål og vurderer, at lægemidlet har en negativ klinisk merværdi vedr. dette effektmål, hvis det medfører alvorlige bivirkninger hos mere end 5 % af patienterne i forhold til placebo. Fagudvalget har sat grænsen forholdsvis lavt, da behandlingen med durvalumab skal forebygge recidiv hos patienter, der ikke har haft progression under kemostrålebehandling og kan være kureret.

Tabel 3. Vurdering af klinisk merværdi: Uønskede hændelser grad 3-4 (ITT-populationen)

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
Absolutte forskelle	En forskel på 5 % i hændelsesraten		4,2 %
Relative forskelle	Stor merværdi	UL < 0,75	
	Vigtig merværdi	UL < 0,90	
	Lille merværdi	UL < 1,00	
	Ingen merværdi	UL > 1,00	RR: 1,15 [0,90;1,47]
	Negativ merværdi	LL > 1,00	
Evidensens kvalitet	Meget lav		

LL: nedre konfidensgrænse

UL: øvre konfidensgrænse

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecifiserede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultat afsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Fagudvalget bad i protokollen på data for alvorlige uønskede hændelser grad 3-5. I ansøgningens tabel 4A er angivet ”alvorlige uønskede hændelser grad 3 eller højere”. Det fremgår dog af EMAs EPAR og af selve tabellen i ansøgningen, at der er tale om alvorlige uønskede hændelser grad 3-4 [12]. Fagudvalget accepterer, at den kvantitative vurdering baseres på disse data, da alvorlige uønskede hændelser grad 5 indgår i den kvalitative beskrivelse af effektmålet, og da grad 5 hændelser vil afspejles i effektmålet overlevelse.

I ITT-populationen havde 32,0 % af patienterne, som fik durvalumab, en alvorlig uønsket hændelse, mens dette var tilfældet for 27,8 % af patienterne i placebo gruppen. Forskellen på 4,2 % er lavere end den prædefinerede mindste klinisk relevante forskel.

Den absolutte forskel indikerer derfor ingen klinisk merværdi af durvalumab.

For den relative forskel er angivet en RR: 1,15 [0,90;1,47]. Da konfidensintervallet overlapper 1, indikerer den relative forskel ingen klinisk merværdi af durvalumab på dette effektmål.

Fagudvalget bemærker, at der er mindre uoverensstemmelser mellem antal patienter i ITT-populationen og opgørelserne for bivirkninger i den endelige ansøgning. Da der er tale om ganske få patienter, vurderes det ikke at have betydning for den samlede vurdering

Ansøger har desuden indsendt en kvalitativ opgørelse over de uønskede hændelser, der optrådte i det kliniske studie. Af særlig interesse er de immunmedierede bivirkninger, hvor incidensen var højere for durvalumab end placebo (24,2 % vs. 8,1 %). De hyppigst forekommende immunmedierede uønskede hændelser var pneumonitis og hypothyroidisme.

Fagudvalget har ud over ansøgningen læst afsnittet om sikkerhed i EMAs EPAR. Her beskrives, ud over de i ansøgningen beskrevne data, en postmarketingopfølgning fra november 2017 til januar 2018 [12], hvori der ikke beskrives nye sikkerhedsforhold. Samlet konkluderer EPAREN, at de fleste patienter, som fik durvalumab i PACIFIC-studiet, oplevede en uønsket hændelse, men at størstedelen af disse var håndterbare og få havde dødelig udgang. Generelt er bivirkningsprofilen tilsvarende andre lægemidler med samme virkningsmekanisme.

Fagudvalget vurderer, at de uønskede hændelser, som ses ved behandling med durvalumab, er forventelige og generelt håndterbare.

Fagudvalget vurderer samlet, at der er **ingen klinisk merværdi** på dette effektmål.

PFS (vigtigt)

Progressionsfri overlevelse (PFS) anvendes til vurdering af sygdomsprogression og er et relevant og ofte benyttet effektmål i onkologiske studier. Fagudvalget vurderer, at et lægemiddel, der medfører en median forlængelse af PFS med mindst 3 måneder, har en positiv klinisk merværdi vedr. PFS. Desuden vil fagudvalget sammenligne, hvor mange patienter der er progressionsfri efter 1 år. Her vurderer fagudvalget, at durvalumab har en positiv klinisk merværdi vedr. dette effektmål, hvis der er en forskel på 5 % i andelen af patienter, der fortsat er progressionsfri efter 1 år.

Tablet 9. Vurdering af klinisk merværdi: Progressionsfri overlevelse (PD-L1 1-25 %)

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
Absolutte forskelle	Median forskel på 3 måneder ARR på 5 % for progression (12 måneder)		IO IO
Relative forskelle	Stor merværdi	UL < 0,75	
	Vigtig merværdi	UL < 0,90	HR: 0,49 [0,30;0,80]
	Lille merværdi	UL < 1,00	
	Ingen merværdi	UL > 1,00	
	Negativ merværdi	LL > 1,00	
Evidensens kvalitet	Meget lav		

LL: nedre konfidensgrænse

UL: øvre konfidensgrænse

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecifiserede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

IO: ikke oplyst (median er endnu ikke opnået).

Den mediane PFS for patienter, som modtog durvalumab, blev ikke nået, mens den var 9 måneder for patienter i placebogruppen. Der er ikke opgivet en absolut forskel for denne population. Fagudvalget noterer, der var betydelig forskel i PFS for de to placebogrupeer, hvilket kan tilskrives det lave antal patienter i hver gruppe.

Ansøger har angivet den relative effektforskel som en hazard ratio (HR) på 0,49 [0,30;0,80], der indikerer en merværdi. Da den øvre grænse for konfidensintervallet er under 0,90, svarer det til en vigtig klinisk merværdi.

Fagudvalget vurderer samlet, at durvalumab har en **vigtig klinisk merværdi** på effektmålet PFS. Evidensens kvalitet er meget lav.

Behandlingsophør grundet uønskede hændelser

Fagudvalget finder, at ophør med en potentielt effektiv behandling er vigtigt for patienterne. Derfor sættes behandlingsophør grundet bivirkninger som et vigtigt effektmål. Fagudvalget vurderer, at lægemidlet har en negativ klinisk merværdi vedr. effektmålet, hvis det medfører behandlingsophør på grund af bivirkninger hos mere end 5 % i forhold til placebo. Fagudvalget har vurderet, at behandlingsophør grundet uønskede hændelser er vigtigt, mens effektmålet alvorlige uønskede hændelser er kritisk. Dette skyldes, at der er tale om en adjuverende behandling, hvorfor fagudvalget betragter det som værre for patienterne at blive ramt af en alvorlig uønsket hændelse end at ophøre med behandlingen.

Tabel 5. Vurdering af klinisk merværdi: Behandlingsophør grundet uønskede hændelser (ITT-populationen)

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
Absolutte forskelle	5 % forskel i hændelsesraten		5,6 %
Relative forskelle	Stor merværdi	UL < 0,75	
	Vigtig merværdi	UL < 0,90	
	Lille merværdi	UL < 1,00	
	Ingen merværdi	UL > 1,00	
	Negativ merværdi	LL > 1,00	RR: 1,57 [1,01;2,44]
Evidensens kvalitet	Meget lav		

LL: nedre konfidensgrænse

UL: øvre konfidensgrænse

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatets snit, som indgår i Medicinrådets vurdering.

I ITT-populationen ophørte 15,4 % af patienterne, som fik durvalumab, med behandlingen, mens dette var tilfældet for 9,8 % af patienterne, som fik placebo. Forskellen på 5,6 % er større end den prædefinerede mindste klinisk relevante forskel og indikerer en negativ klinisk merværdi af durvalumab.

For den relative forskel er angivet en RR: 1,57 [1,01;2,44]. Da konfidensintervallets øvre grænse netop er større end 1, indikerer den relative forskel en negativ klinisk merværdi af durvalumab på dette effektmål.

Samlet vurderer fagudvalget, at durvalumab har en **negativ klinisk merværdi** på effektmålet ophør på grund af uønskede hændelser.

Livskvalitet

Livskvalitet kan for NSCLC-patienter måles med flere forskellige instrumenter. De to mest velegnede instrumenter er her nævnt i prioriteret rækkefølge: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30) eller det sygdomsspecifikke EORTC QLQ-Lung Cancer 13 (EORTC QLQ-LC13) [11–13]. Ansøger har indsendt data baseret på EORTC QLQ-C30.

Tabel 6. Vurdering af klinisk merværdi: Livskvalitet (ITT-populationen)

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
Absolutte forskelle	10 point		NA
Relative forskelle	Stor merværdi	UL < 0,75	
	Vigtig merværdi	UL < 0,90	
	Lille merværdi	UL < 1,00	
	Ingen merværdi	UL > 1,00	RR: 1,14 [0,88;1,48]
	Negativ merværdi	LL > 1,00	
Evidensens kvalitet	Meget lav		

LL: nedre konfidensgrænse

UL: øvre konfidensgrænse

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatets snit, som indgår i Medicinrådets vurdering.

I ansøgningen er angivet både en relativ og en absolut forskel i andelen af patienter med forbedring i livskvalitet. Ansøger er adspurgt om, hvordan effektmålet er dikotomiseret (hvordan grænsen for forbedring

er fastsat), men har ikke kunnet redegøre herfor. Fagudvalget baserer sin vurdering på EMAs EPAR, som angiver følgende [12]:

“At baseline, no differences in patient reported symptoms, function and HRQoL were observed between durvalumab and placebo groups. Throughout the duration of the study to Week 48, there was no clinically meaningful difference between durvalumab and placebo groups in symptoms, functioning and HRQoL (as assessed by a difference of greater than or equal to 10 points).”

Samlet vurderer fagudvalget, at durvalumab **ingen klinisk merværdi** har på effektmålet livskvalitet.

9.2.3 Evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet for durvalumab til patienter med NSCLC stadie III og PD-L1-ekspression $\geq 1\%$ og $< 50\%$ er samlet set vurderet som værende meget lav. Overvejelser vedrørende evidensens kvalitet kan ses i bilag 2. Der er på alle effektmål nedgraderet for *inconsistency* (der eksisterer kun ét studie) og to niveauer for *indirectness* (data omhandler ikke den specifikke population, der blev ønsket i det kliniske spørgsmål, jf. PD-L1-status. Se afsnit 6).

9.2.4 Konklusion for klinisk spørgsmål 2

Fagudvalget vurderer, at durvalumab til patienter med NSCLC stadie III og PD-L1-ekspression $\geq 1\%$ og $< 50\%$, giver en lille klinisk merværdi (meget lav evidenskvalitet).

Den samlede kategorisering af det kliniske spørgsmål er baseret på gennemgangen af de enkelte effektmål, som er opsummeret i nedenstående tabel.

Tabel 10. Samlet vurdering af klinisk merværdi

Effektmål	Vigtighed	Merværdi	Evidenskvalitet
Overlevelse	Kritisk	Ingen	Meget lav
Alvorlige uønskede hændelser grad 3-5	Kritisk	Ingen	Meget lav
Progressionsfri overlevelse	Vigtig	vigtig	Meget lav
Behandlingsophør grundet bivirkninger	Vigtig	negativ	Meget lav
Livskvalitet EORTC QLQ-C30	Vigtig	ingen	Meget lav
Samlet		Lille	Meget lav

Fagudvalget vurderer, ud fra det indsendte datagrundlag, at der må forventes at være en overlevelsesgevinst, da der var et større antal patienter i live i durvalumabarmen ved studiets afslutning end i placeboarmen. Desuden indikerer punkttestimatet på den relative forskel en merværdi på overlevelse. Denne forekommer mindre end overlevelsesgevinsten hos patienter med højere PD-L1-ekspression. Det brede konfidensinterval og den manglende absolutte forskel gør dog, at effektmålet overlevelse må kategoriseres som ingen klinisk merværdi. Fagudvalget er opmærksom på, at data for OS er umodne, da medianen ikke er nået i hverken placebo- eller durvalumabgruppen. Dette gør vurderingen af merværdien af OS ekstra usikker for denne population. Fagudvalget bemærker, at der er en vigtig klinisk merværdi på PFS. Vurderingen af PFS skal dog ses i lyset af en betragtelig forskel i median PFS imellem placebo grupperne anvendt ved klinisk spørgsmål 1 (3,7 mdr.) og klinisk spørgsmål 2 (9 mdr.). Noget af forskellen i klinisk merværdi på dette effektmål for de to kliniske spørgsmål, kan måske tilskrives denne forskel hos placebo grupperne. Fagudvalget kategoriserer

samlet durvalumab som havende en **lille klinisk merværdi** for patienter med PD-L1-ekspression mellem 1 % og 50 %.

Denne vurdering er baseret på en anden population (øvre grænse for PD-L1-ekspression var 25 % i stedet for 50 %), end fagudvalget havde ønsket i protokollen. Det er muligt, at data fra patienter med PD-L1-ekspression op til 50 % havde vist en større effekt i forhold til overlevelse og PFS.

Fagudvalget gør opmærksom på, at en vurdering af den samlede patientpopulation med PD-L1-ekspression \geq 1 % (se bilag 1) giver en **vigtig klinisk merværdi**.

10 Andre overvejelser

Fagudvalget mener, at antistof og analysemetode til PD-L1-diagnostik (SP263) som ansøgers studie baserer sig på, kan betragtes som ækvivalent med, hvad der anvendes i dansk klinisk praksis [14]. Dette baserer sig på ”Retningslinje for diagnostik af biomarkøren PD-L1” udarbejdet af en arbejdsgruppe under DCCC:

”Arbejdsgruppen finder, at de af Food and Drugs Administration (FDA)/European Medicines Agenture (EMA) godkendte immunhistokemiske assays til påvisning af PD-L1 i NSCLC, baseret på antistofferne 22C3 (PD-L1 IHC 22C3 pharmDx), 28-8 (PD-L1 IHC 28-8 pharmDx) og (muligvis) SP263 (Ventana PD-L1 (SP263) Assay), samt ækvivalente, validerede analyser, der i dag anvendes på patologiafdelinger i Danmark, i princippet er fuldt sammenlignelige.”

Fagudvalget vurderer, at ansøger har svaret tilfredsstillende ud fra foreliggende data på de spørgsmål, der blev stillet under ”andre overvejelser”. Mindre usikkerheder omkring stadietildeling og strålebehandling medfører ikke yderligere nedgradering af evidensens kvalitet end anført tidligere. Fagudvalget vurderer på baggrund af ansøgningen, at enkelte patienter i studiet kan være stadietildelt forkert, og at en mindre gruppe patienter har fået strålebehandling, som ikke svarer til dansk standard, som tidligere anført. Samlet vurderer fagudvalget, disse forhold ikke ændrer på den kliniske merværdi af durvalumab.

Hvad angår efterfølgende behandling ved recidiv vurderer fagudvalget, at tidsintervallet og en ny udredning vil afgøre, hvilken behandling patienterne kan modtage. Fagudvalget gør opmærksom på, at ikke alle patienter med tilbagefald vil kategoriseres som havende uhelbredelig sygdom, da nogle patienter eksempelvis vil progrediere med resektable metastaser eller få lokalt recidiv. Da der ikke foreligger dokumentation, er det svært at vurdere, hvordan patienter med tilbagefald vil fordele sig indenfor de nuværende behandlingsalgoritmer for kurativt intenderet eller livsforlængende behandling.

På nuværende tidspunkt kan patienter med uhelbredelig sygdom i første linje modtage enten targeteret behandling, immunterapi eller kemoterapi, afhængigt af eventuelle mutationer og PD-L1-ekspression. Indikationsudvidelser er under vurdering i Medicinrådet og nye ansøgninger på vej. Derfor ved fagudvalget ikke, hvad dansk standardbehandling vil være på tidspunktet ved mulig ibrugtagning af durvalumab. Der er ikke på nuværende tidspunkt dokumentation for effekt af genbehandling med immunterapi, og fagudvalget forventer, at størstedelen af patienter med progression til uhelbredelig sygdom (skønnet ca. 80 % af patienterne med uhelbredelig sygdom) kan behandles med kemoterapi og resten med targeteret behandling, hvis relevant, eller ingen behandling hvis patienternes tilstand skønnes for dårlig.

11 Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

Fagudvalget vurderer, at durvalumab til patienter med ikke-småcellet lungekræft stadie III og PD-L1-ekspression $\geq 50\%$ giver en **vigtig klinisk merværdi** sammenlignet med placebo. Evidensens kvalitet er meget lav.

Fagudvalget vurderer, at durvalumab til patienter med ikke-småcellet lungekræft stadie III og PD-L1-ekspression $\geq 1\%$ og $< 50\%$ giver en **lille klinisk merværdi** sammenlignet med placebo. Evidensens kvalitet er meget lav.

12 Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

Medicinrådet vurderer, at durvalumab til patienter med ikke-småcellet lungekræft stadie III og PD-L1-ekspression $\geq 25\%$ giver en **vigtig klinisk merværdi** sammenlignet med placebo. Evidensens kvalitet er meget lav.

Medicinrådet vurderer, at durvalumab til patienter med ikke-småcellet lungekræft stadie III og PD-L1-ekspression $\geq 1\%$ og $< 25\%$ giver en **lille klinisk merværdi** sammenlignet med placebo. Evidensens kvalitet er meget lav.

13 Relation til eksisterende behandlingsvejledning

Der er ingen nuværende lægemidler til indikationen og ingen eksisterende behandlingsvejledning.

14 Referencer

1. Kræftens Bekæmpelse. De hyppigste kræftformer [internet]. 2018. Tilgængelig fra: <https://www.cancer.dk/hjaelp-viden/fakta-om-kræft/kræft-i-tal/de-hyppigste-kræftformer/>
2. NORDCAN - Association of the Nordic Cancer Registries. Kræftstatistik: Nøgletal og figurer. Danmark - Lunge (inkl. luftrør) [internet]. 2017. s. 2. Tilgængelig fra: <http://www-dep.iarc.fr/NORDCAN/DK/StatsFact.asp?cancer=180&country=208>
3. Novello S, Barlesi F, Califano R, Cufer T, Ekman S, Levra MG, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2016;27(July):V1–27.
4. American Joint Committee On Cancer. Lung Cancer Staging. *Am Jt Comm Lung Cancer Staging.* 2009;1–2.
5. Dansk Lunge Cancer Gruppe & Dansk Lunge Cancer Register. Årsrapport. Copenhagen; 2016.
6. DOLG. Referenceprogram 2017, kapitel 4. NSCLC stadie IV [internet]. Copenhagen; 2017. Tilgængelig fra: <http://www.dolg.dk/dokumenter/referenceprogram/referenceprogram-kap4.pdf>
7. Dansk Lungecancer Gruppe(DLGC). Lungecancer - Vison, Diagnose og Stadie [internet]. 2018. Tilgængelig fra: <file:///C:/Users/JSK/Desktop/CB1EF9C7-8DE3-4F1F-88D8-7CDA8D9CEB27.pdf>
8. DOLG. Referenceprogram 2017, kapitel 3. Intenderet kurativ radioterapi og kemoradioterapi ved NSCLC [internet]. 2017. Tilgængelig fra: <http://www.dolg.dk/dokumenter/referenceprogram/referenceprogram-kap3.pdf>
9. AstraZeneca. Imfinzi (durvalumab). 2018;(September):1–19.
10. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2017;377(20):1919–29.
11. Hui R, Karapetis CS, Reck M, Chiappori A, Cho BC, de Castro Carpeño J, et al. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. *N Engl J Med.* 2018;379(24):2342–50.
12. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EPAR - Assessment report Imfinzi (durvalumab). 2018.
13. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* [internet]. 2009;45(2):228–47. Tilgængelig fra: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2008.10.026>
14. [Tværregional arbejdsgruppe]. Retningslinje for diagnostik af biomarkøren PD-L1 - 1. Ikkesmåcellet lungecancer (NSCLC). 2018.

15 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende lungekræft

Formand	Indstillet af
Christa Haugaard Nyhus Overlæge	Lægevidenskabelige Selskaber
Medlemmer	Udpeget af
<i>Udpegning i gang</i>	Region Nordjylland
Halla Skuladottir Overlæge, dr.med.	Region Midtjylland
Stefan Starup Jeppesen Afdelingslæge, ph.d.	Region Syddanmark
Jeanette Haar Ehlers Overlæge	Region Sjælland
Lotte Engell-Nørregård Afdelingslæge, ph.d.	Region Hovedstaden
Henrik Hager Overlæge	Inviteret af formanden
Nille Behrendt Overlæge	Dansk Patologiselskab
Peder Fabricius Overlæge	Dansk Selskab for Lungemedicin
Nina Hannover Bjarnason Overlæge, dr.med.	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Annie Lorenzen Farmaceut	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Finn Klausen Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter
Lisbeth Søbæk Hansen Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. th. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 medicinraadet@medicinraadet.dk
Sekretariatets arbejdsgruppe: Jane Skov (projekt- og metodeansvarlig) Nicoline Kerzel Duel (projektdeltager) Hjalte Holm Andersen (projektdeltager) Charlotte Wulff Johansen (fagudvalgs koordinator) Anette Pultera Nielsen (fagudvalgs koordinator) Tenna Bekker (teamleder)

Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	10. april 2019	Godkendt af Medicinrådet.

17 Bilag 1: Vurdering af samlet patientpopulation (PD-L1-ekspression ≥ 1 %)

17.1.1 Resultater og vurdering

Resultater og vurdering af effektmål er nedenfor beskrevet for samtlige af de patienter, der opfylder EMA-indikationen for behandling med durvalumab (PD-L1-ekspression ≥ 1 %). Dette er ikke et prædefineret klinisk spørgsmål, men et supplement til vurderingerne i rapporten.

Overlevelse (kritisk)

Forbedret samlet OS med mindst mulig toksicitet er det optimale mål for behandling af NSCLC. OS er derfor et kritisk effektmål. Fagudvalget vurderer, at et lægemiddel, der medfører en median forlængelse af levetiden med mindst 3 måneder, har en positiv klinisk merværdi vedr. OS. Dette er fordi, at restlevetiden hos denne patientgruppe er forholdsvis kort trods kurativt intenderet behandling. Ud over at sammenligne median OS vil fagudvalget sammenligne overlevelseshastighederne efter 1 år. Her vurderer fagudvalget, at durvalumab har en positiv klinisk merværdi vedr. dette effektmål, hvis der er en forskel på 5 % i andelen af patienter, der fortsat lever efter 1 år.

Tablet 11. Vurdering af klinisk merværdi: Overlevelse (PD-L1 ≥ 1 %)

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
Absolutte forskelle	Median forskel på 3 måneder ARR på 5 % (12 måneder)		IO ARR: 11,8 %
Relative forskelle	Stor merværdi	UL < 0,85	HR: 0,53 [0,36;0,77]
	Vigtig merværdi	UL < 0,95	
	Lille merværdi	UL < 1,00	
	Ingen merværdi	UL > 1,00	
	Negativ merværdi	LL > 1,00	
Evidensens kvalitet	Ikke vurderet		

LL: nedre konfidensgrænse

UL: øvre konfidensgrænse

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultat afsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

IO: ikke oplyst (median er endnu ikke opnået), ARR: absolut risikoreduktion

Da medianen for overlevelse hos patienter, som modtog durvalumab, ikke blev nået, har ansøger angivet andelen af patienter, som var i live efter 12 måneder. På dette tidspunkt var 86,5 % i live i durvalumabgruppen og 74,7 % i live i placebogruppen. Ansøger har angivet en ARR på 11,8 % efter 12 måneder. Der er ikke angivet noget konfidensinterval, da dette ikke kan udregnes for rater baseret på en overlevelseshastighed.

Forskellen i andel af patienter døde ved opfølgningstidens afslutning indikerer en klinisk merværdi af durvalumab.

Ansøger har angivet den relative effektforskel som en hazard ratio (HR) på 0,53 [0,36;0,77], hvilket ligeledes indikerer en merværdi. Da den øvre grænse for konfidensintervallet er under 0,85, kategoriseres det som en stor merværdi.

Samlet vurderer fagudvalget, at durvalumab har en **stor klinisk merværdi** på effektmålet OS. Evidensens kvalitet er meget lav

Alvorlige uønskede hændelser grad 3-5 (kritisk)

Forekomst af alvorlige uønskede hændelser grad 3-5 er et udtryk for alvorlig og eventuel dødelig toksicitet af lægemidlet [10]. Fagudvalget anser grad 3-5 bivirkninger som et kritisk effektmål og vurderer, at lægemidlet har en negativ klinisk merværdi vedr. dette effektmål, hvis det medfører alvorlige bivirkninger hos mere end 5 % af patienterne i forhold til placebo. Fagudvalget har sat grænsen forholdsvis lavt, da behandlingen med durvalumab skal forebygge recidiv hos patienter, der ikke har haft progression under kemostrålebehandling og kan være kureret.

Tabel 12. Vurdering af klinisk merværdi: Uønskede hændelser grad 3-4 (PD-L1 \geq 1 %)

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
Absolutte forskelle	5 % forskel i hændelsesraten		8,2 %
Relative forskelle	Stor merværdi	UL < 0,75	
	Vigtig merværdi	UL < 0,90	
	Lille merværdi	UL < 1,00	
	Ingen merværdi	UL > 1,00	RR: 1,35 [0,89;2,07]
	Negativ merværdi	LL > 1,00	
Evidensens kvalitet	Ikke vurderet		

LL: nedre konfidensgrænse

UL: øvre konfidensgrænse

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

ARR: absolut risiko reduktion

Fagudvalget bad i protokollen på data for alvorlige uønskede hændelser grad 3-5. I ansøgningens tabel 4A er angivet ”alvorlige uønskede hændelser grad 3 eller højere”. Det fremgår dog af EMAs EPAR, at der er tale om alvorlige uønskede hændelser grad 3-4 [12]. Fagudvalget accepterer, at den kvantitative vurdering baseres på disse data, da alvorlige uønskede hændelser grad 5 indgår i den kvalitative beskrivelse af effektmålet, og da grad 5 hændelser vil afspejles i effektmålet overlevelse.

I gruppen af patienter med PD-L1-ekspression \geq 1 % sås en absolut forskel på 8,2 %, hvilket er højere end den prædefinerede mindste klinisk relevante forskel.

Den absolutte forskel indikerer derfor en negativ klinisk merværdi af durvalumab.

For den relative forskel er angivet en RR: 1,35 [0,89;2,07]. Da konfidensintervallet overlapper 1, indikerer den relative forskel ingen klinisk merværdi af durvalumab på dette effektmål.

Fagudvalget vurderer samlet, at der er **ingen klinisk merværdi** på dette effektmål.

PFS (vigtigt)

Progressionsfri overlevelse (PFS) anvendes til vurdering af sygdomsprogression og er et relevant og ofte benyttet effektmål i onkologiske studier. Fagudvalget vurderer, at et lægemiddel, der medfører en median forlængelse af PFS med mindst 3 måneder, har en positiv klinisk merværdi vedr. PFS. Desuden vil

fagudvalget sammenligne, hvor mange patienter der er progressionsfri efter 1 år. Her vurderer fagudvalget, at durvalumab har en positiv klinisk merværdi vedr. dette effektmål, hvis der er en forskel på 5 % i andelen af patienter, der fortsat er progressionsfri efter 1 år.

Tablet 13. Vurdering af klinisk merværdi: Progressionsfri overlevelse (PD-L1 \geq 1 %)

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Resultater
Absolutte forskelle	Median forskel på 3 måneder ARR på 5 % for progression (12 måneder)	12,2 måneder ARR: IO
Relative forskelle	Stor merværdi	UL < 0,75
	Vigtig merværdi	UL < 0,90
	Lille merværdi	UL < 1,00
	Ingen merværdi	UL > 1,00
	Negativ merværdi	LL > 1,00
Evidensens kvalitet	Ikke vurderet	

LL: nedre konfidensgrænse

UL: øvre konfidensgrænse

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

IO: ikke oplyst, ARR: absolut risikoreduktion

Den mediane PFS for patienter, som modtog durvalumab, var 17,8 måneder, mens den var 3,7 måneder for patienter i placebogruppen. Forskellen på 12,2 måned er større end den prædefinerede mindste kliniske relevante forskel på 3 måneder. Der er ikke noget konfidensinterval, da dette ikke kan udregnes for forskelle i medianer.

Den absolutte forskel i median PFS indikerer en klinisk merværdi af durvalumab.

Ansøger har angivet den relative effektforskel som en hazard ratio (HR) på 0,46 [0,33;0,64], det indikerer ligeledes en merværdi. Da den øvre grænse for konfidensintervallet er under 0,75, svarer det til en stor merværdi.

Fagudvalget vurderer samlet, at durvalumab har en stor klinisk merværdi på effektmålet PFS. Evidensens kvalitet er meget lav.

Behandlingsophør grundet uønskede hændelser

Fagudvalget finder, at ophør med en potentielt effektiv behandling er vigtigt for patienterne. Derfor sættes behandlingsophør grundet bivirkninger som et vigtigt effektmål. Fagudvalget vurderer, at lægemidlet har en negativ klinisk merværdi vedr. effektmålet, hvis det medfører behandlingsophør på grund af bivirkninger hos mere end 5 % i forhold til placebo. Fagudvalget har vurderet, at behandlingsophør grundet uønskede hændelser er vigtigt, mens effektmålet alvorlige uønskede hændelser er kritisk. Dette skyldes, at der er tale om en adjuverende behandling, hvorfor fagudvalget betragter det som værre for patienterne at blive ramt af en alvorlig uønsket hændelse end at ophøre med behandlingen.

Tabel 14. Vurdering af klinisk merværdi: Behandlingsophør grundet uønskede hændelser (PD-L1 \geq 1 %)

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
Absolutte forskelle	5 % forskel i hændelsesraten		11,3 % flere ved durvalumab
Relative forskelle	Stor merværdi	UL < 0,75	
	Vigtig merværdi	UL < 0,90	
	Lille merværdi	UL < 1,00	
	Ingen merværdi	UL > 1,00	
	Negativ merværdi	LL > 1,00	RR: 3,02 [1,22;7,42]
Evidensens kvalitet	Ikke vurderet		

LL: nedre konfidensgrænse

UL: øvre konfidensgrænse

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Der sås en absolut forskel på 11,3 %, hvilket er større end den prædefinerede mindste klinisk relevante forskel og indikerer en negativ merværdi af durvalumab.

For den relative forskel er angivet en RR: 3,02 [1,22;7,42]. Da konfidensintervallets øvre grænse netop er større end 1, indikerer den relative forskel en negativ klinisk merværdi af durvalumab på dette effektmål.

Samlet vurderer fagudvalget, at durvalumab har en **negativ klinisk merværdi** på effektmålet ophør på grund af uønskede hændelser.

Livskvalitet

Livskvalitet kan for NSCLC-patienter måles med flere forskellige instrumenter. De to mest velegnede instrumenter er her nævnt i prioriteret rækkefølge: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30) eller det sygdomsspecifikke EORTC QLQ-Lung Cancer 13 (EORTC QLQ-LC13) [11–13]. Ansøger har indsendt data baseret på EORTC QLQ-C30.

Tabel 15. Vurdering af klinisk merværdi: Livskvalitet (ITT-populationen)

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
Absolutte forskelle	5 % ARR		3,7 %
Relative forskelle	Stor merværdi	UL < 0,75	
	Vigtig merværdi	UL < 0,90	
	Lille merværdi	UL < 1,00	
	Ingen merværdi	UL > 1,00	RR: 1,14 [0,88;1,48]
	Negativ merværdi	LL > 1,00	
Evidensens kvalitet	Ikke vurderet		

LL: nedre konfidensgrænse

UL: øvre konfidensgrænse

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

I ansøgningen er angivet både en relativ og en absolut forskel som andel af patienter med forbedring i livskvalitet. Ansøger er adspurgt om, hvordan effektmålet er dikotomiseret, men har ikke kunnet redegøre herfor. Fagudvalget baserer sin vurdering på EMAs EPAR, som angiver følgende [13]:

“At baseline, no differences in patient reported symptoms, function and HRQoL were observed between durvalumab and placebo groups. Throughout the duration of the study to Week 48, there was no clinically meaningful difference between durvalumab and placebo groups in symptoms, functioning and HRQoL (as assessed by a difference of greater than or equal to 10 points).”

Samlet vurderer fagudvalget, at durvalumab har **ingen klinisk merværdi** på effektmålet livskvalitet.

17.1.2 Konklusion for samlet patientpopulation

Fagudvalget vurderer, at durvalumab til patienter med NSCLC i stadie III og PD-L1-ekspression $\geq 1\%$ giver en **vigtig klinisk merværdi**. Evidensens kvalitet er ikke vurderet, da det ikke var et præspecificeret klinisk spørgsmål.

Den samlede kategorisering af det kliniske spørgsmål er baseret på gennemgangen af de enkelte effektmål, som er opsummeret i nedenstående tabel.

Tabel 16. Samlet vurdering af klinisk merværdi

Effektmål	Vigtighed	Merværdi
Overlevelse	Kritisk	Stor
Alvorlige uønskede hændelser grad 3-5	Kritisk	Ingen
Progressionsfri overlevelse	Vigtig	Stor
Behandlingsophør grundet bivirkninger	Vigtig	Negativ
Livskvalitet EORTC QLQ-C30	Vigtig	Ingen
Samlet		Vigtig

Fagudvalgets samlede kategorisering er en vigtig klinisk merværdi. Selvom der er en stor merværdi på overlevelse og PFS, inddrager fagudvalget det forhold, at mange patienter oplever en uønsket hændelse, og en del patienter ophører med behandlingen grundet bivirkninger. Bivirkninger betragtes som særligt alvorlige for en adjuverende behandling, der gives til patienter, som behandles med kurativt sigte og betragtes som raske. Derfor er merværdien vigtig og ikke stor. Fagudvalget finder det forklarligt, at der ikke sås en forskel på livskvalitet mellem durvalumab og placebo, da der er tale om patienter, som ikke forventes at have symptomer fra deres sygdom, hvorfor behandlingen ikke kan give en forbedring i symptomer. Det er af samme årsag at betragte som fordelagtigt for durvalumab, at livskvaliteten ikke er lavere hos de behandlede patienter end patienter i placebogruppen.

Evidensens kvalitet er ikke vurderet.

18 Bilag 2: GRADE-evidensprofiler

18.1 Cochrane Risk of Bias






Risk of bias for PACIFIC [11] er vurderet med The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias.

Bias	Vurdering	Begrundelse
Random sequence generation (Selection bias)	Lav risiko for bias	<p>“Patients were randomly assigned in a 2:1 ratio to receive durvalumab intravenously, at a dose of 10 mg per kilogram of body weight, or matching placebo...”, “Randomization was stratified according to age of the patient (<65 years vs. ≥65 years), sex, and smoking history (current or former smoker vs. never smoked)”</p> <p>Studiet anvendte blokrandomisering opnået via et <i>Interactive Voice Response System (IVRS)/Interactive Web Response System (IWRS)</i>.</p>
Allocation concealment (Selection bias)	Lav risiko for bias	<p>”The patient, the investigator and study centre staff will be blinded to study drug allocation. The study centre pharmacist will be unblinded to study drug and will prepare MEDI4736 or placebo for a patient as specified by the randomisation scheme and IVRS (only the unblinded pharmacist will know the randomisation/treatment allocation details)”</p>
Blinding of participants and personnel (Performance bias)	Lav risiko for bias	<p>Studiet er dobbeltblindet.</p> <p>“The patient, the investigator and study centre staff will be blinded to study drug allocation”</p>
Blinding of outcome assessment (Detection bias)	Lav risiko for bias	<p>“The co-primary endpoints are OS and PFS”, “PFS based upon the site investigator data will be analyzed using a stratified log-rank test adjusting for the same factors as for OS”, “Ascertainment bias will be assessed from carrying out a BICR [blinded independent review committee] on a subset of 250 evaluable patients”</p> <p>“If there is an important discrepancy between the primary analysis using the investigator assessments and this sensitivity analysis using BICR assessments, then the proportion of patients with site but no central confirmation of progression will be summarized...”</p> <p>Data rapporteret i [10] er baseret på BICR-evaluering.</p>
Incomplete outcome data (Attrition bias)	Lav risiko for bias	<p>“Attrition bias will be assessed by repeating the PFS analysis except that the actual PFS event times, rather than the censored times, of patients who progressed or died in the absence of progression immediately following 2, or more, non-evaluable tumour assessments will be included. In addition, patients who take subsequent therapy prior to progression or death will be censored at their last evaluable assessment prior to taking the subsequent therapy.”</p>
Selective reporting (Reporting bias)	Lav risiko for bias	<p>Protokol er publiceret, og alle studiets præspecificerede effektmål af interesse er blevet rapporteret som beskrevet i protokollen.</p>
Other bias	Lav risiko for bias	<p>Ingen anden risiko for bias identificeret.</p>

18.2 GRADE-evaluering af evidenskvaliteten til vurdering af den kliniske merværdi af durvalumab

18.2.1 Klinisk spørgsmål 1 (population: PD-L1 ≥ 25 %)

Question: Durvalumab compared to Placebo for locally advanced, unresectable non-small cell lung cancer (NSCLC) in adults whose tumours express **PD-L1 on ≥ 25%** of tumour cells and whose disease has not progressed following platinum-based chemoradiation therapy

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	durvalumab	placebo	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		
Overall survival: PD-L1 > 25 % (assessed with: Hazard ratio)												
1	randomised trial	not serious	serious ^a	very serious ^b	serious ^c	none	37/115 (32,2 %)	23/44 (52,3 %)	HR 0,46 (0,27 to 0,78)	Median diff.: NA ARR: 17,6 %	 VERY LOW	CRITICAL
Adverse events grade 3-4: ITT population (assessed with: Risk ratio)												
1	randomised trial	not serious	serious ^a	very serious ^b	serious ^c	none	155/475 (32,6 %)	65/234 (27,8 %)	RR 1,15 (0,90 to 1,47)	ARR: 4,2 %	 VERY LOW	CRITICAL
Progression free survival: PD-L1 > 25 % (assessed with: Hazard ratio)												
1	randomised trial	not serious	serious ^a	very serious ^b	serious ^c	none	48/115 (41,7 %)	31/44 (70,5 %)	HR 0,41 (0,26 to 0,65)	Median diff.: 14,1 months ARR: NA	 VERY LOW	IMPORTANT
AE-associated discontinuations: ITT population (assessed with: Risk ratio)												
1	randomised trial	not serious	serious ^a	very serious ^b	serious ^c	none	73/475 (15,4 %)	23/234 (9,8 %)	RR 1,57 (1,01 to 2,44)	ARR: 5,6 %	 VERY LOW	IMPORTANT
EORTC QLQ-C30 Improvement rate: ITT population (assessed with: Risk ratio)												
1	randomised trial	not serious	serious ^a	very serious ^b	serious ^c	none	140/476 (29,4 %)	61/237 (25,7 %)	RR 1,14 (0,88 to 1,48)	ARR: 3,7 %	 VERY LOW	IMPORTANT

ARR: Absolute risk reduction; CI: Confidence interval; HR: Hazard ratio; ITT: Intention to treat; RR: Risk ratio; NA: Not applicable and/or not reported

Explanations

- Relying on a single study
- PD-L1 subgrouping does not follow specified protocol
- Wide confidence intervals and/or subgrouping which results in small sample sizes

18.2.2 Klinisk spørsmål 2 (population: PD-L1 ≥ 1 og < 25 %)

Question: Durvalumab compared to placebo for locally advanced, unresectable non-small cell lung cancer (NSCLC) in adults whose tumours express PD-L1 on ≥ 1 -25 % of tumour cells and whose disease has not progressed following platinum-based chemoradiation therapy

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	durvalumab	placebo	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		
Overall survival: PD-L1 1-25 % (assessed with: Hazard ratio)												
1	randomised trial	not serious	serious ^a	very serious ^b	serious ^c	none	33/97 (34,0 %)	22/47 (46,8 %)	HR 0,60 (0,35 to 1,03)	Median diff.: NA ARR: NA	⊕○○○○ VERY LOW	CRITICAL
Adverse events grade 3-4: ITT population (assessed with: Risk ratio)												
1	randomised trial	not serious	serious ^a	very serious ^b	serious ^c	none	155/475 (32,6 %)	65/234 (27,8 %)	RR 1,15 (0,90 to 1,47)	ARR: 4,2 %	⊕○○○○ VERY LOW	CRITICAL
Progression free survival: PD-L1 1-25 % (assessed with: Hazard ratio)												
1	randomised trial	not serious	serious ^a	very serious ^b	serious ^c	none	36/97 (37,1 %)	28/47 (59,6 %)	HR 0,49 (0,30 to 0,80)	Median diff.: NA ARR: NA	⊕○○○○ VERY LOW	IMPORTANT
AE-associated discontinuations: ITT population (assessed with: Risk ratio)												
1	randomised trial	not serious	serious ^a	very serious ^b	serious ^c	none	73/475 (15,4 %)	23/234 (9,8 %)	RR 1,57 (1,01 to 2,44)	ARR: 5,6 %	⊕○○○○ VERY LOW	IMPORTANT
EORTC QLQ-C30 Improvement rate: ITT population (assessed with: Risk ratio)												
1	randomised trial	not serious	serious ^a	very serious ^b	serious ^c	none	140/476 (29,4 %)	61/237 (25,7 %)	RR 1,14 (0,88 to 1,48)	ARR: 3,7 %	⊕○○○○ VERY LOW	IMPORTANT

ARR: Absolute risk reduction; CI: Confidence interval; HR: Hazard ratio; ITT: Intention to treat; RR: Risk ratio; NA: Not applicable and/or not reported

Explanations

- Relying on a single study
- PD-L1 subgrouping does not follow specified protocol
- Wide confidence intervals and/or subgrouping which results in small sample sizes

Application for the assessment of clinically added value of Imfinzi (durvalumab) as monotherapy is indicated for the treatment of locally advanced, unresectable non-small cell lung cancer (NSCLC) in adults whose tumours express PD-L1 on $\geq 1\%$ of tumour cells and whose disease has not progressed following platinum-based chemoradiation therapy.

Contents

1	Basic information.....	3
2	Abbreviations.....	5
3	Summary.....	6
4	Literature search.....	9
4.1	Main characteristics of included studies.....	12
5	Clinical questions.....	16
5.1	Clinical question Overall Survival (OS).....	16
5.1.1	Comparative results OS PACIFIC ITT population.....	16
5.1.2	Comparative results PACIFIC OS, PD-L1 ≤ 1%, PD-L1 ≥ 1% and PD-L1 ≥ 25%.....	17
5.1.3	Conclusion.....	20
5.2	Clinical question Progression Free survival (PFS).....	20
5.2.1	Results per study PFS.....	21
5.2.2	Results per study PFS PACIFIC PD-L1 <1%, PD-L1 ≥ 1%, PD-L1 subgroup 1-<25% and PD-L1 ≥ 25% 22	
5.2.3	Conclusion PFS.....	24
5.3	Discontinuations due to side effects.....	25
5.3.1	Comparative results.....	25
5.3.2	Conclusion discontinuations.....	26
5.4	Clinical Question Serious Adverse Events, Grade ≥3.....	27
5.4.1	Discussion.....	27
5.4.2	Conclusion adverse events Grade 3 or more.....	28
5.4.3	Adverse events of special interest.....	28
5.5	Quality of Life EORTC QLQ-C30.....	29
5.5.1	Comparative analysis.....	29
5.5.2	Post-hoc analysis of QoL in PACIFIC.....	31
5.5.3	Conclusion HQoL in PACIFIC.....	32
6	Overall Conclusion Clinical efficacy and Safety.....	33
6.1	Other relevant topics/Questions in the Protocol.....	35
6.1.1	Stage before start-up of chemotherapy including method of staging.....	35
6.1.2	Radiotherapy. Technics and dosing.....	35
6.1.3	How is it decided/evaluated if progression was present at time of randomization?.....	36
6.1.4	Why could it take up to 42 days from completion of CRT to randomization and how many patients were assessed for progression after CRT in that period?.....	36
6.1.5	Prevalence of scans in both arms.....	37
6.1.6	How many patients received Cisplatin as monotherapy.....	37

6.1.7	Why is PFS in the PACIFIC control arm somewhat lower than in previous/other studies?	37
6.1.8	Number of patient that received induction-treatment with chemotherapy (standard treatment in Denmark)?	39
6.1.9	Number of patients receiving immunotherapy following progression on placebo?	40
6.1.10	A separate overview of patients receiving RT dose of 60 Gy or more (as this is seen as Danish standard/guideline)	40
6.2	Overall Conclusion Other relevant topics/Questions from the Protocol	40
References		41
7	Appendices	43
7.1.1	Main characteristics of included studies and results per PICO	43
7.1.2	Table A2	43
7.1.3	Table A3	50
7.1.4	Table A4	53

1 BASIC INFORMATION

Contact information.

Name	Søren Clausen
Title	Market Access Director
Area of responsibility	Reimbursement, pricing and governmental affairs
Phone	+45 23615584
E-mail	soren.clausen@astrazeneca.com
Name	Michael Kristensen
Title	Medical Advisor
Area of responsibility	Clinical and medical NSCLC
Phone	+45 31153071
E-mail	michael.kristensen@astrazeneca.com
Name	Steffen Filskov
Title	Senior Medical Advisor
Area of responsibility	Clinical and medical NSCLC
Phone	+45 29937980
E-mail	Steffen.filskov@astrazeneca.com

Overview of the pharmaceutical

Proprietary name	Imfinzi
Generic name	Durvalumab
MA holder in Denmark	AstraZeneca AB
ATC code	L01XC28
Pharmacotherapeutic group	Antineoplastic agents, monoclonal antibodies.
Active substance(s)	Durvalumab
Pharmaceutical form(s)	Powder for solution
Mechanism of action	Human, immunoglobulin G1 kappa (IgG1 κ) monoclonal antibody that selectively blocks the interaction of PD-L1 with PD-1 and CD80 (B7.1). Durvalumab does not induce antibody dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC). Selective blockade of PD-L1/PD-1 and PD-L1/CD80 interactions enhances anti-tumour immune responses and increases T-cell activation.
Dosage regimen	The recommended dose of IMFINZI is 10 mg/kg administered as an intravenous infusion over 60 minutes every 2 weeks, until disease progression or unacceptable toxicity, or a maximum of 12 months.
Therapeutic indication relevant for assessment (as defined by EMA)	IMFINZI as monotherapy is indicated for the treatment of locally advanced, unresectable non-small cell lung cancer (NSCLC) in adults whose tumours express PD-L1 on \geq 1% of tumour cells and whose disease has not progressed following platinum-based chemoradiation therapy.
Will dispensing be restricted to hospitals?	Yes. Labelled "BEGR"
Combination therapy and/or co-medication	No
Packaging – types, sizes/number of units, and concentrations	2.4 mL of concentrate in vial containing 120 mg durvalumab. Pack size of 1 vial. 10 mL of concentrate in a vial containing 500 mg durvalumab. Pack size of 1 vial.
Orphan drug designation	No

2 ABBREVIATIONS

Abbreviation	Definition
ADA	antidrug antibody
ADCC	antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity
AE	adverse event
AESI	adverse event of special interest
ALK	anaplastic lymphoma kinase
AST/ALT	aspartate transaminase/alanine transaminase
ATP	adenosine triphosphate
BICR	blinded independent central review
BSC	best supportive care
CI	confidence interval
CNS	central nervous system
CR	complete response
CRT	chemoradiation therapy
CT	computed tomography
DoR	duration of response
EGFR	epidermal growth factor receptor
EQ-5D	five-dimension EuroQoL questionnaire
FACIT-Sp-12	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Spirituality Tool
FACT-L	Functional Assessment of Cancer Therapy-Lung
Gy	Gray
HR	hazard ratio
HRQoL	health-related quality of life
imAE	immune-mediated adverse event
irAE	immune-related adverse event
IO	immuno-oncology
ITT	intention-to-treat
IV	Intravenous
KM	Kaplan Meier
LC13	lung cancer module (13-item self-administered questionnaire)
LCS	lung cancer symptom
LCSS	lung cancer symptom scale
LY	life years
mAb	monoclonal antibody
N/A	not available
nAb	neutralizing antidrug antibody
NED	no evidence of disease
Ns	not significant
NSCLC	non-small cell lung cancer
OPA	overall percentage agreement
ORR	overall response rate
OS	overall survival
PD	progressive disease
PD-1	programmed cell death protein 1
PD-L1	programmed cell death-ligand 1
PD-L2	programmed cell death-ligand 2
PET	positron emission tomography
PF	progression-free

Abbreviation	Definition
PFS	progression-free survival
PPS	post-progression survival
PR	partial response
PROs	patient-reported outcomes
PS	performance score
Q2W	once every two weeks
QLQ-C30	30-item core quality of life questionnaire
QLQ-LC13	13-item lung cancer-specific questionnaire module
QoL	quality of life
RCTs	randomized controlled trials
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
SAE	serious adverse event
SCC	squamous cell carcinoma
SCLC	small cell lung cancer
SD	standard deviation
SF-36	Short-Form Health Survey 36
SF-6D	Short-Form Six-Dimension
SoC	standard of care
StD	stable disease
TBC	to be confirmed
TCs	tumor cells
TCR	T-cell receptor
TNM	tumor, lymph nodes, metastasized
TRT	thoracic radiotherapy
TTD	time to discontinuation
TTDM	time to death or distant metastasis
VEGF	vascular endothelial growth factor
w/v	weight per volume

3 SUMMARY

Durvalumab represents a novel post-CRT therapeutic strategy to boost antitumor immune responses by targeting PD-L1, a regulator of T-cell function, allowing T-cells to recognize and kill tumor cells. Cancer cells exploit the programmed cell death protein 1 (PD-1)/PD-L1 pathway to protect themselves from tumor-specific T-cells and escape immune elimination. The binding of PD-L1 on tumor cells to PD-1 and CD80 on tumor-infiltrating T-cells delivers an inhibitory signal to these T-cells and blocks the production of cytotoxic mediators required for cancer cell killing. Durvalumab prevents PD-L1 interaction with PD-1 and CD80 receptors, thereby reinvigorating the T-cell function. The positioning of durvalumab therapy directly after CRT is supported by the immune-system-priming effects of both chemotherapy and radiotherapy, which have been reported in preclinical and clinical studies to enhance the effectiveness of IO therapies [1-4].

Durvalumab as monotherapy is indicated for the treatment of locally advanced, unresectable non-small cell lung cancer (NSCLC) in adults whose tumours express PD-L1 on $\geq 1\%$ of tumour cells and whose disease has not progressed following platinum-based chemoradiation therapy based on the PACIFIC study. The efficacy and safety of durvalumab was evaluated in the pivotal phase III PACIFIC study, a randomized, placebo-controlled trial in patients with locally advanced, unresectable, stage III NSCLC previously treated with concurrent CRT. The PACIFIC study enrolled patients regardless of their PD-L1 expression. Tumor tissue collection was not mandatory for inclusion, and testing was not conducted prospectively prior to randomization. Also, the PD-L1 expression status was not incorporated as a stratification factor. The rationale behind this strategy is summarized below:

- At the time of study design, there was limited understanding of the predictive value of PD-L1 expression in non-small cell lung cancer (NSCLC), particularly in Stage III NSCLC;
- The underlying hypothesis of the PACIFIC study, based on preclinical data, is that chemoradiation changes PD-L1 expression in a dynamic but unpredictable manner. Therefore, post-chemoradiation samples are the most relevant samples for PD-L1 testing to accurately reflect the PD-L1 status at the time of randomization.
- However, the biopsy of tumor tissue after chemoradiation may not always be feasible due to the cumulative toxicities that decrease performance status after chemoradiation and the resultant fibrosis and scarring that occurs after chemoradiation.

So, the study was an all-comer study but during the EMA regulatory process a post-hoc subgroup analysis was requested, and the final indications was restricted to the PD-L1 indication above 1 %.

For the all-comer population, analysis of the first interim results from May 2017 demonstrated that patients on durvalumab had a median progression-free survival (PFS) that was 11.2 months longer than placebo (16.8 months vs 5.6 months respectively; hazard ratio (HR): 0.52; 95% confidence Interval (CI): 0.42, 0.65; $p < 0.0001$). The PFS was robust and consistent in favor of durvalumab across all pre-specified sensitivity analyses. This was supported by favorable PFS at 12 and 18 months compared to placebo (PFS₁₂ and PFS₁₈ was 55.9% and 44.2%, respectively, for durvalumab and 35.3% and 27%, respectively, for placebo). Progression to metastatic disease was also delayed: time to distant metastasis (TTDM) was improved by 8.6 months vs placebo (23.2 months vs 14.6 months; HR 0.52; $p < 0.001$). The positive impact on PFS and TTDM is highly meaningful for patients; local tumor control is maintained for longer in a pre-metastatic state, where treatment intent is curative. Additionally, a 12.4% higher objective response rate (ORR) (28.4% for durvalumab and 16.0% for placebo ($p < 0.001$) and a longer duration of response (DoR) (72.8% vs. 46.8% remaining in response at 18 months for durvalumab and placebo, respectively) was also reported. The median overall survival (OS) for durvalumab has not yet been reached, while median OS for placebo was 28.7 months. (HR: 0.68; 95% CI: 0.469, 0.997; $p < 0.0025$). Overall Survival at 12 and 24 months was 83.1% and 66.3%, respectively, for durvalumab and 75.3% and 55.6%, respectively, for placebo. In the **PD-L1 $\geq 1\%$ subgroup**, the median OS was not reached in the durvalumab arm while it was 29.1 months in the placebo arm. HR: 0.53 (95% CI: 0.36, 0.77). OS at 12 and 24 months was 86.6% and 72.8%, respectively, for durvalumab and 74.7% and 53.6%, respectively, for placebo.

Durvalumab's efficacy data is supported by a favorable tolerability profile. Fewer than 10% of patients discontinued durvalumab due to treatment (9.9% vs. 3.4 for durvalumab and placebo, respectively) and 12% of patients experienced treatment-related Grade 3-4 adverse events (AEs) compared to 4.7% on placebo. Immune mediated adverse events (imAEs) are also not dramatically increased for durvalumab: similar proportions of patients experienced pneumonitis of any grade (10.7% vs 6.8% for durvalumab and placebo, respectively) and rates at grades 3 (1.9% vs. 2.6%) and 5 (0.8% vs 1.3%) were higher in the placebo group (no grade 4 pneumonitis was reported).

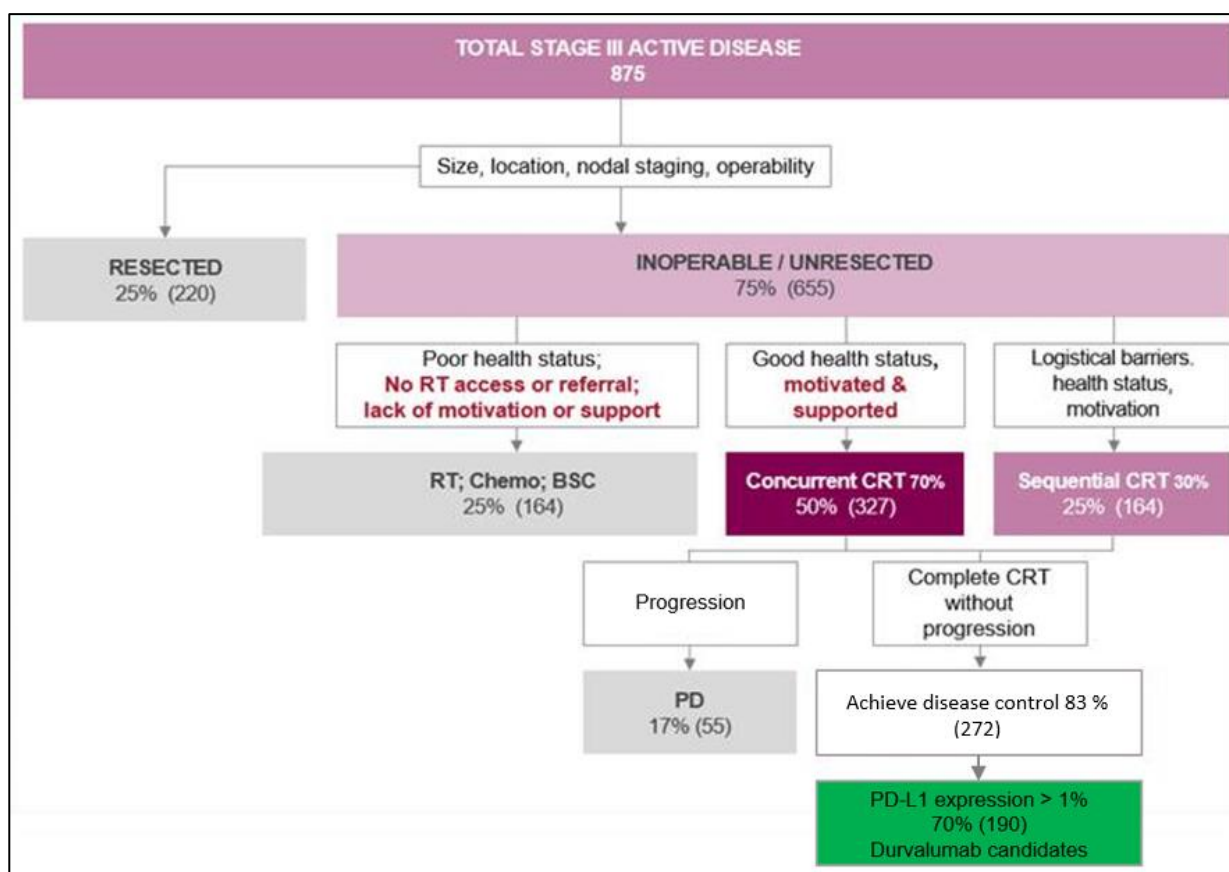
The protocol from Medicinrådet/Fagudvalget has very surprisingly divided the clinical questions into two parts; first part is to be answered for patients with PD-L1 $\geq 50\%$ and the second is for the interval $\geq 1\%$ and below 50%. This is despite the fact that we have made Medicinrådet aware of cut-off value of 25% in the VENTANA PD-L1 (SP263) IHC assay used. The post-hoc analysis do not contain data on the 50% subgroup and AstraZeneca

cannot provide this information. We have for most of the efficacy clinical questions answered based on data for the $\geq 1\%$, $\geq 1\% - < 25\%$ and the $\geq 25\%$ population and for the safety part ITT and the PD-L1 $\geq 1\%$ subgroup.

Around 190 patients (PD-L1 $\geq 1\%$) a year are candidates for durvalumab treatment following CRT (figure 1). Patients receiving sequential treatment are not expected to be offered durvalumab.

The results of the PACIFIC trial demonstrate that durvalumab represents a potential new standard of care for patients with locally advanced, unresectable, stage III NSCLC with PD-L1 $\geq 1\%$ who have not progressed following treatment with concurrent CRT. We have addressed our concerns around the ask for PD-L1 50% data in a cover letter to this application and also explained why AstraZeneca do not see this as a valid scientific and statistic approach. This is also supported by a recent publication by leading oncologists that criticize the EMA decision to restrict the indication to PD-L1 $\geq 1\%$ [5].

Figure 1. Patient candidates for durvalumab (yearly)



4 LITERATURE SEARCH

Search Strategy:

A systematic literature search was performed. An online search was conducted in two databases, Cochrane Central (via Cochrane Library) and PubMed (incl. MEDLINE). To identify relevant studies, the search strategy combined terms related to the disease indication (non-small cell lung cancer OR NSCLC) and the drug of interest, durvalumab (generic name OR brand name). As a randomized, placebo-controlled clinical trial is published for durvalumab, the search did not include search terms related to comparators, and RCT filter was used to exclude other study-designs. These criteria are in correspondence with Medicinrådets protocol.

Initially, all duplicated records were excluded. Records were then screened based on titles and abstracts according to determined inclusion and exclusion criteria, shown below. Lastly, remaining records were chosen for full-text review. In case of possible uncertainty whether screened records meet the inclusion and exclusion criteria, these were chosen for full-text review. Explanations for excluded full-text records are given in table 1a and 1c. The search and selection process are shown in a PRISMA flow diagram below.

Date for last search: 7th of December 2018 in both PubMed and Cochrane Central.
Current literature search has been reviewed by Medicinrådet.

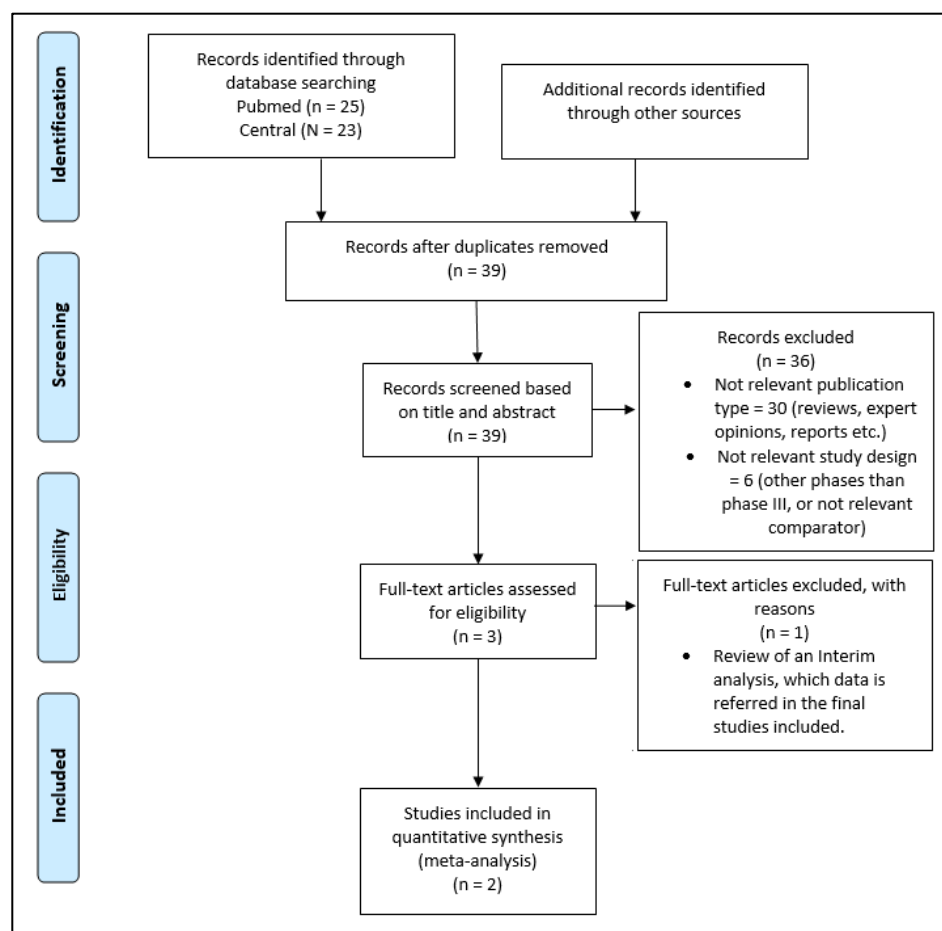
PubMed query terms:

Query Terms		Comment	
#1	(NSCLC OR non-small cell lung cancer)	74484	Search terms related to disease area: non-small cell lung cancer. Default: All Fields
#2	(lung cancer OR lung carcinoma OR lung neoplasm)	322461	Search terms related to disease area: non-small cell lung cancer. Default: All Fields
#3	#1 OR #2	322997	
#4	(durvalumab OR imfinzi or medi-4736 OR medi4736)	224	Search terms related to drug of interest: Durvalumab, generic and brand-name Default: All Fields
#5	#3 AND #4	108	
#6	((("Randomized Controlled Trial"[pt] OR "Controlled Clinical Trial"[pt] OR randomized[tiab] OR randomised[tiab] OR placebo[tiab] OR "Clinical Trials as Topic"[mh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti]) NOT ("Animals"[mh] NOT "Humans"[mh])))	1130892	Search terms to identify randomized, controlled clinical studies. Default: All Fields
#7	#5 AND #6	25	Items found

Cochrane Central Query Terms:

Query Terms		Comment	
#1	NSCLC OR non-small cell lung cancer	8943	Terms related to disease area: non-small cell lung cancer. Limits: None
#2	MeSH descriptor: [Carcinoma, Non-Small-Cell Lung] explode all trees	3552	Terms related to disease area: non-small cell lung cancer. MeSH descriptor
#3	lung cancer OR lung carcinoma OR lung neoplasm*	18821	Terms related to disease area: non-small cell lung cancer. MeSH term
#4	#1 OR #2 OR #3	19089	
#5	durvalumab OR imfinzi or medi-4736 OR medi4736	212	Terms related to drug of interest: Durvalumab, generic and brand-name Limits: None
#6	#4 AND #5	115	
#7	conference abstract:pt or nct*:au	249386	Search terms to identify publication types to be excluded
#8	#6 NOT #7 in Trial	23	Items Found Limits: in Trials

PRISMA Flow diagram:



Guidelines and other documents included in the application:

Sources for clinical guideline:

- Dansk Onkologisk Lungecancer Gruppe (DOLG). Referenceprogram 2017. Kapitel 4 - NSCLC stadie IV [internet]. 2018. Available from: <http://www.dolg.dk/dokumenter/referenceprogram/referenceprogramkap4.pdf>

EMA Public Assessment Report (EPAR):

- Available from: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/imfizi-epar-public-assessment-report_en.pdf

Table 1a. List of inclusion and exclusion criteria

Inclusion Criteria	<p>Population: patients (>18 years) with locally advanced, unresectable, stage III NSCLC with at least two cycles of platinum-based concurrent CRT</p> <p>Intervention: Durvalumab</p> <p>Comparators: placebo</p> <p>Outcome: At least one reported outcome of OS, PFS, Quality of life, SAEs (grade 3-4)</p> <p>Study design: placebo-controlled RCT</p> <p>Publication types: original articles</p>
Exclusion Criteria	<p>Population: non-international population, patients with metastatic, stage IV NSCLC</p> <p>Intervention: non-marketed or in clinical trial products, chemotherapy +/- radiotherapy</p> <p>Comparators: Other active interventions</p> <p>Outcome: non-reported outcome of OS, PFS, Quality of life, SAEs (grade 3-4)</p> <p>Study Design: Open label trials, observational studies, real world evidence</p> <p>Publication types: systematic reviews, reports, conference abstract, expert opinions</p>

Studies included in the application:

Table 1b. List of studies of interest

Reference (title, author, journal, year)	Trial name	NCT number	Dates of study (start and expected completion date)	Relevant for clinical question
Antonia, S.J., Villegas, A., Daniel, D., et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-small-cell Lung Cancer. NEJM 2017; 377(20):1919-29	International, multicenter, phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the safety, tolerability, efficacy, immunogenicity, and patient-reported outcomes (PROs) of durvalumab following at least two cycles of platinum-based concurrent CRT in patients with locally advanced, unresectable, stage III NSCLC. PACIFIC study	NCT02125461	May 2014 – April 2016 DCO: February 2017	<ul style="list-style-type: none"> PFS Grade 3 or more SAEs Discontinuation due to SAEs EORTC QLQ-C30
Antonia, S.J., Villegas, A., Daniel, D., et al. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. NEJM 2018; doi: 10.1056/NEJMoa1809697	Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. Updated Results of PACIFIC Study	NCT02125461	May 2014 – April 2016 DCO: March 2018	<ul style="list-style-type: none"> PFS OS Grade 3 or more SAEs Discontinuation due to SAEs EORTC QLQ-C30

Studies excluded:

Table 1c: List of studies of excluded

	Author	Publication and year	Title	Exclusion explanation	Search database
1	Isaac, Danial, DO, MS	Journal of clinical outcomes management, 2018 January;25(1)	Addition of Durvalumab After Chemoradiotherapy Improves Progression-Free Survival in Unresectable Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer	Study publication: Outcome Research Review Review of an Interim analysis, which data is referred in PACIFIC study.	Cochrane Central

4.1 MAIN CHARACTERISTICS OF INCLUDED STUDIES

PACIFIC trial design

See table A2 and A3 for each study and appendix 4 for baseline characteristics.

The PACIFIC study (NCT02125461; EudraCT: 2014-000336-42) is an international, multicenter, phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the safety, tolerability, PK, immunogenicity, and patient-reported outcomes (PROs) of durvalumab following at least two cycles of platinum-based concurrent CRT in patients with locally advanced, unresectable, stage III NSCLC.

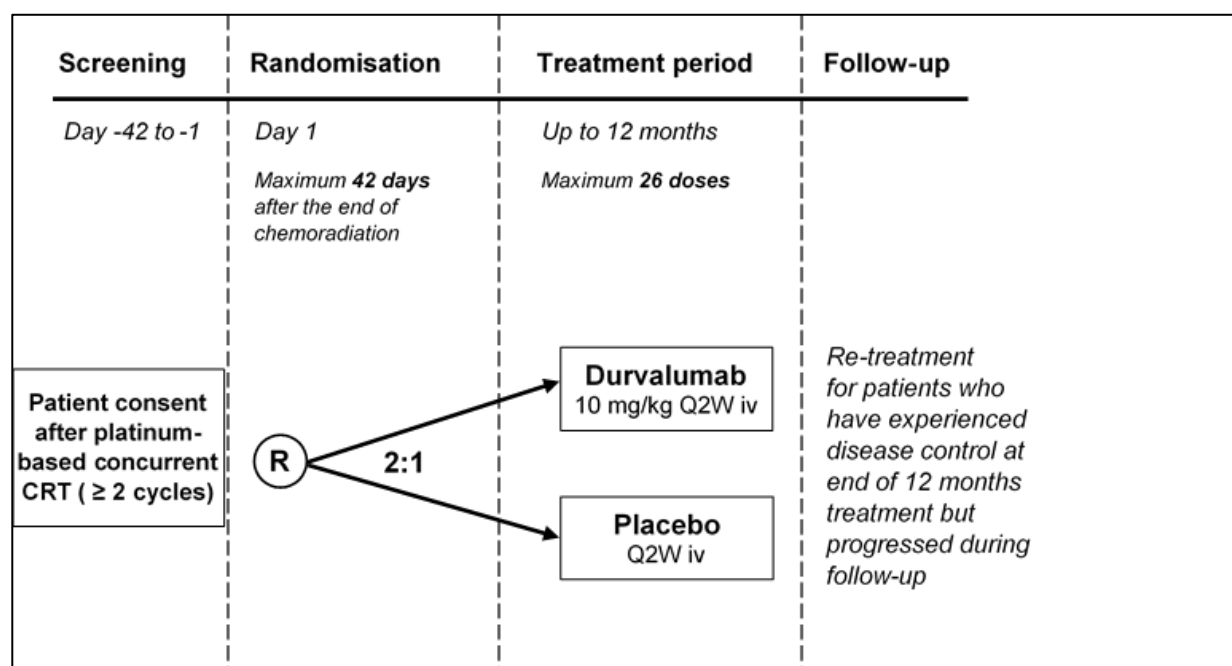
A total of 983 patients with stage III, locally advanced, unresectable, stage III NSCLC (according to Version 7 of the IASLC Staging Manual in Thoracic Oncology) were enrolled, and 713 patients, of which 377 were stage IIIa and 319 were stage IIIb, were randomized at 235 sites globally (IASLD 2010). Patients were in either complete response (CR) or partial response (PR) or had stable disease (StD) following treatment with platinum-based, concurrent CRT. The study is not restricted to any biomarker-defined patient sub-population, however the roles of potential biomarkers in NSCLC (including PD-L1 expression) are being evaluated as exploratory endpoints during this study.

Patients were randomized in a 2:1 ratio (durvalumab to placebo) to one of two arms:

- durvalumab (10 mg/kg Q2W via IV infusion for up to 12 months)
- placebo (matching placebo for infusion Q2W IV for up to 12 months).

Randomization was stratified by age at randomization (<65 vs ≥65 years of age), sex (male vs female), and smoking history (smoker vs non-smoker). A flow diagram of the PACIFIC study design is shown in figure 2 and 3.

FIGURE 2: PACIFIC STUDY DESIGN



Source PACIFIC [9,11]

FIGURE 3: PACIFIC STUDY RANDOMIZATION

	Durvalumab (n, %)	Placebo (n, %)	Total (n, %)
Patients randomized	476 (48.4)	237 (24.1)	713 (72.5)
Patients who were not randomized			270 (27.5)
<ul style="list-style-type: none"> • Subject decision • Eligibility criteria not fulfilled • Death • Other 			35 (3.6) 225 (22.9) 6 (0.6) 4 (0.4)
Full analysis set	476 (100.0)	237 (100.0)	713 (100.0)
Patients who received study treatment	473 (99.4)	236 (99.6)	709 (99.4)
Patients who did not receive study treatment	3 (0.6)	1 (0.4)	4 (0.6)
Patients who completed 12 months of treatment	232 (49.0)	82 (34.7)	314 (44.3)
Patients who discontinued study treatment	241 (51.0)	154 (65.3)	395 (55.7)
<ul style="list-style-type: none"> • Subject decision • Adverse event • Severe non-compliance to protocol • Condition under investigation worsened • Development of study specific discontinuation criteria • Other 	14 (3.0) 73 (15.4) 1 (0.2) 148 (31.3) 1 (0.2) 4 (0.8)	12 (5.1) 23 (9.7) 1 (0.4) 117 (49.6) 1 (0.4) 0	26 (3.7) 96 (13.5) 2 (0.3) 265 (37.4) 2 (0.3) 4 (0.6)
Patients ongoing study at data cut-off	273 (57.4)	108 (45.6)	381 (53.4)
Patients who terminated study	203 (42.6)	129 (54.4)	332 (46.6)
<ul style="list-style-type: none"> • Subject decision • Death • Subject lost to follow-up 	22 (4.6) 180 (37.8) 1 (0.2)	14 (5.9) 115 (48.5) 0	36 (5.0) 295 (41.4) 1 (0.1)

Source: [9]

Durvalumab or placebo treatment was given for a maximum of 12 months (26 doses). Treatment was discontinued prior to 12 months if patients experienced unacceptable toxicity or if there was evidence of disease

progression (unless in the investigator's opinion the patient was continuing to receive benefit from the study drug). Patients who were deemed to have progressed and had discontinued the study drug were followed up for survival status every 2 months until death, withdrawal of consent, or the end of the study. Efficacy was measured from randomization and initiation of study treatment.

The study included four data cut-off time points.

1. The interim PFS analysis (first analysis) was performed when 371 PFS events had occurred (52% maturity), approximately 30 months after the first patient was randomized. Since the interim PFS was conclusive, it is then considered as the final PFS analysis and the planned primary PFS analysis was no longer needed
2. Interim OS analysis was performed at approximately 36 months after the first patient was randomized.
3. The second OS interim analysis will be performed when about 393 OS events have occurred (56% maturity, approximately 47 months after the first patient was randomized).
4. The primary OS analysis (fourth analysis) will be performed when 491 OS events have occurred (70% maturity) at approximately 62 months after the first patient was randomized.

FIGURE 4: PACIFIC CLINICAL SUMMARY ITT AND PD-L1 $\geq 1\%$

- Durvalumab demonstrated a statistically and clinically meaningful improvement in OS: median OS was not reached (NR) for durvalumab (95% CI 34.7, NR) vs 28.7m for placebo + BSC (95% CI 22.9, NR), representing a 32% reduction (HR=0.68, p=0.00251) in the risk of death
- Durvalumab demonstrated a statistically and clinically meaningful improvement in PFS of 11.2 months compared to placebo + BSC (median PFS was 16.8m for durvalumab vs. 5.6m for placebo + BSC; HR 0.52; p<0.0001)
- Durvalumab improved PFS in all *predefined* subgroups and regardless of PD-L1 expression.
- In a *post hoc* analysis requested by the EMA, durvalumab demonstrated a statistically significant improvement in OS in patients with PD-L1 $\geq 1\%$ (HR 0.53) and in patients with unknown PD-L1 status (HR 0.62), but not in patients with PD-L1 <1% (HR 1.36); IMFINZI significantly improved PFS in all subgroups, including patients with PD-L1 <1% (HR 0.73)
- Durvalumab demonstrated a statistically and clinically meaningful improvement in time to death or distant metastases (TTDM) (28.3m vs. 16.2m; HR 0.53; p<0.0001), including fewer brain metastases (5.5% vs. 11.0%), and decreased incidence of new lesion (20.4% vs. 32.1%) vs placebo + BSC
- Durvalumab demonstrated a statistically and clinically improvement in ORR (30.0% vs 17.8%) with 73.5% of patients still responding at 18 months, indicating that responses were durable
- Durvalumab delayed time to second progression (PFS2) vs. placebo + BSC (28.3m vs 17.1m, HR 0.58, p<.0001), indicating that effectiveness of subsequent therapies is maintained
- Durvalumab is well tolerated: 15% of patients experience discontinuation due to treatment and fewer than 12% of patients experience grade 3-4 AEs
- Treatment with durvalumab maintained patient QoL at the same level as patients on placebo + BSC, ensuring that realized OS and PFS improvements for durvalumab were not outweighed by a negative impact on QoL

As part of the registration process, a *post-hoc* analysis was requested to assess the efficacy of durvalumab treatment (OS and PFS) in the PD-L1 <1% patients. Therefore, analysis of the PFS and OS was conducted in patients with PD-L1 <1% and PD-L1 ≥1%. and tumor samples were required to be re-stratified to enable analysis of the PD-L1 ≥1% and <1% subgroups. Results of the re-stratification of the PD-L1 TC 1% cut off are presented in table 2.

Table 2: PD-L1 expression after re-scoring for the *post-hoc* analysis

	Durvalumab (N=476)	Placebo (N=237)	Total (N=713)
<1%	18.8%	24.5%	20.8%
≥1%	44.6%	38.4%	42.5%
Unknown	36.6%	37.1%	36.7%

Source: Source: [6] and EMA Post hoc analysis

As mentioned, the PACIFIC study enrolled patients regardless of their PD-L1 expression and therefore, tumor tissue collection was not mandatory. While approximately 37% of those included in the trials had ‘unknown’ PD-L1 status, it is likely that this will be significantly lower in the real world setting when PD-L1 testing is conducted more frequently, and potentially repeated when tests are inconclusive, increasing the pool of patients eligible for durvalumab.

The PACIFIC study was designed to evaluate the efficacy of durvalumab treatment in the ITT population whose disease has not progressed after chemoradiation. In the ITT population, durvalumab treatment demonstrated statistical significance and clear, unprecedented clinical benefit in terms of both PFS and OS when compared with placebo.

Consistent with the results of the ITT population, a PFS benefit with durvalumab was observed across all PD-L1 TC expression subgroups, and an OS benefit was observed in all but the exploratory *post-hoc* PD-L1 TC<1% subgroup.

Assay:

Expression of tumor cell PD-L1 in archival tissue samples obtained prior to chemoradiation was assessed retrospectively using the VENTANA PD-L1 (SP263) IHC assay.

Of the 713 patients randomized in the PACIFIC study, information on PD-L1 expression was available for 451 patients (63%; durvalumab: 302; placebo: 149). A total of 262 patients (37%; durvalumab: 174; placebo: 88) had an unknown PD-L1 expression status.

Based on data from Study 1108 [8] that became available during the course of the PACIFIC study, a PD-L1 TC expression ≥25% (ie, 25% or more TCs expressing PD-L1 at any intensity) cut-off was established as optimal in the durvalumab NSCLC program. Therefore, the statistical analysis plan (SAP) for PACIFIC planned a subgroup analysis of durvalumab efficacy (PFS and OS) using the PD-L1 TC 25% cut-off.

As part of the ongoing durvalumab registration application with global Health Authorities, AstraZeneca was requested to assess the efficacy of durvalumab treatment (PFS and OS) in the PD-L1 negative/<1% patients. Therefore, an additional, *post hoc* exploratory analysis of PFS and OS at the PD-L1 TC 1% cut-off was conducted.

The SP263 stained tumor samples were re-scored after completing validation of the PD-L1 TC 1% cut off and were evaluated by pathologists trained and certified specifically at this cut off. The rescoring at the PD-L1 TC 1%

cut-off showed that of the 713 patients randomized, only 148 had PD-L1 TC expression <1% (durvalumab: 90; placebo: 58), and 303 had PD-L1 TC expression ≥1% (durvalumab: 212; placebo: 91). As previously noted, the PD-L1 expression was unknown for 262 patients (durvalumab: 174; placebo: 88)

5 CLINICAL QUESTIONS

5.1 CLINICAL QUESTION OVERALL SURVIVAL (OS)

The protocol from Fagudvalget/Medicinrådet is split in to two sections according to PD-L1 status a) PD-L1 ≥ 1 and ≤ 50 % and b) above 50 %. PACIFIC is an all-comer phase III stage III study (i.e patient were included regardless of PD-L1 status) but the EMA indication is restricted to patients with PD-L1 ≥ 1 %. The post-hoc analysis provided to EMA included data from subpopulations of patients with PD-L1 ≤ 1 %, PD-L1 ≥ 1 %, PD-L1 ≥ 1 to PD-L1 ≤ 25 % and PD-L1 ≥ 25 % and AstraZeneca will respond to the OS question according to these intervals as data (incl. re-analysis) for the 50% PD-L1 cut-off are not available/possible.

5.1.1 Comparative results OS PACIFIC ITT population

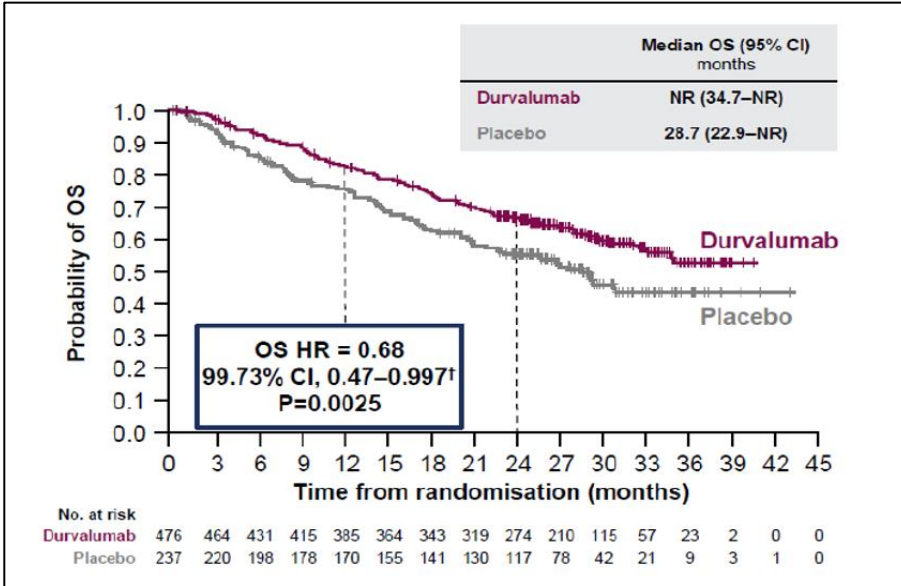
The OS analysis was done approximately 13 months after the primary analysis of PFS (DCO March 2018). The ITT data show a significant HR of 0.68 (95% CI: 0.53, 0.87) OS benefit for the patients receiving durvalumab (table 3 and figure 5). Treatment with durvalumab prolonged OS compared to placebo. The median OS was not reached in the durvalumab arm while it was 28.7 months in the placebo arm.

Table 3: PACIFIC interim analysis – ITT OS

	Durvalumab (N = 476)	Placebo (N = 237)	HR	p-value
Median OS, months 95% CI	NR (34.7, NR)	28.7 (22.9, NR)	0.68 (0.53, 0.87)	0.00251
Median OS, months 99.73% CI (Antonio 2018)	NR (34.7, NR)	28.7 (22.9, NR)	0.68 (0.47, 0.997)	0.0025
OS at 12 months, % 95% CI	83.1 (79.4, 86.2)	75.3 (69.2, 80.4)		
OS at 24 months, % 95% CI	66.3 (61.7, 70.4)	55.6 (48.9, 61.8)		0.005

Source: [6]

FIGURE 5. OVERALL SURVIVAL IN THE ITT POPULATION OF PACIFIC. KM PLOT OF INTERIM OS(BICR)

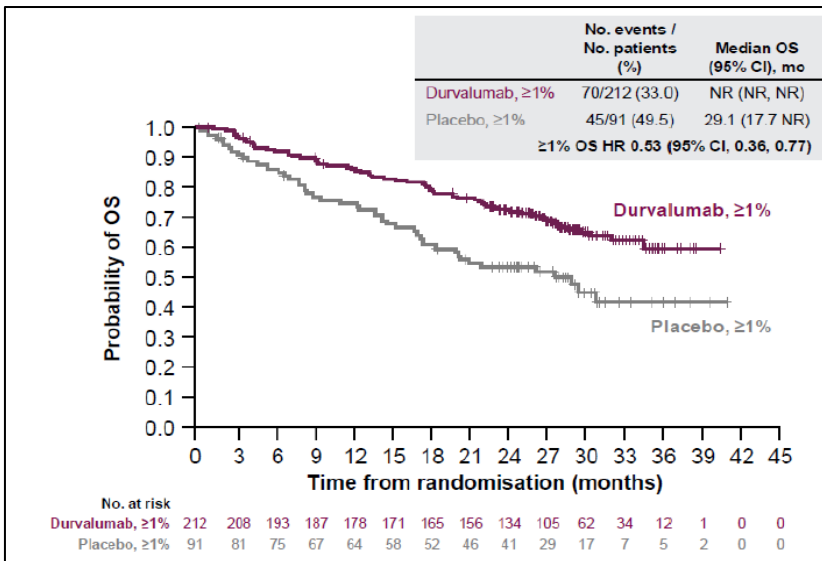


Source: [6]

5.1.2 Comparative results PACIFIC OS, PD-L1 ≤ 1%, PD-L1 ≥ 1% and PD-L1 ≥ 25%

OS in the PD-L1 ≥ 1% subgroup (based on the *post-hoc* exploratory analysis as requested by EMA) showed a significant HR of 0.53 (95% CI: 0.36, 0.77) in favor of the patients receiving durvalumab (figure 6). Treatment with durvalumab prolonged OS compared to placebo. The median OS was not reached in the durvalumab arm while it was 29.1 months in the placebo arm.

FIGURE 6. OVERALL SURVIVAL IN THE PD-L1 ≥ 1% SUBGROUP OF PACIFIC



Source: [6]

Table 4. Subgroup analyses of OS by PD-L1 tumor cell expression.

	Overall survival	
	Durvalumab	Placebo
All patients (ITT) (n)	476	237
Number of events (%)	183 (38.4)	116 (48.9)
Median (months)	NR	28.7
Hazard ratio (95% CI)	0.68 (0.53, 0.87)	
PD-L1 TC ≥1% (n)	212	91
Number of events (%)	70 (33.0)	45 (49.5)
Median (months)	NR	29.1
Hazard ratio (95% CI)	0.53 (0.36, 0.77)	
PD-L1 TC ≥25% (n)	115	44
Number of events (%)	37 (32.2)	23 (52.3)
Median (months)	NR	21.1
Hazard ratio (95% CI)	0.46 (0.27, 0.78)	
PD-L1 TC 1 to <25% (n)	97	47
Number of events (%)	33 (34.0)	22 (46.8)
Median (months)	NR	29.1
Hazard ratio (95% CI)	0.60 (0.35, 1.03)	
PD-L1 TC <1% (n)	90	58
Number of events (%)	41 (45.6)	19 (32.8)
Median (months)	NR	NR
Hazard ratio (95% CI)	1.36 (0.79, 2.34)	
PD-L1 Unknown	174	88
Number of events	72 (41.4)	52 (59.1)
Median (months)	33.2	23.5
Hazard ratio (95% CI)	0.62 (0.43, 0.89)	

Source: [6] and [9]. DCO March 22, 2018.

The OS HR in the PD-L1 < 1% subgroup is 1.36 (95% CI: 0.79, 2.34) and not statistically significant. The patients in the subgroup with PD-L1 < 1% consists of 90 patients in the durvalumab arm (19% of ITT) and 58 patients in the placebo arm (24% of the ITT) with 41 and 19 OS events, respectively. Limitations of these analyses include the *post-hoc* nature of the subgroup analysis with no pre-specified statistical adjustment, incomplete sample collection in the ITT population, the small sample size of the subgroups, the low number of events, and the lack of PD-L1 status as a stratification factor, resulting in imbalances in baseline clinical characteristics as shown in the table here below (table 5). The observed HR for OS in this subgroup was greater than 1, the 95% CI was wide and

included 1, suggesting that no definitive conclusions can be derived from these results. In addition, a restricted mean survival time (RMST) analysis for the 2 groups was also conducted to evaluate any difference in the average survival time between the 2 groups over the follow-up period in the study. The RMST analysis indicated a mean difference of -0.6 months between durvalumab and placebo in the PD-L1 TC<1% subgroup with a wide 95% CI (-3.4, 2.3) that included 0, suggesting no meaningful difference in OS between the 2 treatments in this subgroup.

Table 5. baseline characteristic PD-L1 TC <1% and PD-L1 TC ≥ 1

Characteristic	PD-L1 TC<1%		PD-L1 TC≥1%	
	Durvalumab (n=90)	Placebo (n=58)	Durvalumab (n=212)	Placebo (n=91)
Age, mean years	63.9	61.7	63.0	63.1
Age group, n (%)				
<50 years	3 (3.3)	5 (8.6)	12 (5.7)	6 (6.6)
≥50 to <65 years	44 (48.9)	32 (55.2)	104 (49.1)	45 (49.5)
≥65 to <75 years	35 (38.9)	17 (29.3)	81 (38.2)	34 (37.4)
≥75 years	8 (8.9)	4 (6.9)	15 (7.1)	6 (6.6)
Sex, n (%)				
Male	71 (78.9)	40 (69.0)	144 (67.9)	65 (71.4)
Female	19 (21.1)	18 (31.0)	68 (32.1)	26 (28.6)
WHO performance status score, n (%)				
0	49 (54.4)	29 (50.0)	105 (49.5)	45 (49.5)
1	41 (45.6)	29 (50.0)	106 (50.0)	46 (50.5)
Histology type, n (%)				
Squamous	53 (58.9)	28 (48.3)	109 (51.4)	41 (45.1)
Non-squamous	37 (41.1)	30 (51.7)	103 (48.6)	50 (54.9)
AJCC Staging, n (%)				
IIIA	44 (48.9)	30 (51.7)	118 (55.7)	48 (52.7)
IIIB	43 (47.8)	24 (41.4)	89 (42.0)	42 (46.2)

Source: [6]

In the PD-L1 TC≥1% subgroup, the observed treatment effect favoured durvalumab compared with placebo for OS (HR: 0.53; 95% CI: 0.36, 0.77), and was consistent with that observed in the ITT population.

For the TC ≥25% subgroup median OS was 21.1 months and not reached in the durvalumab arm. The data showed 20.1 % absolute difference in number of events.

EPAR:

The Applicant presents OS interim data, which are 61% of the target number of final event. The results show an OS benefit in favor of durvalumab, the threshold for demonstrating superiority was crossed, and thus the Applicant considers the results as final. However, OS data are not fully mature yet, especially in the durvalumab arm. Thus, the Applicant is recommended to continue collecting OS data post-approval and provide yearly updates.

5.1.3 Conclusion

Median OS at DCO in PD-L1 \geq 1% subgroup was not reached in the durvalumab arm vs. 29.1 months in the placebo arm. HR= 0.53 (0.36, 0.77). In the PD-L1 \geq 25% patients HR was 0.46 (0.27, 0.78) and in absolute values not reached vs. 21.1 months.

At 12 months. The absolute difference in events/survival rate was 11.8 % in the TC \geq 1% and 17.6 % in the PD-L1 \geq 25 % subgroup of patients (Table 6,7). RR is = 0.53 (0.32; 0.86) in the PD-L1 TC \geq 1% group and RR= 0.42 (0,22; 0,79) in the PD-L1 TC \geq 25 % group of patients.

The treatment effects were observed early and sustained over time, as supported by the estimates of the OS rates at 12 months in both the overall population and in the TC \geq 1% and TC \geq 25 % subgroups. OS data are not yet fully mature especially in the active arm.

The target from Medicinrådet/fagudvalget is 3 months or an ARR of 5 % at 12 months. The target from Medicinrådet is met.

Table 6. OS event rate at 12 and 24 months PD-L1 TC \geq 1%

Overall survival 12 and 24 months	Durvalumab (N=212)	Placebo (N=91)
Survival rate:		
12 months, % (95% CI)	86.5 (81.1, 90.5)	74.7 (64.2, 82.6)
24 months, % (95% CI)	72.8 (66.2, 78.4)	53.6 (42.5, 63.4)
Relative difference 12 months	RR= 0.53 (0,32; 0,86)	
Relative difference 24 months	RR= 0.59 (0,43; 0,80)	

RR is calculated by AZ using standard method. Source: Events extracted from PACIFIC publication 2017 [7], [9] . DCO March 22, 2018.

Table 7. OS event rate at 12- and 24-months PD-L1 TC \geq 25%

Overall survival 12 and 24 months	Durvalumab (N=115)	Placebo (N=44)
Survival rate:		
12 months, % (95% CI) ^c	86.7 (78.9, 91.8))	68.1 (51.4, 80.1)
24 months, % (95% CI) ^c	73.2 (63.9, 80.4))	47.9 (31.9, 62.2)
Relative difference 12 months	RR= 0.42 (0,22; 0,79)	
Relative difference 24 months	RR= 0.51 (0,34; 0,79)	

RR is calculated using standard method. Source: Events extracted from PACIFIC publication 2017 [7], [9].

5.2 CLINICAL QUESTION PROGRESSION FREE SURVIVAL (PFS)

The protocol from Fagudvalget/Medicinrådet is split in to two sections according to PD-L1 status a) PD-L1 \geq 1 and \leq 50 % and b) above 50 %. PACIFIC is an all-comer phase III stage III study (i.e patient were included regardless of PD-L1 status) but the EMA indication is restricted to patients with PD-L1 \geq 1 %. The post-hoc analysis provided to EMA included PD-L1 \leq 1 %, PD-L1 \geq 1 %, PD-L1 \geq 1 to PD-L1 \leq 25 % and PD-L1 \geq 25 % and AstraZeneca will respond to the PFS question according to these intervals as data (incl. re-analysis) for the 50% PD-L1 cut-off are not available.

5.2.1 Results per study PFS

These data demonstrate that durvalumab has a statistically significant and clinically meaningful benefit in PFS over placebo based on BICR assessments according to RECIST 1.1 (table 8). In the whole ITT population, durvalumab improves median PFS versus placebo by 11.2 months (HR: 0.52; 95% CI 0.42-0.65) (table 8). The Kaplan-Meier estimate of median PFS was 16.8 months in the durvalumab group (95% CI 13.0-18.1), compared to 5.6 months (95% CI 4.6-7.8) in the placebo group (figure 7). DCO is February 2017.

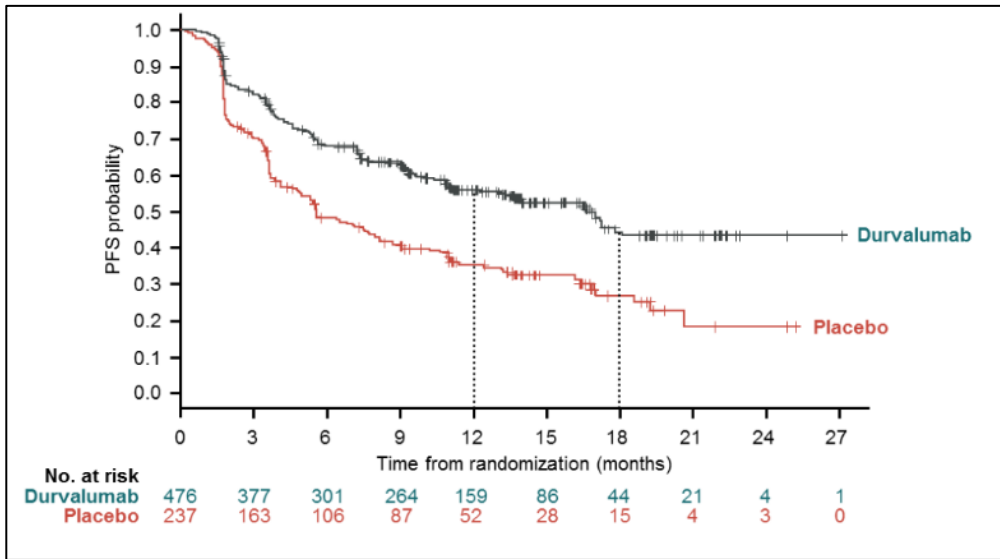
Treatment with durvalumab resulted in a greater proportion of patients who were alive and progression-free at 12 months and 18 months compared to placebo (table 8). The PFS at 12 months after randomization was 55.9% (95% CI 51.0-60.4) in patients who received durvalumab and 35.3% (95% CI 29.0-41.7) in patients who received placebo. The PFS at 18 months after randomization was 44.2% (95% CI 37.7-50.5) and 27.0% (95% CI 19.9-34.5) in the durvalumab and placebo treatment groups, respectively.

TABLE 8: PACIFIC FIRST INTERIM ANALYSIS – PFS

Progression status	Durvalumab (N = 476)	Placebo (N = 237)	HR	p-value
BICR assessment*				
Median PFS, months 95% CI	16.8 (13.0, 18.1)	5.6 (4.6, 7.8)	0.52 (0.42, 0.65)	p<0.0001
PFS at 12 months, % 95% CI	55.9 (51.0, 60.4)	35.3 (29.0, 41.7)		
PFS at 18 months, % 95% CI	44.2 (37.7, 50.5)	27.0 (19.9, 34.5)		
Investigator assessment**				
Median PFS, months 95% CI	13.6 (11.0, 14.0)	7.4 (5.6, 9.0)	0.61 (0.50, 0.76)	p<0.0001
PFS at 12 months, % 95% CI	52.6 (47.8, 57.1)	34.8 (28.7, 41.1)		
PFS at 18 months, % 95% CI	37.4 (31.7, 43.1)	23.5 (17.2, 30.3)		

*BICR-assessed according to RECIST 1.1; **Investigator-assessed according to RECIST. Source: [7, 10]

FIGURE 7. KAPLAN-MEIER PLOT OF INTERIM PFS BASED ON BICR ASSESSMENTS ANTONIO 2017



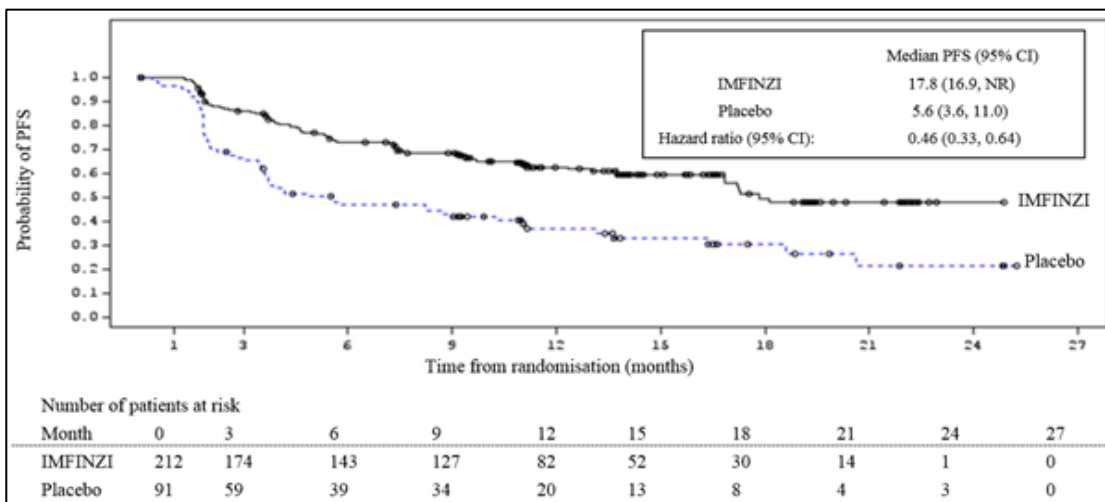
BICR-assessed according to RECIST 1.1. DCO 13Feb2017 [11] Source:Antonio 2017 AstraZeneca, data on file [11].

5.2.2 Results per study PFS PACIFIC PD-L1 <1%, PD-L1 ≥ 1%, PD-L1 subgroup 1-<25% and PD-L1 ≥ 25%

In the subgroups covered by the EMA indication durvalumab demonstrated a statistically significant improvement in PFS. Across the PD-L1 ≥ 1%, PD-L1 1-<25% and PD-L1 ≥ 25% subgroups (table 9), results were consistent with that observed in the ITT population. In PD-L1 ≥1% patients, median PFS was 17.8 for durvalumab compared to 5.6 months for placebo + BSC (HR=0.46, 95% CI: 0.33, 0.64) (Figure 8).

In patients with PD-L1 <1%, median PFS was 10.7 months for durvalumab and 5.6 months for placebo + BSC (HR=0.73, 95% CI: 0.48, 1.11). In patients with unknown PD-L1 status, median PFS was 14.0 months for durvalumab compared to 6.4 months for placebo + BSC (HR=0.59, 95% CI: 0.42, 0.83).

Figure 8: Kaplan Meier curve of PFS for PD-L1 ≥1%



Post hoc analysis Source: Astra Zeneca Data on File [9], European Medicines Agency [12]

Table 9. Subgroup analyses of PFS by PD-L1 tumor cell expression

	Progression-free survival (BICR; RECIST 1.1)	
	Durvalumab	Placebo
All patients (ITT) (n)	476	237
Number of events (%)	214 (45.0)	157 (66.2)
Median (months)	16.8	5.6
Hazard ratio (95% CI)	0.52 (0.42, 0.65)	
PD-L1 TC≥1% (n)	212	91
Number of events (%)	84 (39.6)	59 (64.8)
Median (months)	17.8	5.6
Hazard ratio (95% CI)	0.46 (0.33, 0.64)	
PD-L1 TC≥25% (n)	115	44
Number of events (%)	48 (41.7)	31 (70.5)
Median (months)	17.8	3.7
Hazard ratio (95% CI)	0.41 (0.26, 0.65)	
PD-L1 TC 1 to <25% (n)	97	47
Number of events (%)	36 (37.1)	28 (59.6)
Median (months)	NR	9.0
Hazard ratio (95% CI)	0.49 (0.30, 0.80)	
PD-L1 TC<1% (n)	90	58
Number of events (%)	49 (54.4)	40 (69.0)
Median (months)	10.7	5.6
Hazard ratio (95% CI)	0.73 (0.48, 1.11)	
PD-L1 Unknown	174	88
Number of events	81 (46.6)	58 (65.9)
Median (months)	14.0	6.4
Hazard ratio (95% CI)	0.59 (0.42, 0.83)	

The hazard ratio and 95% CI for all patients were calculated using a stratified log-rank test adjusted for age at randomization, sex (male vs female) and smoking history (smoker vs. non-smoker).

Source: [7] supplement and Post hoc analysis Source: Astra Zeneca Data on File [9], European Medicines Agency [12]. DCO February 13, 2017,

EPAR:

Median PFS was improved by 11.2 months in the durvalumab arm (16.8 vs 5.6 months in the durvalumab and placebo arm respectively). The HR is 0.52 (98.90%CI: 0.39, 0.70), $p < 0.0001$). This difference is statistically highly significant. It is noted the median PFS in the placebo considerable shorter than what is observed in the clinical setting (Butts et al. 2014). However, there are several important differences between the findings in the PACIFIC study and the Butts paper. Most importantly PFS was assessed by BICR in the PACIFIC study, while PFS by investigator in the PACIFIC study seems to be more in line with the finding in the Butts paper, where PFS was assessed by investigator. The study is critically weakened by the fact that the Applicant did not stratify per PD-L1 expression. This may seem illogical considering the mode of action of the drug, i.e. selective blocking of the interaction of PD-L1 with PD-1 and CD80. The applicant was asked to provide evidence that efficacy was maintained for all patients irrespective of their expression of PD-L1 to provide subgroup analyses in patients with $< 1\%$ and $\geq 1\%$, of tumour cells expressing PD-L1 (as well as other PD-L1 cut-off). The Applicant presented a retrospective analysis of PFS by PD-L1 1% cut-off. This was done by BICR. In total, information on PD-L1 expression was available for 451 patients (63%). Of these, 148 patients had PDL1 expression below 1%, and 303 patients had an expression over 1%. The results show that durvalumab is effective regardless of PD-L1 expression in terms of PFS, however, the size of the effect is considerable lower in patients with PD-L1 $< 1\%$ (10.7 vs 5.6 months). Furthermore, OS data were provided during the procedure and do not show benefit of durvalumab in patients with PD-L1 $< 1\%$. Thus, it was concluded that efficacy had not been clearly established across all patients irrespective of their expression of PD-L1. In patients with PDL1 expression below 1% efficacy could not be unequivocally established which is also supported by the mechanism of action of durvalumab.

5.2.3 Conclusion PFS

Table 10. PFS PD-L1 $\geq 1\%$ 12 month

PFS 12 months	Durvalumab (N=212)	Placebo (N=91)
PFS, n (%)	84 (39.6)	59 (64.8)
Median PFS, months (95% CI)	17.8	5.6
Progression Free:		
12 months, % (95% CI)	61.6 (54.1, 68.0)	36.4 (26.2, 46.7)
18 months, % (95% CI)	55.8 (48.3, 62.6)	27.8 (18.4, 38.0)
Relative difference at 12 months	RR = 0,60 (0,48 ; 0,76)	

Source: [7].

Data (KM curve) for PFS at 12 months for the PD-L1 $\geq 25\%$ subgroup is not available in the publication or in the post-hoc analysis but as mentioned in table 9 the OS for this subgroup at DCO was 14.1 months with HR =0.41 (0.26, 0.65)

At **DCO** the subgroup PD-L1 \geq 1% (EMA indication) showed an absolute value of 12.2 months and HR=0.46. The corresponding value for the PD-L1 \geq 25% patients was 14.1 months and HR=0.41.

At **12 months** 25.6 % more patients were progression free in the PD-L1 $>$ 1% durvalumab arm, RR = 0,60 (0,48 ; 0,76). In the PD-L1 \geq 25% group no data was available at 12 months but the absolute difference at DCO was 15.6 months and HR=0.42. The target from Medicinrådet/Fagudvalget is 3 months or an ARR 5 %.

For the clinical question PFS the target is met for the EMA indication group of patients and all the other PD-L1 sub-groups.

5.3 DISCONTINUATIONS DUE TO SIDE EFFECTS

5.3.1 Comparative results

Data are shown for both the ITT population and the PD-L1 subgroups above and below 1%.

Table 11: PACIFIC safety endpoints – Overall safety profile

Number (%) of patients with:	Durvalumab (N = 475)	Placebo (N = 234)
Any AE (all grade), n (%)	460 (96.8)	222 (94.9)
Any AE, causally related to treatment	322 (67.8)	125 (53.4)
Any AE of Grade 3 or 4, n (%)	155 (32.0)	65 (27.8)
Any Grade 3 or 4 AE, causally related to treatment	56 (11.8)	10 (4.3)
Any SAE, n (%)	136 (28.6)	53 (22.6)
Any SAE, causally related to treatment	40 (8.4)	8 (3.4)
Any AE leading to discontinuation of treatment, n (%)	73 (15.4)	23 (9.8)
Any AE leading to discontinuation, causally related to treatment	47 (9.9)	8 (3.4)
Any AE leading to death, n (%)	21 (4.4)	14 (6.0)
Any AE, causally related to treatment leading to death	7 (1.5)	3 (1.3)
Any special interest AE (AESI), n (%)	311 (65.5)	114 (48.7)
Any AESI, causally related to treatment	228 (48.0)	61 (26.1)
Any AESI of Grade 3 or 4, n (%)	39 (8.2)	9 (3.8)
Any AESI of Grade 3 or 4, causally related to treatment	16 (5.9)	6 (2.6)
Any Immune-mediated AE (imAE), n (%)	115 (24.2)	19 (8.1)
Any imAE, causally related to treatment	99 (20.8)	10 (4.3)
Any Grade 3 or 4 imAE, n (%)	28 (3.4)	6 (2.6)
Any imAE of Grade 3 or 4, causally related to treatment	16 (3.4)	6 (2.6)

PACIFIC 2018 – Most common AEs with a frequency of at least >5% in the safety population Source: [6], [11].

RR for discontinuing treatment in the ITT population is 1.57 (1.01, 2.44)

Table 12: PACIFIC safety endpoints according to PD-L1 status

AE category n (%)	PD-L1 TC ≥1%		PD-L1 TC <1%	
	Durvalumab (N=213)	Placebo (N=90)	Durvalumab (N=91)	Placebo (N=57)
Any-grade all-causality AEs, n (%)	205 (96.2)	83 (92.2)	88 (96.7)	54 (94.7)
Grade 3/4	67 (31.5)	21 (23.3)	26 (28.6)	12 (21.1)
Outcome of death	8 (3.8)	4 (4.4)	3 (3.3)	4 (7.0)
Leading to discontinuation	36 (16.9)	5 (5.6)	10 (11.0)	10 (17.5)
SAEs	64 (30.0)	18 (20.0)	20 (22.0)	11 (19.3)
AESIs	146 (68.5)	39 (43.3)	62 (68.1)	30 (52.6)

Source: [6, 9]

RR for discontinuing treatment in the PD-L1 > 1 % group is 3.02 and CI (1,22; 7,42).

EPAR:

The higher rate of discontinuations due to AEs in the durvalumab group of PACIFIC (15.4% vs 9.4% in the Monotherapy Pool) is largely due to the higher incidence of pneumonitis, which resulted in discontinuation of study treatment for 4.8% of patients in the durvalumab group of PACIFIC and 1.5% of patients in the Monotherapy Pool; the rate of discontinuation in the PACIFIC placebo group was 2.6%. Patients were enrolled in the pivotal study regardless of their PD-L1 expression. However, the type, incidence, and severity of AEs were comparable across PD-L1 status in both treatment arms. Overall, there was no observable pattern that would suggest a different safety profile of durvalumab based on PD L1 status (approximately 39% had PD-L1 <25%, 24.2% had PD-L1 > 25 and 36 % had an unknown status).

5.3.2 Conclusion discontinuations

The incidence (table 12 and 13a/b) of events leading to discontinuation (ITT population of study treatment) was higher in the durvalumab patients (15.4%) compared with the placebo group (9.8%) equal to 5.6 % absolute difference (related to treatment the absolute difference is 6.5%). The RR for discontinuing treatment in the ITT population is 1,57. For the PD-L1 > 1 % subgroup the absolute difference is 11,3 % and RR 3.02.

The target set by Fagudvalget/Medicinrådet is 5 % and is not met.

5.4 CLINICAL QUESTION SERIOUS ADVERSE EVENTS, GRADE ≥ 3

Table 13: Most common AEs with a frequency of at least >5% in the safety population

Number (%) of patients with:	Durvalumab (N = 475)	Placebo (N = 234)
Any Grade 3 or 4 AE	152 (32)	65 (27.8)
Pneumonia	21 (4.4)	10 (4.3)
Anemia	14 (2.9)	8 (3.4)
Hypertension	10 (2.1)	2 (0.9)
Pneumonitis	8 (1.7)	5 (2.1)
Dyspnea	7 (1.5)	6 (2.6)
Radiation pneumonitis	7 (1.5)	1 (0.4)
Aspartate aminotransferase increased	6 (1.3)	0
Lung infection	6 (1.3)	2 (0.9)
Hyperglycemia	5 (1.1)	1 (0.4)
Hypokalemia	5 (1.1)	5 (2.1)
Sepsis	4 (0.8)	3 (1.3)
Diarrhea	3 (0.6)	3 (1.3)
Fatigue	1 (0.2)	3 (1.3)

Source: [7]

RR of getting a grade 3 or more AE in the ITT population is 1.15 (0.90; 1.47). For the PD-L1 ≥ 1 % subgroup the RR is 1.35 (0,89; 2,07)

5.4.1 Discussion

All cause, any Grade AEs were reported by the majority of patients (96.8% vs 94.9% of patients treated with durvalumab and placebo, respectively) with 32% (30.5% 2018 update) of patients treated with durvalumab and 27.8% (26.1% 2018 update) treated with placebo experiencing a Grade 3/4 AE (table 13). Although 67.8% of patients treated with durvalumab and 53.4% treated with placebo (table 12) reported treatment-related AEs, most were mild to moderate with 12% and 4.7% considered Grade 3/4 severity for durvalumab and placebo, respectively.

At least one serious adverse event (SAE) was reported in 28.6% of patients treated with durvalumab and 22.6% treated with placebo. However, only 8.4% and 3.4% were considered treatment related. The incidence of events leading to discontinuation of study treatment was higher in the durvalumab-treated patients (15.4%)

compared with the placebo group (9.8%). A total of 9.9% of patients treated with durvalumab and 3.4% of patients treated with placebo had treatment-related AEs leading to discontinuation of study medication.

Overall, the safety profile of durvalumab in PD-L1 $\geq 1\%$ subgroup was consistent with the ITT population, as was the PD-L1 $< 1\%$ subgroup (see table 12).

EPAR:

The safety profile of durvalumab was as expected for PDL1-inhibitors. Cough, fatigue, dyspnea, pneumonitis, diarrhea and lung infections were observed. Most of the toxicity was clinically manageable and treatment-related deaths were rare. The discontinuation rate was 15.4% in the durvalumab arm, which is considered acceptable in this patient population.

Overall, the safety profile of durvalumab seems acceptable and in line with other PD-L1-inhibitors.

5.4.2 Conclusion adverse events Grade 3 or more

The limit from Fagudvalget/Medicinrådet is ARR 5%. As PACIFIC is comparing active treatment vs. placebo + BSC more AEs are expected in the active arm vs. placebo. In absolute terms there were 4.2 % more Grade ≥ 3 event in the durvalumab arm vs. the placebo arm (ITT). The RR for experiencing a grade 3 or more AE is 1.15 in the ITT population. In the PD-L1 $\geq 1\%$ group the absolute difference was 8.2 % (31.5 % vs. 23.3%) and RR is 1.35 (0,89; 2,07).

The target is not reached.

5.4.3 Adverse events of special interest

Adverse events of special interest (AESI) occurred in 65.5% of patients receiving durvalumab and 48.7% of patients receiving placebo. However, treatment-related AESI Grade 3 or 4 are similar between the durvalumab and the placebo groups (5.9% and 2.6% respectively). The most frequently reported AESIs were dermatitis or rash (32.6% vs 17.9%), diarrhea (18.3% vs 19.2%), pneumonitis (13.7% vs 9.4%), and hypothyroidism (13.3% vs 3.0%) for patients receiving durvalumab and placebo, respectively (table 14).

Durvalumab was associated with higher incidence of immune-mediated AEs (imAE) compared with placebo (24.2% vs. 8.1% of patients), which is consistent with the immune-mediated mechanism of action for durvalumab. The most common imAEs were pneumonitis and hypothyroidism (13.3% vs 3%) for patients receiving durvalumab and placebo, respectively.

AEs with an outcome of death were comparable between treatment groups (4.4% in patients treated with durvalumab and in 6.0% of patients treated with placebo).

Table 14: PACIFIC – Most common AEs

Number (%) of patients with:	Durvalumab (N = 475)	Placebo (N = 234)
Dermatitis or rash	155 (32.6)	42 (17.9)
Diarrhea	87 (18.3)	45 (19.2)
Pneumonitis	65 (13.7)	22 (9.4)
Hypothyroidism	63 (13.3)	7 (3.0)
Hyperthyroidism	48 (10.1)	7 (3.0)

Source: [7]

EPAR

Among the other AEs, the results from the Monotherapy Pool were largely consistent with those from the durvalumab group in PACIFIC. For example,

- Dermatitis/rash: AEs, 25.8% Monotherapy Pool and 32.6% durvalumab in PACIFIC
- Diarrhea/colitis: AEs, 17.8% Monotherapy Pool and 18.9% durvalumab in PACIFIC
- Hyperthyroidism: AE, 7.1% Monotherapy Pool and 10.1% durvalumab in PACIFIC

5.5 QUALITY OF LIFE EORTC QLQ-C30

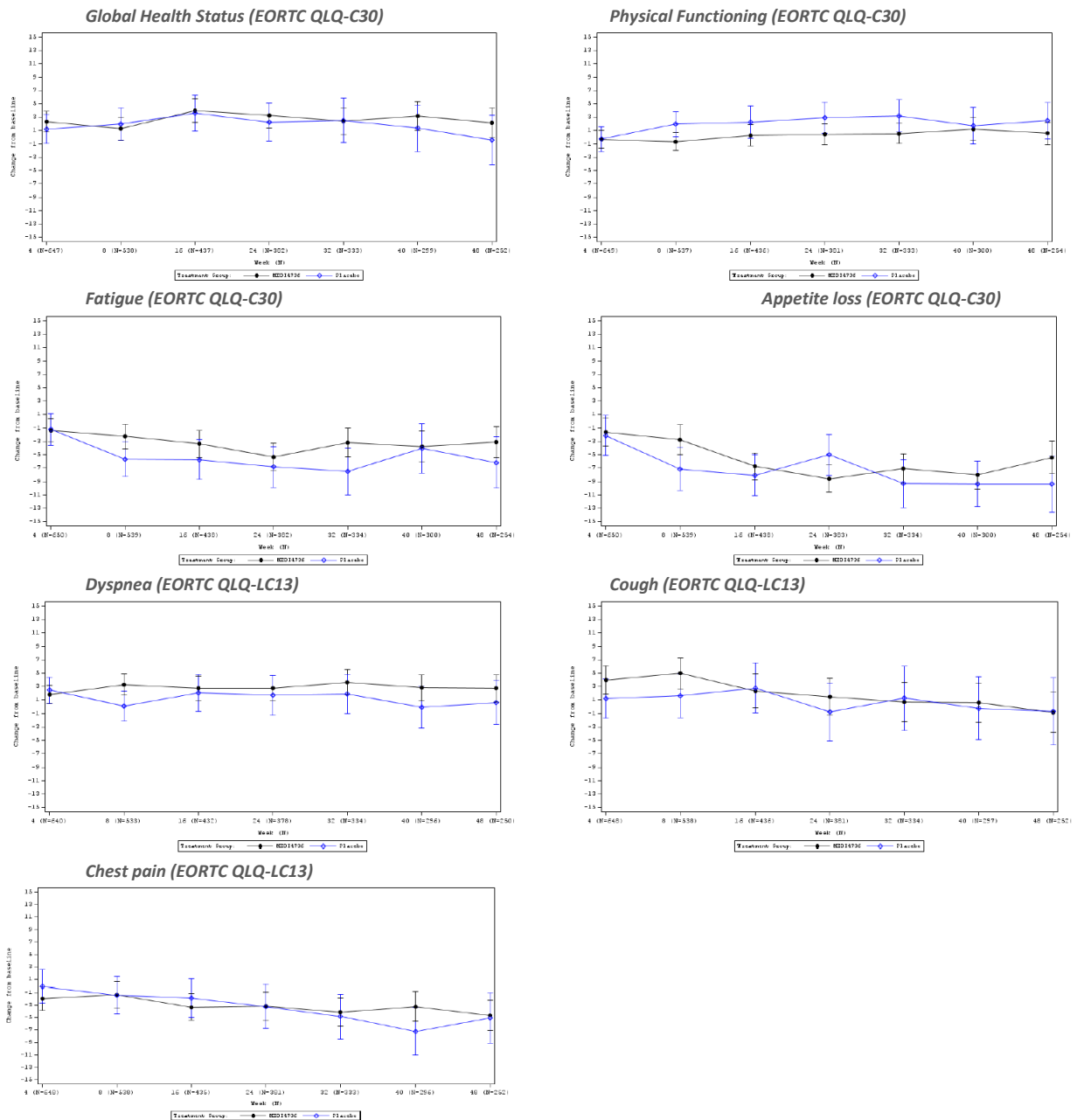
5.5.1 Comparative analysis

According to the final PFS analysis (IA1), compliance with completing the questionnaires was very high and similar between treatment groups (approximately 83% for durvalumab patients and 85% for placebo patients) up to week 48 (from week 60 compliance rate dropped to <65%).

Baseline QoL scores of PACIFIC patients were similar to the EORTC reference values for lung cancer and NSCLC populations. Additionally, no differences in QoL scores were observed between durvalumab and placebo treatment groups at baseline. In the global QoL and functioning scales, patients reported high baseline scores (>66 points and >76 points on a scale of 0-100, respectively), indicating a good health status given the disease burden. On the symptoms scale, low baseline scores (<35 points) were observed for the majority of symptoms with some symptoms scores reported as low as 8 points (nausea, diarrhea, hemoptysis and sore mouth) suggesting patients had a low burden of symptoms.

Treatment with durvalumab resulted in no meaningful difference in global health/physical functioning compared to placebo, ensuring that the realized PFS improvement for durvalumab is not outweighed by a negative impact on QoL (figure 9). In addition, improvements in appetite loss (EORTC QLQ-LC30) were observed in both groups over time, with statistically significant improvement rates in favor of durvalumab. These results demonstrate that treating patients with durvalumab, an active drug, does not have a detrimental effect on patient QoL, ensuring that realized PFS improvements for durvalumab are not outweighed by any negative impact on QoL.

Figure 9. Adjusted mean change from baseline (improvement rate) in primary PROs symptoms*



*As measured by mixed model for repeated measures. Source: AstraZeneca, data on file [11].

In addition to the maintenance of patient QoL, treatment with durvalumab resulted in no difference in the time to deterioration of EORTC points in most of these scales (Figure 10), despite the longer treatment duration and observation period for durvalumab vs. placebo. There was one category, “other pain symptoms” (EORTC QLQ-LC13), which showed statistically significant differences in time to deterioration between durvalumab and placebo (median 9.2 vs. 5.6 months, respectively).

5.5.2 Post-hoc analysis of QoL in PACIFIC

Transient changes in symptoms (e.g. temporary symptoms due to treatment side effects or co-morbidities) may introduce bias and confound analysis of symptom change associated with disease progression. In order to reduce such bias, an exploratory post-hoc analysis of the PRO data from the PACIFIC trial investigated clinically relevant deteriorations at the next consecutive time point after the first observation [13]. **In this analysis, time to deterioration was defined as the time from randomization until the first clinically relevant deterioration that was confirmed at the next consecutive time point.**

The *post hoc* analysis (table 15) indicated that the delay in worsening in emotional functioning, overall pain, lung cancer-specific pain symptoms (chest pain and arm/shoulder pain), nausea/vomiting, insomnia and hemoptysis significantly favored durvalumab, thus confirming durvalumab's lack of detrimental impact on symptoms, function and QoL compared with placebo (table 15).

Table 15: PACIFIC – PRO baseline values, deterioration rate and improvement rate by EORTC subscales

	Baseline value, score*		Time to deterioration, months			Improvement rate**, %		
	Mean (SD)		Median (95% CI)		Hazard ratio (95% CI)	Improvement rate		Odds ratio (95% CI)
	Durvalumab	Placebo	Durvalumab	Placebo		Durvalumab	Placebo	
EORTC QLQ-C30								
Global and Function items^a								
Global health status/QoL	66.80 (19.943)	68.03 (17.420)	7.4 (5.5, 9.2)	6.2 (5.4, 10.9)	1.00 (0.75, 1.33)	29.4	25.7	1.20 (0.84, 1.74)
Physical functioning	79.50 (18.887)	81.03 (16.108)	9.6 (6.9, 15.7)	9.3 (7.4, NR)	1.08 (0.86, 1.37)	22.3	21.9	1.00 (0.67, 1.51)
Role functioning	76.56 (27.451)	77.08 (26.461)	5.6 (3.7, 7.1)	5.7 (3.7, 7.6)	1.00 (0.81, 1.24)	27.5	27.4	1.02 (0.67, 1.55)
Emotional functioning	81.86 (19.380)	83.90 (17.768)	13.7 (9.4, 19.4)	9.3 (6.1, 14.1)	0.88 (0.69, 1.11)	21.8	15.6	1.46 (0.91, 2.35)
Cognitive functioning	86.88 (18.316)	87.78 (16.534)	5.9 (5.5, 7.4)	5.8 (5.4, 9.2)	1.03 (0.83, 1.28)	21.4	22.4	0.88 (0.55, 1.42)
Social functioning	79.54 (24.297)	79.96 (22.133)	9.6 (6.9, 13.8)	8.8 (6.2, 14.8)	1.03 (0.82, 1.30)	30.3	27.0	1.22 (0.79, 1.86)
EORTC QLQ-C30								
Symptom items^b								
Fatigue symptom	32.59 (23.556)	30.56 (21.231)	3.7 (3.4, 5.6)	3.7 (2.1, 5.5)	0.90 (0.74, 1.10)	40.5	38.8	1.07 (0.77, 1.51)
Pain symptom	20.22 (23.208)	17.60 (23.007)	5.5 (3.8, 7.4)	4.2 (3.6, 5.7)	0.89 (0.73, 1.09)	32.4	24.5	1.23 (0.79, 1.91)
Nausea/vomiting symptom	8.13 (15.713)	7.48 (15.407)	23.2 (14.6, NR)	14.8 (9.2, NR)	0.90 (0.70, 1.16)	21.6	19.8	0.96 (0.48, 1.90)
Dyspnea symptom	26.84 (26.581)	23.98 (26.390)	5.6 (3.9, 7.4)	5.4 (3.7, 6.7)	0.94 (0.76, 1.16)	21.0	19.8	0.89 (0.57, 1.38)
Insomnia symptom	21.93 (26.752)	20.54 (25.657)	9.0 (5.6, 11.0)	7.3 (5.5, 9.5)	0.91 (0.73, 1.14)	21.0	19	1.05 (0.66, 1.68)
Appetite loss symptom	19.05 (28.098)	20.54 (26.213)	11.4 (9.3, NR)	19.4 (7.5, NR)	1.08 (0.85, 1.38)	26.1	24.9	1.72 (1.04, 2.85) ***
Constipation symptom	14.27 (23.144)	15.94 (24.211)	23.2 (14.6, NR)	11.3 (9.2, NR)	0.90 (0.70, 1.16)	20.8	23.2	0.98 (0.56, 1.70)
Diarrhea symptom	6.11 (14.936)	7.47 (16.747)	14.6 (11.1, NR)	14.8 (7.4, NR)	0.95 (0.74, 1.21)	10.7	11.4	1.51 (0.67, 3.43)

*High scores in function scales represent better QoL, while low scores on symptoms and side effect scales represent better QoL.

Improvement rate is defined as the percentage of patients with 2 consecutive assessments at least 14 days apart that show a clinically meaningful improvement. Not statistically significant results, unless otherwise indicated. * 2-sided p-value= 0.034. NP: Not produced; N/A: Not available; S/E: Side Effect ^a In the global QoL and functioning items, a higher score denotes better health status Source: Hui et al [13]

Table 16: PACIFIC – PRO baseline values, deterioration rate and improvement rate by EORTC subscales. RR values recalculated by AstraZeneca

Function items EORTC-30	RR	CI
Improvement Global Health Status	1.14	0.88, 1.48
Improvement physical functioning	1.02	0.76, 1.37
Improvement role functioning	1.00	0.76, 1.29
Improvement emotional functioning	1.40	0.99, 2.00
Improvement cognitive functioning	0.96	0.71, 1.30
Improvement social functioning	1.14	0.86, 1.46

RR calculated by standard method

EPAR

At baseline, no differences in patient reported symptoms, function and HRQoL were observed between durvalumab and placebo groups. Throughout the duration of the study to Week 48, there was no clinically meaningful difference between durvalumab and placebo groups in symptoms, functioning and HRQoL (as assessed by a difference of greater than or equal to 10 points).

5.5.3 Conclusion HQoL in PACIFIC

The target set by Medicinrådet/Fagudvalget is 10 points absolute difference in EORTC QLQ-C30. Treatment with durvalumab maintained patient QoL at the same level as patients on placebo + BSC, ensuring that realized OS and PFS improvements for durvalumab were not outweighed by a negative impact on QoL but it did not reach the goal set in the protocol. The improvement rate in EORTC QLQ-C30 is 29.4% for the durvalumab group vs. 25.7% in the placebo arm (RR =1.14 (0.88; 1.48) or improvement versus baseline of 19,6 points vs. 17.5 points or an absolute difference of 2.1 points.

6 OVERALL CONCLUSION CLINICAL EFFICACY AND SAFETY

The PACIFIC study was designed to evaluate the efficacy of durvalumab treatment in the ITT Population whose disease has not progressed after chemoradiation. In the ITT population, durvalumab treatment demonstrated statistical significance and clear, unprecedented clinical benefit in terms of both PFS and OS when compared with placebo.

Consistent with the results of the ITT Population, a PFS benefit with durvalumab was observed across all PD-L1 TC expression subgroups, and an OS benefit was observed in all but the exploratory *post hoc* PD-L1 TC<1% subgroup.

Results from *post-hoc* analysis demonstrated a statistically and clinically meaningful improvement in OS with durvalumab compared to placebo + BSC in patients with PD-L1 $\geq 1\%$, PD-L1 $\geq 25\%$ and in the PD-L1 from 1 to <25% subgroups.

Durvalumab demonstrated a statistically significant improvement in PFS across all PD-L1 subgroups, results which were consistent with that observed in the ITT population. In PD-L1 $\geq 1\%$ patients, median PFS was 17.8 for durvalumab compared to 5.6 months for placebo + BSC (HR=0.46, 95% CI: 0.33, 0.64)

In the PD-L1 TC<1% subgroup, while PFS results showed an improvement in both HR and median PFS (HR=0.73, 5.1-month improvement in median PFS), the observed HR for OS was above 1. However, due to (i) the small sample size in this subgroup resulting in wide CIs around the HR estimate that included 1, and (ii) the overall exploratory nature of this subgroup analysis performed without any pre-specified statistical adjustment, definitive conclusions cannot be drawn.

The protocol from Fagudvalget/Medicinrådet has focus on the PD-L1 50 % cut-off as it is assumed by Fagudvalget/Medicinrådet that the 50% cut-off data from PACIFIC will have implications on which subsequent therapy patients progressing into stage IV will receive. AstraZeneca needs to firmly state that there is no evidence to support that approach. As durvalumab after CRT is a completely new treatment regimen for unresectable stage III NSCLC, the current clinical practice regarding PD-L1 testing and choice of therapy in stage IV NSCLC cannot be applied to the stage III setting. According to Danish Lung Oncologists, clinical treatment practice when patients treated with durvalumab eventually progress in to stage IV has not yet been established. However, patients progressing in to stage IV will undergo a new tumor biopsy to confirm progression which will be assessed for PD-L1 expression. That test result will a more reasonable basis for treatment decision in stage IV rather the PD-L1 test taken at diagnosis of stage III NSCLC, often many months earlier. PD-L1 expression is related to temporal and spatial heterogeneity (REF), which underlines the need for basing treatment decision on a new assessment of PD-L1 expression. Danish clinical oncologists also state that in clinical practice, patients with an adequate treatment-free interval between end of durvalumab therapy and progression into stage IV, will be re-treated with IO if eligible. This re-treatment approach is a well-established clinical practice, although the evidence is sometimes sparse. Further studies are needed to inform about the optimal treatment algorithm when patients treated with durvalumab after CRT progress in to stage IV. The PACIFIC study is not able to provide this evidence and AstraZeneca think it will be unethical and unscientific if further exploratory post-hoc subgroup analysis from PACIFIC are used by Fagudvalget/Medicinrådet to address this evidence gap. AstraZeneca has an extensive development program in patients with unresectable stage III (PACIFIC-2, -5 and -6), which will provide new data in the near future on various aspect including dosing, biomarkers and patient selection. There is furthermore an ongoing close dialogue between AstraZeneca, EMA and the rapporteur

countries (Lægemiddelstyrelsen in Denmark. Spain is co-rapporteur) about which evidence that are needed to support an all-comer indication.”

Overall, the safety profile of durvalumab in PD-L1 $\geq 1\%$ subgroup was consistent with the ITT population, as was the PD-L1 $< 1\%$ subgroup. As PACIFIC is comparing active treatment vs. placebo + BSC more events are expected in the active arm. There are numerically more Grade 3 and 4 AEs in the durvalumab arm, 5,5 % more patients discontinued treatment in the durvalumab arm and overall changes in Global Health EORTC-30 was none or a few points. Durvalumab did not meet the targets in the safety part but durvalumab treatment is well-tolerated with a manageable safety profile. The most common AEs were cough, fatigue, dyspnea, radiation pneumonitis and diarrhea.

EPAR:

Overall, the study met both of its primary endpoints. However, the study included all-comers, but the Applicant did not systematically collect data on different levels of PD-L1 expression. Considering the mode of action (i.e. the blocking of the interaction between PD-L1 and PD-1/CD80 receptors) the Applicant was asked to provide evidence of efficacy across all patients irrespective of PD-L1 expression. Efficacy in patients with PD-L1 expression below 1% could not be unequivocally established.

6.1 OTHER RELEVANT TOPICS/QUESTIONS IN THE PROTOCOL

6.1.1 Stage before start-up of chemotherapy including method of staging

Diagnostic work-up and staging was done according to local clinical practice and guidelines. For inclusion in PACIFIC, the patient must have histologically- or cytologically-documented NSCLC and present with locally advanced, unresectable (Stage III) disease (according to Version 7 of the International Association for the Study of Lung Cancer Staging Manual in Thoracic Oncology). Detailed data about the diagnostic work-up procedures are not available.

Total frequency of progression was 39.7% in the durvalumab group and 59.1% in the placebo group. Local patterns of failure rates from the RTOG study for patients treated with 60 Gy are 38.2% (local), 35.7 % (regional) and 52.3% (distant) [14, 15] – again indicating the comparable quality of the diagnostic work-up in PACIFIC to that given in Denmark. The RTOG 0617 study is seen by many as the study that defines SoC for unresectable stage III NSCLC patients.

An indirect comparison of mOS in the control-arm in PACIFIC (28.7 months) with the mOS in the control-arm from RTOG. In RTOG the diagnostic included CT of the lung and upper abdomen and brain MRI with contrast within 6 weeks of registration.

which included a diagnostic work-up program comparable to Danish standard, indicates that the patient population in PACIFIC was generally correctly staged as unresectable stage III NSCLC. If a minor subgroup of patients actually were in stage IV at diagnosis instead of stage III, those would presumably have been equally randomized between the two study arms.

6.1.2 Radiotherapy. Technics and dosing.

The radiotherapy was administered according to local clinical practice. No data are available on whether VMAT (IMRT) or 3D-CRT was used. Patients must have received a total dose of radiation of 60 Gy +/- 10% (54 Gy to 66 Gy) to be randomised, as part of the chemoradiation therapy. 92% (437/475) of patients in the durvalumab arm and 94% (221/236) in the placebo arm received a minimum of 60 Gy.

Including sites were requested to adhere to mean organ radiation doses as follows:

- Mean lung dose \leq 20 Gy and/or $V_{20} < 35\%$
- Mean esophagus dose < 34 Gy
- Heart $V_{45} < 35\%$ or $V_{30} < 30\%$.

These dose constraints are well in line with Danish clinical practice (ref DOLG stråle-rekommandationer).

6.1.3 How is it decided/evaluated if progression was present at time of randomization?

As part of the screening procedure for inclusion in PACIFIC, tumor assessment by CT (or MRI) was mandatory. RECIST assessments were performed using CT/MRI assessments of the chest and abdomen (including liver and adrenal glands). Additional anatomy should be imaged based on signs and symptoms of individual patients. The baseline assessment was part of the screening procedures and should be performed within 0 to 42 days after the end of chemoradiation therapy and no more than 28 days before the start of study drug.

6.1.4 Why could it take up to 42 days from completion of CRT to randomization and how many patients were assessed for progression after CRT in that period?

The interval of 1 to 42 days from end of CRT until randomization and start of durvalumab therapy was a trade-off between feasibility and historical data on CRT recovery. Majority of patients (356/476 in Durvalumab arm and 175/237 in placebo arm) were randomized ≥ 14 days after last RT dose. 983 patients were enrolled/screened. Of those, 225 patients were not randomized because the eligibility criteria were not met. However, detailed data on the reason for non-eligibility is currently not available.

6.1.5 Prevalence of scans in both arms

In both arms, efficacy was assessed by CT scans of the chest and upper abdomen every 8 weeks for the first 12 months every 12 weeks thereafter. RECIST 1.1 Disease progression was confirmed via scans, preferable at the following scheduled visit but not earlier than 4 weeks after initial assessment of PD. An “optional” biopsy was taken at suspicion of PD (according to local standards). Specialist at local sites should perform a comparative evaluation vs. baseline (performed at least 28 days before randomization but after consent/enrollment and the latest scan) imaging to evaluate progression.

6.1.6 How many patients received Cisplatin as monotherapy

Cisplatin alone was received by 4 patients in every arm (0,8 % in the durvalumab vs. 1,7 % in the placebo arm)

6.1.7 Why is PFS in the PACIFIC control arm somewhat lower than in previous/other studies?

In a comparable patient population in the RTOG 0617 trial, PFS among patients in the control chemoradiotherapy group was 11.8 months (table 17), which was longer than that observed in the placebo group of the PACIFIC study (5.6 months) [15]. However, PFS in the RTOG 0617 trial was calculated from the initiation of chemoradiotherapy. In the Stimulating Targeted Antigenic Response to NSCLC (START) trial, in which randomization occurred after chemoradiotherapy, the PFS among patients in the control group was 8.4 months [16]. In PACIFIC, randomization occurred after patients had completed chemoradiotherapy and could take place up to 42 days after the end of chemoradiotherapy, allowing for resolution of toxic effects associated with CRT (figure 10).

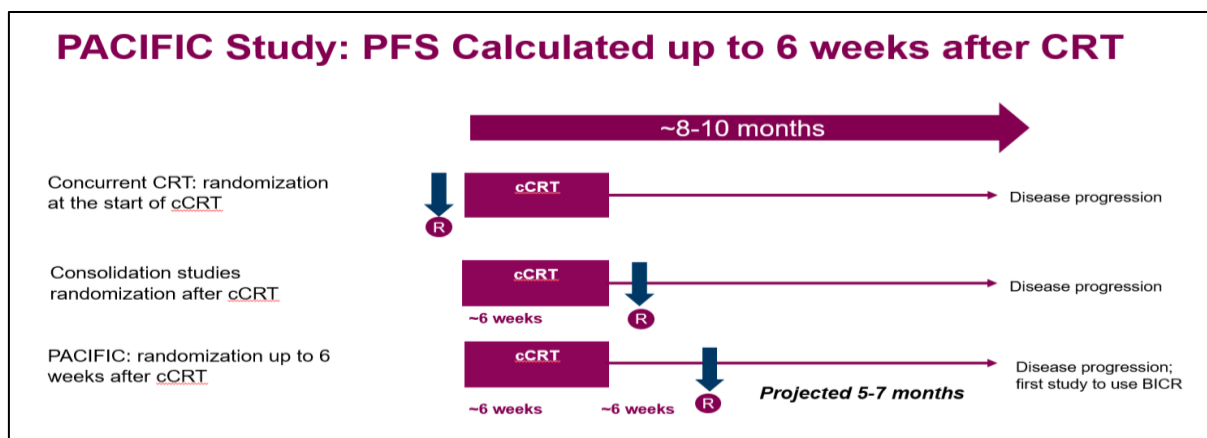
Additionally, the START trial [16] used time to progression, which, unlike PFS, does not account for deaths. Unlike PACIFIC, neither RTOG 0617 nor the START trial analyzed progression on the basis of blinded independent central review but instead used investigator assessment [15, 16]. Finally, tumor assessments appear to have been conducted more frequently in PACIFIC than in both RTOG 0617 and the START trial [16], which may have influenced PFS.

Factoring in these variables, results in the control group of the PACIFIC study were not inconsistent with data from previous Phase 3 trials [7, 15-20].

Table 17: Median PFS for control arm.

Study	Design	Median PFS for control arm (months)
RTOG 0617	Standard-dose radiation therapy with concurrent and consolidation chemotherapy with or without cetuximab	11.8
PROCLAIM	Radiotherapy plus consolidation chemotherapy	9.76
HOG	Radiotherapy with or without consolidation chemotherapy	12.9
KCSG-LU05-04	Additional chemotherapy after concurrent chemoradiation	8.1

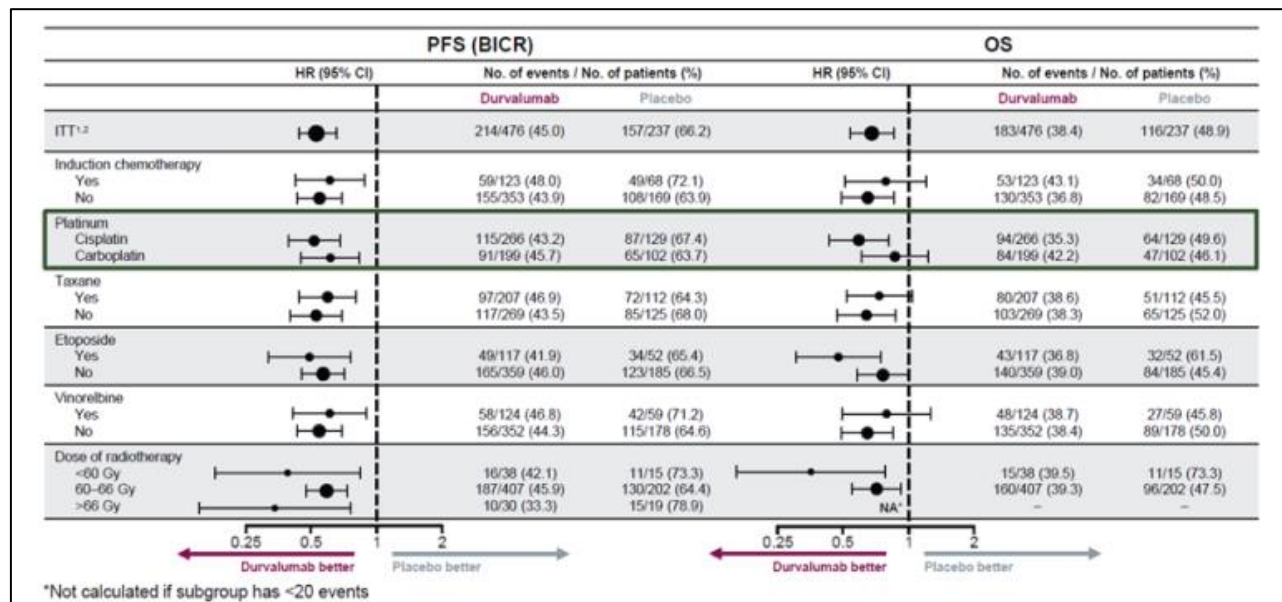
Figure 10. PFS calculation PACIFIC



6.1.8 Number of patient that received induction-treatment with chemotherapy (standard treatment in Denmark)?

The number of patients that received induction-treatment with chemotherapy in the PACIFIC study was 123 (25.8%) in the Durvalumab vs. 68 (28,7%) in the placebo arm. The subgroup analysis (figure 11) below demonstrates that there was no significant difference in the efficacy of durvalumab depending on whether the patients (ITT population) received induction chemotherapy or not (row number 2).

Figure 11. Impact of preceding chemotherapy and radiation dose



Sources: [6, 7]

6.1.9 Number of patients receiving immunotherapy following progression on placebo?

The number of patients receiving immunotherapy following progression was 53 (22.4%) in the placebo arm (1 (0.4%) ipilimumab, 45 (19%) nivolumab, 7(3%) pembrolizumab, 3 (1.3%) were un-coded).

6.1.10 A separate overview of patients receiving RT dose of 60 Gy or more (as this is seen as Danish standard/guideline)

To be included in the study patients should receive a total RT dose of 60 Gy \pm 10% (54 Gy til 66 Gy). All RT was administered concomitant with at least 2 cycles chemotherapy. Participating sites were revised to treat according to the RTOG 0617 RT data demonstrating that very high RT doses may be associated with greater toxicity and worse efficacy. It is seen from the figure below (last row) that 92% (437/475) of patients in the Durvalumab arm and 94% (221/236) in the placebo arm received a minimum of 60 Gy. Subgroup analysis of OS and PFS according to RT dose is shown below for the ITT population.

6.2 OVERALL CONCLUSION OTHER RELEVANT TOPICS/QUESTIONS FROM THE PROTOCOL

Quality of radiation in PACIFIC compared to SoC in Denmark

Stage III NSCLC is a very heterogenous group and the criteria's of re-sectability are difficult. Concurrent radiotherapy represents standard of care for inoperable stage III patients. In RTOG 0617 the mOS was 28.7 months in patients getting 60 Gy [15, 21] and in NARLAL 1 mOS for pts on 60 Gy was 23 months both with 24 months OS of approximately 50% [22]. In PACIFIC the mOS is not yet reached for the durvalumab arm but 28.7 months for the placebo arm. The 24 months OS is 66.3% vs 55.6% in the control arm. This indicates that the quality of the radiation given in the PACIFIC study is comparable Danish SoC CRT.

Choosing 50% PD-L1 TC expression as cut-off value

The evidence to support a PD-L1 50% cut-off is not present and it is difficult to understand the rationale behind the protocol from Medicinrådet/Fagudvalget. The PD-L1 expression is not stationary and can change during the course of treatment and there is large intratumor heterogeneity. If the purpose of the protocol from Fagudvalget/Medicinrådet is to limit the access to durvalumab to a certain subgroup within the EMA indication (high PD-L1 expression) it cannot definitely be documented that certain subgroups in Stage III benefit more by (*post-hoc* analysis) as the efficacy is consistent for the different subgroup. Please also see our comments in the cover letter.

REFERENCES

1. Deng L, Liang H, Burnette B, Beckett M, Darga T, Weichselbaum RR, et al. Irradiation and anti-PD-L1 treatment synergistically promote antitumor immunity in mice. *The Journal of Clinical Investigation*. 2014;124(2):687-95.
2. Drake CG. Combination immunotherapy approaches. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2012;23 Suppl 8:viii41-6.
3. Jeanson A, Barlesi F. MEDI 4736 (durvalumab) in non-small cell lung cancer. Expert opinion on biological therapy. 2017:1-7.
4. Shaverdian N, Lisberg AE, Bornazyan K, Veruttipong D, Goldman JW, Formenti SC, et al. Previous radiotherapy and the clinical activity and toxicity of pembrolizumab in the treatment of non-small-cell lung cancer: a secondary analysis of the KEYNOTE-001 phase 1 trial. *The Lancet Oncology*. 2017;18(7):895-903.
5. Peters S, Dafni U, Boyer M, De Ruyscher D, Faivre-Finn C, Felip E, et al. Position of a panel of international lung cancer experts on the approval decision for use of durvalumab in stage III Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) by the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2019.
6. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. *N Engl J Med*. 2018;379(24):2342-50.
7. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2017;377(20):1919-29.
8. Antonia SJ, Brahmer JR, Balmanoukian AS, Kim D-W, Kim S-W, Ahn M-J, et al. Safety and clinical activity of first-line durvalumab in advanced NSCLC: Updated results from a Phase 1/2 study. *Journal of Clinical Oncology*. 2017;35(15_suppl):e20504-e.
9. AstraZeneca. Data on File: PACIFIC interim analysis (IA2). 2018.
10. AstraZeneca. Data on File. A Phase III, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multi-Centre, International Study of MEDI4736 as Sequential Therapy in Patients with Locally Advanced, Unresectable Non-Small Cell Lung Cancer (Stage III) Who Have Not Progressed Following Definitive, Platinum-Based, Concurrent Chemoradiation Therapy (PACIFIC). Clinical Study Report. 2016.
11. AstraZeneca. Data on File: PACIFIC interim analysis (IA1). 2018.
12. European Medicines Agency. Durvalumab: Summary of Product Characteristics. 2018.
13. Rina Hui MÖ, Augusto Villegas, Davey Daniel, David Vicente, Shuji Murakami, Anna Rydén, Yiduo Zhang, Phillip Dennis, Scott Antonia, editor TIME TO DETERIORATION OF SYMPTOMS WITH DURVALUMAB IN STAGE III, LOCALLY ADVANCED, UNRESECTABLE NSCLC: POST-HOC ANALYSIS OF PACIFIC PATIENT-REPORTED OUTCOMES. *European Lung Cancer Congress 2018*; 2018.
14. Bradley JD, Hu C, Komaki RU, Masters G, Blumenschein GR, Schild SE, et al. Long-Term Results of RTOG 0617: A Randomized Phase 3 Comparison of Standard Dose Versus High Dose Conformal Chemoradiation Therapy +/- Cetuximab for Stage III NSCLC. *International Journal of Radiation Oncology • Biology • Physics*. 2017;99(2):S105.

15. Bradley JD, Paulus R, Komaki R, Masters G, Blumenschein G, Schild S, et al. Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): a randomised, two-by-two factorial phase 3 study. *The Lancet Oncology*. 2015;16(2):187-99.
16. Butts C, Socinski MA, Mitchell PL, Thatcher N, Havel L, Krzakowski M, et al. Tecemotide (L-BLP25) versus placebo after chemoradiotherapy for stage III non-small-cell lung cancer (START): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2014;15(1):59-68.
17. Copur MD, Gauchan D, Ramaekers R. Durvalumab in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018;378(9):868.
18. Flentje M, Huber RM, Engel-Riedel W, Andreas S, Kollmeier J, Staar S, et al. GILT--A randomised phase III study of oral vinorelbine and cisplatin with concomitant radiotherapy followed by either consolidation therapy with oral vinorelbine and cisplatin or best supportive care alone in stage III non-small cell lung cancer. *Strahlenther Onkol*. 2016;192(4):216-22.
19. Kelly K, Chansky K, Gaspar LE, Albain KS, Jett J, Ung YC, et al. Phase III trial of maintenance gefitinib or placebo after concurrent chemoradiotherapy and docetaxel consolidation in inoperable stage III non-small-cell lung cancer: SWOG S0023. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(15):2450-6.
20. Rizvi NA, Peters S. Immunotherapy for Unresectable Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2017;377(20):1986-8.
21. Chun SG, Hu C, Choy H, Komaki RU, Timmerman RD, Schild SE, et al. Impact of Intensity-Modulated Radiation Therapy Technique for Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Secondary Analysis of the NRG Oncology RTOG 0617 Randomized Clinical Trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2017;35(1):56-62.
22. Hansen O, Knap MM, Khalil A, Nyhus CH, McCulloch T, Holm B, et al. A randomized phase II trial of concurrent chemoradiation with two doses of radiotherapy, 60Gy and 66Gy, concomitant with a fixed dose of oral vinorelbine in locally advanced NSCLC. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2017;123(2):276-81.

7 APPENDICES

7.1.1 Main characteristics of included studies and results per PICO

7.1.1.1 Study characteristics A2, A3 and A4

7.1.2 Table A2

Table A2 PACIFIC

Study title	A Global Study to Assess the Effects of MEDI4736 Following Concurrent Chemoradiation in Patients with Stage III Unresectable Non-Small Cell Lung Cancer (PACIFIC)
NCT number	NCT02125461
Objective	To determine the efficacy and tolerability of Durvalumab as consolidation therapy with placebo in patients with stage III, locally advanced, unresectable NSCLC that had not progressed after platinum-based chemoradiotherapy.
Publications – title, author, journal, year	Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non–Small-Cell Lung Cancer. Antonia S.J., Villegas, A., et al. NEJM, September 8, 2017. (DOI: 10.1056/NEJMoa1709937)
Study type and design	Interventional, phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-center, international Study
Follow-up time	The overall median follow-up was 14.5 months (range, 0.2 to 29.9).
Population (inclusion and exclusion criteria)	Inclusion Criteria: <ol style="list-style-type: none">1. Age at least 18 years.2. Documented evidence of NSCLC (locally advanced, unresectable, Stage III)3. Patients must have received at least 2 cycles of platinum-based chemotherapy concurrent with radiation therapy.

	<ol style="list-style-type: none"> 4. World Health Organisation (WHO) Performance Status of 0 to 1. 5. Estimated life expectancy of more than 12 weeks. <p>Exclusion Criteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Prior exposure to any anti-PD-1 or anti-PD-L1 antibody. 2. Active or prior autoimmune disease or history of immunodeficiency. 3. Evidence of severe or uncontrolled systemic diseases, including active bleeding diatheses or active infections including hepatitis B, C and HIV. 4. Evidence of uncontrolled illness such as symptomatic congestive heart failure, uncontrolled hypertension or unstable angina pectoris. 5. Any unresolved toxicity CTCAE >Grade 2 from the prior chemoradiation therapy. 6. Active or prior documented inflammatory bowel disease (eg, Crohn's disease, ulcerative colitis).
Intervention	The recommended dose of IMFINZI is 10 mg/kg administered as an intravenous infusion over 60 minutes every 2 weeks, until disease progression or unacceptable toxicity, or a maximum of 12 months.
Baseline characteristics	Baseline characteristics were well balanced in the two groups (Table 1 below)
Primary and secondary endpoints	<p>The coprimary end points were progression-free survival (according to the Response Evaluation Criteria in Solid Tumors [RECIST], version 1.1, as assessed by means of blinded independent central review) and overall survival. Progression-free survival was defined as the time from randomization (which occurred up to 6 weeks after chemoradiotherapy) to the date of the first documented event of tumor progression or death in the absence of disease progression. Overall survival was defined as the time from randomization until death from any cause. Progression-free survival was assessed by the investigators, according to RECIST, version 1.1, as a predefined sensitivity analysis.</p> <p>The secondary end points were the percentage of patients who were alive without disease progression at 12 and 18 months, the objective response rate, the duration of response, and the time to death or distant metastasis (all assessed by means of blinded independent central review); and overall survival at 24 months, the safety and</p>

	<p>side-effect profile (graded with the use of the CTCAE, version 4.03), health-related quality of life, pharmacokinetic characteristics, and immunogenicity. Efficacy was assessed every 8 weeks for the first 12 months and every 12 weeks thereafter.</p>
Method of analysis	<p>As of February 13, 2017 (the data cutoff point for this interim analysis), 371 patients had disease progression (214 in the durvalumab group and 157 in the placebo group). At this interim analysis, the hazard ratio for disease progression or death was estimated with the use of the Kaplan–Meier method. Between-group comparisons were performed with the use of the log-rank test, stratified according to age, sex, and smoking history.</p> <p>Sensitivity analyses included assessment of evaluation bias, evaluation-time bias, and attrition bias in the determination of disease progression and adjustment for various covariates in the estimation of the hazard ratio for disease progression or death. An analysis of overall survival was not planned at the time of this interim analysis of progression-free survival.</p>
Subgroup analyses	<p>A progression-free survival benefit with durvalumab was consistently observed across all prespecified subgroups, as defined according to patient demographic characteristics, baseline clinicopathologic features, and response to previous treatment (figures below; baseline characteristics and subgroups for PFS per subgroup).</p>

Baseline characteristics. ITT. PACIFIC

Patient characteristics	Durvalumab (N = 476)	Placebo (N = 237)	Total (N = 713)
Male sex, n (%)	334 (70.2)	166 (70.0)	500 (70.1)
Median age, years (range)	64.0 (31-84)	64.0 (23-90)	64.0 (23-90)
Race, n (%)			
White	337 (70.8)	157 (66.2)	494 (69.3)
Black/African American	12 (2.5)	2 (0.8)	14 (2.0)
Asian	120 (25.2)	72 (30.4)	192 (26.9)
Other/unknown	7 (1.5)	6 (2.5)	13 (1.8)
Weight			
Median, range (kg)	69.0 (34-175)	69.0 (38-128)	69.0 (34-175)
Smoking history, n (%)			
Non-smoker	43 (9.0)	21 (8.9)	64 (9.0)
Smoker ^a	433 (91.0)	216 (91.1)	649 (91.0)
Ex-smoker	354 (74.4)	178 (75.1)	532 (74.6)
Current smoker	79 (16.6)	38 (16.0)	117 (16.4)
Disease characteristics, n (%)			
Stage IIIA	252 (52.9)	125 (52.7)	377 (52.8)
Stage IIIB	212 (44.5)	107 (45.1)	319 (44.7)
Other/unknown	12 (2.4)	5 (2.0)	17 (2.3)
Histology, n (%)			
Squamous	224 (47.1)	102 (43.0)	326 (45.7)
Non-squamous	252 (52.9)	135 (57.0)	387 (54.2)
WHO PS, n (%)			
0	234 (49.2)	114 (48.1)	348 (48.8)
1	240 (50.4)	122 (51.5)	362 (50.8)
Unknown	2 (0.4)	1 (0.4)	3 (0.4)
Number of prior chemotherapy regimens, n (%)			
1	444 (93.3)	224 (94.5)	668 (93.7)
2	32 (6.7)	13 (5.5)	45 (6.3)

Patient characteristics	Durvalumab (N = 476)	Placebo (N = 237)	Total (N = 713)
Best response to prior therapy, n (%)			
CR	9 (1.9)	7 (3.0)	16 (2.2)
PR	232 (48.7)	111 (46.8)	343 (48.1)
StD	222 (46.6)	114 (48.1)	336 (47.1)
PD	2 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.3)
Other	11 (2.3)	5 (2.1)	16 (2.2)
Molecular phenotype, n (%)			
PD-L1 status ^b			
PD-L1 ≥ 25%	115 (24.2)	44 (18.6)	159 (22.3)
PD-L1 < 25%	187 (39.3)	105 (44.3)	292 (41.0)
Unknown ^c	174 (36.6)	88 (37.1)	262 (36.7)
EGFR			
EGFR positive	29 (6.1)	14 (5.9)	43 (6.0)
EGFR negative	315 (66.2)	165 (69.6)	480 (67.3)
Unknown ^c	132 (27.7)	58 (24.5)	190 (26.6)

Subgroup Analysis of Prognostic Factors for Progression-free Survival in the Intention-to-Treat Population.

Subgroup		IMFINZI	Placebo	Favors IMFINZI		Favors placebo	Unstratified HR* (95% CI)
		No. of patients		0.25	0.5	1	
Sex	All patients	476	237				0.55 (0.45-0.68)
	Male	334	166				0.56 (0.44-0.71)
	Female	142	71				0.54 (0.37-0.79)
Age at randomization	<65 years	261	130				0.43 (0.32-0.57)
	≥65 years	215	107				0.74 (0.54-1.01)
Smoking status	Smoker	433	216				0.59 (0.47-0.73)
	Non-smoker	43	21				0.29 (0.15-0.57)
Disease stage	Stage IIIA	252	125				0.53 (0.40-0.71)
	Stage IIIB	212	107				0.59 (0.44-0.80)
Tumour histologic type	Squamous	224	102				0.68 (0.50-0.92)
	Non-squamous	252	135				0.45 (0.33-0.59)
Best response	CR	9	7				-
	PR	232	111				0.55 (0.41-0.75)
	SD	222	114				0.55 (0.41-0.74)
PD-L1 status	≥25%	115	44				0.41 (0.26-0.65)
	<25%	187	105				0.59 (0.43-0.82)
	Unknown	174	88				0.59 (0.42-0.83)
EGFR mutation status	Mutant	29	14				0.76 (0.35-1.64)
	Wild-type	315	165				0.47 (0.36-0.60)
	Unknown	132	58				0.79 (0.52-1.20)

Progression-free survival was defined according to RECIST, version 1.1, and assessed by means of blinded independent central review. The hazard ratio and 95% confidence interval were not calculated for the complete response because this subgroup had less than 20 events. EGFR denotes epidermal growth factor receptor, and PD-L1 programmed death ligand 1.

Table A2 Results of study

Trial name	A Global Study to Assess the Effects of MEDI4736 Following Concurrent Chemoradiation in Patients With Stage III Unresectable Non-Small Cell Lung Cancer (PACIFIC)
NCT number	NCT02125461
Objective	Here they report the results for the second primary end point of overall survival.
Publications – title, author, journal, year	Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. Antonia S.J., Vilegas, D. NEJM, September 25, 2018 (DOI: 10.1056/NEJMoa1809697)

Study type and design	Interventional, phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-center, international Study
Follow-up time	The follow-up time was 25.2 months (range 0.2 to 43.1).
Population (inclusion and exclusion criteria)	<i>See above</i>
Intervention	<i>See above</i>
Baseline characteristics	<i>See above</i>
Primary and secondary endpoints	<i>See above</i>
Method of analysis	<p>Analyses of the efficacy end points included all the patients who underwent randomization, according to the intention-to-treat principle. For time-to-event end points, such as progression-free survival and overall survival, the effect of durvalumab as compared with placebo was estimated by the hazard ratio (together with its corresponding confidence interval of 100 [1 - α] %, with adjustment for the interim analysis, or with a 95% confidence interval and P value) in the intention-to-treat population. Between-group comparisons were performed by a stratified log-rank test; the stratification factors were those that had been used for randomization (age, sex, and smoking history). The Kaplan–Meier method was used to calculate medians and their associated 95% confidence intervals. Sensitivity analyses for overall survival included the assessment of attrition bias.</p> <p>For all the planned analyses of overall survival in prespecified subgroups, an unstratified Cox regression model was used to calculate hazard ratios and 95% confidence intervals. No adjustment for multiple comparisons was planned for these subgroup analyses. Response rates were estimated with the use of the Clopper–Pearson method and compared with the use of Fisher’s exact test.</p> <p>The type I error was controlled for the primary end points, the overall survival rate at 24 months, and the objective response rate, as described previously, 18 but not for other secondary end points; therefore, P values are not reported.</p>
Subgroup analyses	The overall survival benefit with durvalumab was observed across all the prespecified subgroups, as defined according to the demographic characteristics of the patients, baseline clinicopathologic features, and response to previous treatment

7.1.3 Table A3

Table A3 Results of study PACIFIC

Trial name:		PACIFIC 2017 and 2018.								
NCT number:		NCT02125461								
Outcome	Study arm	N	Result (CI)	Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			Description of methods used for estimation
				Difference	95% CI	P value	Hazard/Odds/ Risk ratio	95% CI	P value	
OS <i>ITT</i>	Durvalumab	476	NR(34.7-NR)							DCO March 22, 2018, Between-group comparisons were performed by a stratified log-rank test; the stratification factors were those that had been used for randomization (age, sex, and smoking history). The Kaplan–Meier method was used to calculate medians and the associated 95% confidence intervals. Sensitivity analyses for overall survival included the assessment of attrition bias.
	Placebo	237	28.7(22.9 -NR)	NA	NA	NA	HR=0.68	0.53-0.87	0.00251	
OS <i>ITT</i> Survival rate at 12 months %	Durvalumab	476	83.1% 79.4 to 86.2)	7.8%	NA	NA	NA	NA	NA	
	Placebo	237	75.3% (69.2 to 80.4)							
OS PD-L1 TC≥1% Antonio 2018 suppl. Appendix	Durvalumab	212	NR							DCO March 22, 2018, Between-group comparisons were performed by a stratified log-rank test; the stratification factors were those that had been used for randomization (age, sex, and smoking history). The Kaplan–Meier method was used to calculate medians and the associated 95% confidence intervals. Sensitivity analyses for overall survival included the assessment of attrition bias
	Placebo	91	29.1	NA	NA	NA	HR=0.53	0.36-0.77	NA	
OS	Durvalumab	115	NR	NA	NA	NA	HR=0.46	0.27-0.78	NA	DCO March 22, 2018, Between-group comparisons were performed by

PD-L1 TC \geq 25%										a stratified log-rank test; the stratification factors were those that had been used for randomization (age, sex, and smoking history). The Kaplan–Meier method was used to calculate medians and the associated 95% confidence intervals. Sensitivity analyses for overall survival included the assessment of attrition bias
Antonio 2018 suppl. Appendix	Placebo	44	21.1							
PFS ITT DCO Feb. 13, 2017,	Durvalumab	476	16.8(13.0,18.1)	11.2 m	NA	NA	HR=0.52	0.42-0.65	0.001	DCO February 13, 2017, PFS defined according to the Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, version 1.1, and assessed by means of blinded independent central review. The Kaplan–Meier method was used to calculate medians and the associated 95% confidence intervals.
PFS ITT DCO March 2018(updated)	Durvalumab	476	17.2(13.1,23.9)	11.6 m	NA	NA	HR=0.51	0.41-0.63	NA	DCO February 13, 2017, PFS defined according to the Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, version 1.1, and assessed by means of blinded independent central review. The Kaplan–Meier method was used to calculate medians and the associated 95% confidence intervals.
PFS PD-L1 TC \geq 1% Antonio 2018 suppl. Appendix	Durvalumab	212	17.8	12.2 m	NA	NA	HR=0.46	0.33,0.64		DCO February 13, 2017, PFS defined according to the Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, version 1.1, and assessed by means of blinded independent central review
PFS PD-L1 TC \geq 25% Antonio 2018 suppl.appen.	Placebo	44	3.7	14.1	NA	NA	HR=0.41	0.26,0.65	NA	DCO February 13, 2017, PFS defined according to the Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, version 1.1, and assessed by means of blinded independent central review. The Kaplan–Meier method was used to calculate medians and the associated 95% confidence intervals.

Progression free at 12 months % ITT	Durvalumab	476	55.9 (51.0,60.4)	20.6 %	NA	NA	NA	NA	NA	DCO February 13, 2017, PFS defined according to the Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, version 1.1, and assessed by means of blinded independent central review
	Placebo	237	35.3 (29.0,41.7)							
Discontinuations % ITT	Durvalumab	475	15.4	5.6 %	NA	NA	NA	NA	NA	
	Placebo	234	9.8							
AE of CTCAE grade 3 or Higher. % ITT PACIFIC 2018 – Most common AEs with a frequency of at least >5% in the safety population	Durvalumab	475	32.0	4.2%	NA	NA	NA	NA	NA	Antonio 2017. In the 2018 updated the number were 30.5% vs. 26.1 (Absolute 4.4%). These data are Adverse Events of Any Cause Reported in ≥10% of Patients in Either Treatment Group
	Placebo	234	27.8							
EORTC QLQ-C30 Improvement rate % ITT	Durvalumab	476	29.4	3.7%	NA	NA	OR=1.20	(0.84,1.75)		OR calculated using standard methods
	Placebo	237	25.7							

7.1.4 Table A4

Table A4 Results per PICO

NCT number: NCT02125461										
Outcome	Study arm	N	Result (CI)	Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			Description of methods used for estimation
				Difference	95% CI	P value	Hazard/Odds/ Risk ratio	95% CI	P value	
OS <i>ITT</i>	Durvalumab	476	NR(34.7-NR)	NA	NA	NA	HR=0.68	0.53-0.87	0.00251	DCO March 22, 2018
	Placebo	237	28.7(22.9 -NR)							
OS PD-L1 TC≥1% Antonio 2018 suppl. app	Durvalumab	212	NR	NA	NA	NA	HR=0.53	0.36-0.77	NA	DCO March 22, 2018.
	Placebo	91	29.1							
OS PD-L1 TC≥25% Antonio 2018 suppl. app	Durvalumab	115	NR	NA	NA	NA	HR=0.46	0.27-0.78	NA	DCO March 22, 2018.
	Placebo	44	21.1							
OS PD-L1 1 to TC<25%	Durvalumab	97	NR	NA	NA	NA	HR=0.60	0.35-1.03	NA	DCO March 22, 2018. Post-hoc analysis
	Placebo	47	29.1							
Survival rate at 12 months %: PD-L1 TC≥1% (95% CI)	Durvalumab	212	86.5 (81.1, 90.5)	11.8%	NA	NA	RR=0.53	0,32; 0,86	NA	RR calculated by AZ standard method Source: PACIFIC 22 March 2018 DCO
	Placebo	91	74.7 (64.2, 82.6)							

Survival rate%: PD-L1 TC≥25% 12 months, % (95% CI)	Durvalumab	115	86.7 (78.9,91.8)	17.6%	NA	NA	RR =0.59	(0,43; 0,80)	Source: PACIFIC 22 March 2018 DCO. RR is calculated by AstraZeneca using Standard method.	
	Placebo	44	68.1 (51.9,80.1)							
PFS ITT DCO Feb. 13, 2017,	Durvalumab	476	16.8(13.0,18.1)	11.2 m	NA	NA	HR=0.52	0.42-0.65	0.001	DCO February 13, 2017,
	Placebo	237	5.6(4.6-7.8)							
PFS ITT DCO March 2018	Durvalumab	476	17.2(13.1,23.9)	11.6 m	NA	NA	HR=0.51	0.41; 0.63		Updated PFS from Antonio 2018
	Placebo	237	5.6(4.6,7.7)							
PFS PD-L1 TC≥1%	Durvalumab	212	17.8	12.2 m	NA	NA	HR=0.46	0.33, 0.64		DCO February 13, 2017,
	Placebo	91	5.6							
PFS PD-L1 TC≥25%	Durvalumab	115	17.8	14.1	NA	NA	HR=0.41	0.26, 0.65	NA	DCO February 13, 2017,
	Placebo	44	3.7							
PFS PD-L1 1 to TC<25%	Durvalumab	97	NR	NA	NA	NA	HR=0.49	0.30, 0.80	NA	DCO February 13, 2017,
	Placebo	47	9.0							
Progression free at 12 months %: PD-L1 TC≥1% (95% CI)	Durvalumab	212	61.6(54.1,68.0)	25.2 %	NA	NA	RR=0.60	0,48 ;0,76	NA	RR calculated by AstraZeneca using Standard methods
	Placebo	91	36.4(26.2,46.7)							
Progression free at 12 months %: PD-L1 TC≥25% (95% CI)	Durvalumab	115	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	No data at 12 months for this subgroup
	Placebo	44	NA							
Discontinuations	Durvalumab	475	15.4	5.6 %	NA	NA	RR=1.57	1.01,2.44	NA	Antonio 2017. In the 2018

% ITT PACIFIC 2018 – Most common AEs with a frequency of at least >5% in the safety population	Placebo	234	9.8						updated the number were 30.5% vs. 26.1 (Absolute 4.4%). These data are Adverse Events of Any Cause Reported in ≥10% of patients in Either Treatment Group RR calculated by AstraZeneca using standard methods	
	Durvalumab	213	16.9							
Discontinuations										
% PD-L1 TC≥1%	Placebo	90	5.6	11.3%	NA	NA	RR=3.02	1,22 ;7,415	NA	RR calculated by AstraZeneca using standard methods
AE of CTCAE grade 3 or Higher.	Durvalumab	475	32.0							
	Placebo	234	27.8	4.2%	NA	NA	RR=1.15	0.90,1.47	NA	Antonio 2017. In the 2018 updated the number were 30.5% vs. 26.1 (Absolute 4.4% RR= 1.17) RR calculated by AstraZeneca using Standard methods
AE of CTCAE grade 3 or Higher.	Durvalumab	213	31,5							
	Placebo	90	23.3	8.2%	NA	NA	RR=1.35	0,89; 2,07	NA	RR calculated by AstraZeneca using Standard methods
EORTC QLQ-C30 Improvement rate %	Durvalumab	476	29.4							
	Placebo	237	25.7	3.7%	NA	NA	OR=1.20 RR=1.14	0.84; 1.75 0.88; 1.48		OR and RR calculated using Standard methods. RR calculated by AstraZeneca. Baseline points(mean) were 66.8 and 68.03 or improvement versus baseline of 19,6 p vs. 17.5p in absolute value 2.1 p

Til Medicinrådet

Sendt som e-mail til

medicinraadet@medicinraadet.dk

Høringsbrev vedr. Imfinzi (durvalumab) til behandling af patienter med stadie III NSCLC og PD-L1 ekspression $\geq 1\%$

Tak for den endelige merværdi-fastsættelse af ovenstående.

AstraZenecas indgangsvinkel til denne ansøgning var baseret den potentielt kurative effekt af kemostråleterapi efterfulgt af durvalumab hos patienter med ikke-operabel stadie III NSCLC, der opfylder EMA indikationen (PD-L1-ekspression $\geq 1\%$).

PACIFIC-studiet blev udtænkt i 2012/2013, hvor der var begrænset forståelse for den prædiktive værdi af PD-L1-ekspression i NSCLC (især i stadie III) og derfor blev der ikke stratificeret for PD-L1-ekspression i studiet. Indsendelse af tumorvæv fra den diagnostiske biopsi til undersøgelse for PD-L1 ekspression var ikke obligatorisk og denne blev derfor ikke bestemt for ca. 37 % af patienterne (en gruppe som i øvrigt viste HR for OS/PFS på 0.62/0.59 og øvre CI som er under 1.0).

Vi anderkender, at EMA har valgt at basere indikationen på post hoc-analyser af subgrupper med forskellig PD-L1 ekspression (over/under 1%, 303 patienter ud af 713 i ITT populationen), men vi må samtidig understrege at PACIFIC-studiet ikke er statistisk designet til at besvare spørgsmål om subgrupper baseret på PD-L1 ekspression på en videnskabelig forsvarlig måde. Det er alement videnskabeligt anerkendt, at post-hoc subgruppeanalyser er behæftede med stor usikkerhed og meget vel kan være tilfældige (som også anført af en gruppe Europæiske lunge cancer eksperter i en nylig publikation, Peters et al). Resultaterne af disse bør derfor kun betragtes som hypotesegenererende. Det var derfor ganske overraskende, at Fagudvalget/Medicinrådet udbad sig yderligere subgruppeanalyser baseret på PD-L1 ekspression og senere opdele merværdien herefter.

I protokollen har Fagudvalget/Medicinrådet valgt at opstille to primære kliniske spørgsmål baseret på introduktionen af en ny PD-L1 tærskelværdi på 50 % (som senere blev ændret til 25 %). Der er i protokollen ikke i detaljer redegjort for baggrunden for denne opdeling. Med dette tiltag fortyndes det statistiske grundlag til at omfatte data fra henholdsvis 144 (durvalumab: n=97, placebo: n=47) og 159 patienter (durvalumab: n=115, placebo: n=44), i modsætning til data fra de 303 patienter som EMA har baseret sin indikation på.

Det er en glidebane, hvis randomiserede fase III studier nedbrydes til små subgruppeanalyser, som ikke er en del af studiets statistiske design, og som er behæftede med store usikkerheder samt hvis vigtige konklusioner og afgørelser baseres herpå. Dette er formentlig én af årsagerne til at sundhedsmyndighederne andre steder i verden ikke har brugt denne tilgang. Vi noterer os, at det flere gange anføres i Medicinrådets/Fagudvalgets merværdifastsættelse, at konklusionerne er behæftede med usikkerhed, bl.a. grundet det relativt lave antal patienter i subgrupperne i de 2 opstillede kliniske spørgsmål.

I bilag 1 redegøres der for fastsættelse af merværdien for populationen i henhold til EMAs indikation (PD-L1 ekspresion ≥ 1 %). Disse data er som tidligere nævnt baserede på et større patientantal og flere PFS/OS events. De er derfor behæftede med mindre statistisk usikkerhed end den 2-delte analyse af data og merværdi. I bilag 1 vurderes både OS og PFS til en stor merværdi. Da sammenligningen i PACIFIC er i forhold til placebo trækker bivirkningsprofilen for den aktive behandling ned, men samlet set er konklusionen at durvalumab giver en vigtig merværdi for populationen i henhold til EMA-indikationen.

På baggrund af de ovenfor nævnte statistiske forhold og usikkerheder håber vi, at Medicinrådet vil basere sin endelige vurdering på merværdifastsættelsen som anført i bilag 1 og dermed på det samme datagrundlag som EMA har valgt at anvende til sin indikationsfastsættelse.

Med venlig hilsen

AstraZeneca – Nordic-Baltic

Steffen Filskov Sørensen
Senior Medical Advisor, MD, PhD
steffen.filskov@astrazeneca.com
+45 29937980

Michael Kristensen
Medical Advisor, PhD
michael.kristensen@astrazeneca.com
+45 31153071



Søren Clausen
Market Access Director
soren.clausen@astrazeneca.com
+45 23615584

Medicinrådets protokol for vurdering af klinisk merværdi for durvalumab til behandling af ikke-småcellet lungekræft i stadie III

Handelsnavn	Imfinzi
Generisk navn	Durvalumab
Firma	AstraZeneca
ATC-kode	L01XC28
Virkningsmekanisme	Monoklonalt antistof mod Programmed Death Ligand-1 (PD-L1)
Administration/dosis	Intravenøs infusion 10 mg/kg hver anden uge
Forventet EMA-indikation	“Imfinzi is indicated as monotherapy for the treatment of locally advanced, unresectable non-small cell lung cancer (NSCLC) in adults whose tumours express PD-L1 on $\geq 1\%$ of tumour cells and whose disease has not progressed following platinum-based chemoradiation therapy”
Godkendelsesdato	13.11.2018
Offentliggørelsesdato	13.11.2018
Dokumentnummer	29781
Versionsnummer	1.0

Indhold

1	Formål.....	4
2	Baggrund	4
2.1	Nuværende behandling	4
2.2	Durvalumab	5
3	Kliniske spørgsmål	5
3.1	Klinisk spørgsmål 1	5
3.2	Klinisk spørgsmål 2.....	6
3.3	Valg af effektmål	6
	Kritiske effektmål	7
	Vigtige effektmål	7
	Mindre vigtige effektmål	8
4	Litteratursøgning	8
5	Databehandling/analyse.....	10
6	Andre overvejelser.....	11
7	Referencer.....	12
8	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	13

Forkortelser

ARR:	Absolut risikoreduktion
DOLG:	Dansk Onkologisk Lunge Gruppe
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EORTC	
QLQ-C30:	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-life Questionnaire-Core 30</i>
EORTC	
QLQ-L13:	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-life Questionnaire-Lung Cancer 13</i>
EPAR:	<i>European public assessment report</i>
GRADE:	System til vurdering af evidens (<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation System</i>)
HR:	<i>Hazard Ratio</i>
ITT:	<i>Intention to treat</i>
NSCLC:	Ikke små-cellet lungekræft (<i>Non small-cell lung cancer</i>)
OR:	<i>Odds Ratio</i>
OS:	Overlevelse (<i>overall survival</i>)
PD-1:	<i>Programmed Death-1</i>
PD-L1:	<i>Programmed Death-Ligand 1</i>
PFS:	Progressionsfri overlevelse (<i>progression-free survival</i>)
RADS:	Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin
RFA:	Radiofrekvensablation
RR:	Relativ risiko
SAE:	Alvorlig uønsket hændelse (<i>Serious Adverse Event</i>)
SMD:	<i>Standardized Mean Difference</i>
TNM:	<i>Tumor, Node, Metastasis</i>

1 Formål

Protokollen har til formål at definere de kliniske spørgsmål, der ønskes belyst i vurderingen af durvalumab som mulig standardbehandling i første linje af patienter med lokalt fremskreden ikke-småcellet lungekræft (NSCLC) i stadie III. I protokollen angives en definition af populationer, komparator og effektmål, der skal præsenteres i den endelige ansøgning, samt de metoder der ønskes anvendt til den komparative analyse. Arbejdet med protokollen er igangsat på baggrund af den foreløbige ansøgning vedrørende durvalumab modtaget 28.08.18.

Protokollen danner grundlaget for den endelige ansøgning for vurderingen af den kliniske merværdi af durvalumab sammenlignet med dansk standardbehandling. Alle effektmål, der er opgivet i denne protokol, skal besvares med en sammenlignende analyse mellem durvalumab og den valgte komparator af både absolutte og relative værdier for de udspecificerede populationer i de angivne måleenheder (se tabel 1). Litteratursøgning og databehandling udføres som beskrevet i protokollen.

2 Baggrund

Omtrent 4.600 danskere diagnosticeres årligt med lungekræft, og dermed er lungekræft en af de hyppigst forekommende kræftsygdomme i Danmark [1,2]. Af de diagnosticerede har ca. 85-90 % NSCLC [3]. I slutningen af 2015 levede knap 10.450 personer med lungekræft, mens cirka 3.700 personer årligt dør af lungekræft [2].

Lungekræft inddeles i fire stadier (I-IV) afhængigt af udbredelsesgrad jævnfør Tumor, Node, Metastasis (TNM)-klassifikation for lungekræft. Stadie III betyder, at tumor enten har en vis størrelse, indvækst i nærliggende strukturer eller spredning til regionale lymfeknuder. Stadie III er opdelt i IIIA og IIIB afhængigt af sygdommens omfang, hvor IIIB er mest fremskreden. Metastatisk lungekræft betegnes som stadie IV. 1. januar 2018 indførte IASCL TNM version 8, men de nedenstående epidemiologiske data er relateret til version 7 [4].

I år 2016 var der registreret 475 danskere med lungekræft i stadie IIIA og 376 i stadie IIIB [5]. I år 2015 var 1 års overlevelsesraten for patienter med lungekræft stadie IIIA 63,9 % og for stadie IIIB 48,3 %, I år 2011 var den observerede 5-års overlevelse 14,9 % ved stadie IIIA og 7,5 % ved stadie IIIB [5].

Patienter, der vurderes potentielt kurable, skal udredes grundigt for at udelukke metastatisk sygdom. Hvis der er fjernmetastaser, betragtes lungekræft grundlæggende som uhelbredelig, og patienterne vil blive behandlet med sigte på at forlænge overlevelse med så høj livskvalitet som muligt [6]. Stadieinddeling for danske patienter, der vurderes at være kandidater til kurativ intenderet kemoradioterapi, indebærer som minimum bronkoskopi, EBUS (endoskopisk undersøgelse af bronkietræet), PET-CT scanning og MR-scanning af hjernen. Yderligere diagnostiske undersøgelser kan komme på tale [7].

2.1 Nuværende behandling

Ifølge Dansk Onkologisk Lunge Gruppens (DOLG) referenceprogram bliver ikke-operable danske patienter i stadie IIB, IIIA og IIIB behandlet med samtidig kemo-radioterapi eller med radioterapi alene, hvis almentilstanden ikke tillader kemoterapi [8]. Behandlingen har helbredende sigte.

Der gives 1(-2) induktionsbehandlinger med platinbaseret kemoterapi. I Danmark giver man cisplatin eller carboplatin med vinorelbin oralt. Herefter gives kemo-radioterapi med stråledoser på 66 Gy/33 F og cisplatin eller carboplatin ved strålestart og igen 3 uger inde i strålebehandlingen. Patienterne får strålebehandling 5

gange om ugen i 6½ uger og modtager oral vinorelbin undervejs i strålebehandlingen. Hvis patienten ikke tåler kemoterapi, modtager patienten stråledoser på 66 Gy/30-33 F.

Efter endt kurativ intenderet (kemo)radioterapi overgår patienterne til kontrolforløb, hvor der ikke gives kemoterapi, immunterapi eller andre adjuverende behandlinger [9].

Den lave 5 års overlevelse beskrevet i baggrundsafsnittet afspejler, at mange patienter ikke bliver kureret eller at de får recidiv af deres sygdom. Får patienten progression eller recidiv vurderes det, om et nyt forløb med helbredende sigte er muligt (operation, strålebehandling, radiofrekvensablation (RFA) eller lignende). Hvis helbredelse ikke er mulig, vil patienten blive behandlet efter retningslinjerne for metastatisk sygdom. Patienter med PD-L1-ekspression >50% kan jf. EMAs godkendte indikationer behandles med immunterapi i første linje, mens patienter med lavere ekspressionsniveauer kan behandles med immunterapi i anden linje. [6].

2.2 Durvalumab

Durvalumab er et monoklonalt, humaniseret antistof rettet mod Programmed Death Ligand-1 (PD-L1) receptoren – også kaldet immunterapi. PD-L1 er et protein, som findes i varierende grad på overfladen af tumorceller. Det interagerer med Programmed Death-1 (PD-1), som findes på overfladen af immunsystemets T-celler. Interaktionen mellem de to molekyler medfører en hæmning af immunsystemets angreb på tumorceller. Denne interaktion og dermed hæmning af immunsystemet kan ophæves ved behandling med antistoffer mod PD-1 eller PD-L1. PD-L1 ekspression på tumorcellerne benyttes til selektion af patienter, som er kandidater til denne form for immunterapi.

Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) har godkendt durvalumab som adjuverende behandling efter platinbaseret kemoradioterapi til patienter med PD-L1 \geq 1%, såfremt der ikke er konstateret progression efter endt behandling. Målet med behandlingen er at forlænge levetiden og den sygdomsfri periode. Durvalumab er det første lægemiddel godkendt til denne indikation.

Durvalumab gives som en intravenøs infusion af 10 mg/kg hver anden uge indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet, i maksimalt 12 måneder.

3 Kliniske spørgsmål

Det kliniske spørgsmål skal indeholde specifikation af patientgruppen, interventionen, alternativet/-erne til interventionen og effektmål.

Fagudvalget har valgt at underopdele populationen i to, afhængigt af om PD-L1-ekspression er over eller under 50 %. Det skyldes, at eventuel efterfølgende behandling for metastatisk sygdom er meget forskellig, alt efter patientens PD-L1-ekspression (se afsnit 2.1 Nuværende behandling). Fagudvalget finder denne opdeling af afgørende betydning for vurderingen af durvalumab. Vurderingen omfatter ikke patienter med PD-L1 ekspression < 1%, da EMA ikke har godkendt durvalumab til disse patienter.

3.1 Klinisk spørgsmål 1

Hvad er den kliniske merværdi af durvalumab sammenlignet med placebo til patienter med NSCLC i stadie III med PD-L1 ekspression over 50 %, der har modtaget kurativ intenderet kemoradioterapi?

Population

Voksne patienter med NSCLC stadie III og PD-L1 ekspression $\geq 50\%$, som ikke har haft progression under intenderet kurativ platinbaseret kemoradioterapi.

Intervention

Durvalumab

Komparator

Placebo

Effektmål

Se tabel 1.

3.2 Klinisk spørgsmål 2

Hvad er den kliniske merværdi af durvalumab sammenlignet med placebo til patienter med NSCLC i stadie III med PD-L1 ekspression $\geq 1\%$ og $< 50\%$, der har modtaget kurativ intenderet kemoradioterapi?

Population

Voksne patienter med NSCLC (stadie III), PD-L1 ekspression $\geq 1\%$ og $< 50\%$, som ikke har haft progression under kurativ intenderet platinbaseret kemoradioterapi.

Intervention

Durvalumab

Komparator

Placebo

Effektmål

Se tabel 1.

3.3 Valg af effektmål

Tabel 1 summerer de valgte effektmål, deres vigtighed, mindste klinisk relevante forskel og kategori. For alle effektmål ønskes både absolutte og relative værdier, jævnfør ansøgningskemaet. For de relative værdier vurderes den klinisk relevans (merværdi), jævnfør væsentlighedskriterierne beskrevet i Medicinrådets metodehåndbog for vurdering af nye lægemidler. De relative effektestimater kan angives i relativ risiko (RR), odds ratio (OR) eller hazard ratio (HR). Det skal begrundes i ansøgningen, hvis der afviges fra de ønskede effektmål.

Tabel 1. Oversigt over valgte effektmål. For hvert effektmål er angivet deres vigtighed, mindste klinisk relevante forskel samt indplacering i de fire kategorier (overlevelse, alvorlige symptomer og bivirkninger, livskvalitet og ikkealvorlige symptomer og bivirkninger).

Effektmål	Vigtighed	Kategori	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskelle (absolutte værdier)
Overlevelse	Kritisk	Overlevelse	Median forskel og Andel patienter	3 måneder og 5 % absolut risikoreduktion (ARR) efter 12 måneder
Alvorlige uønskede hændelser grad 3-5	Kritisk	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter	5 % ARR
Progressionsfri overlevelse (PFS)	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Median forskel	3 måneder og 5 % absolut risikoreduktion (ARR) efter 12 måneder
Behandlingsophør grundet uønskede hændelser	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter	5 % ARR
Livskvalitet EORTC-QLQ-C30	Vigtig	Helbredsrelateret livskvalitet	Gennemsnitlig ændring over tid i EORTC-QLQ-C30	≥ 10 point

For alle effektmål, både for intervention og komparator, ønskes data med længst mulig opfølgningstid med mindre andet er angivet under de enkelte effektmål.

Kritiske effektmål

Overlevelse

Forbedret samlet overlevelse (OS) med mindst mulig toksicitet er det optimale mål for behandling af NSCLC. OS er derfor et kritisk effektmål. Fagudvalget vurderer, at et lægemiddel, der medfører en median forlængelse af levetiden med mindst 3 måneder, har en positiv klinisk merværdi. Dette er fordi, restlevetiden hos denne patientgruppe er forholdsvis kort trods kurativ intenderet behandling. Ud over at sammenligne median OS, vil fagudvalget sammenligne overlevelseshastighederne efter 1 år. Her vurderer fagudvalget, at durvalumab har en positiv klinisk merværdi, hvis der er en forskel på 5 % i andelen af patienter, der fortsat lever efter 1 år.

Alvorlige uønskede hændelser (bivirkninger af grad 3-5)

Forekomst af alvorlige uønskede hændelser grad 3-5 er et udtryk for alvorlig og eventuel dødelig toksicitet af lægemidlet [10]. Fagudvalget anser grad 3-5 bivirkninger som et kritisk effektmål og vurderer, at lægemidlet har en negativ klinisk merværdi, hvis det medfører alvorlige bivirkninger hos mere end 5 % af patienterne i forhold til placebo. Fagudvalget har sat grænsen forholdsvis lavt, da behandlingen med durvalumab skal forebygge recidiv hos patienter, der ikke har haft progression under strålebehandling og kan være kureret af denne.

Desuden ønsker fagudvalget at vurdere en liste med alle alvorlige uønskede hændelser kvalitativt.

Fagudvalget vil fokusere på de alvorlige bivirkninger, der adskiller sig mellem gruppen behandlet med durvalumab og placebogruppen. Fagudvalget vil herunder vurdere håndterbarhed og reversibilitet af uønskede hændelser.

Vigtige effektmål

Progressionsfri overlevelse

Progressionsfri overlevelse (PFS) anvendes til vurdering af sygdomsprogression og er et relevant og ofte benyttet effektmål i onkologiske studier. Fagudvalget vurderer, at et lægemiddel, der medfører en median forlængelse af PFS med mindst 3 måneder, har en positiv klinisk merværdi. Desuden vil fagudvalget

sammenligne hvor mange patienter der er progressionsfrie efter 1 år. Her vurderer fagudvalget, at durvalumab har en positiv klinisk merværdi, hvis der er en forskel på 5 % i andelen af patienter, der fortsat er progressionsfrie efter 1 år.

Behandlingsophør grundet uønskede hændelser

Fagudvalget finder, at ophør med en potentielt effektiv behandling er vigtigt for patienterne. Derfor sættes behandlingsophør grundet bivirkninger som et vigtigt effektmål. Fagudvalget vurderer, at lægemidlet har en negativ klinisk merværdi, hvis det medfører behandlingsophør på grund af bivirkninger hos mere end 5 % i forhold til placebo. Fagudvalget har vurderet at behandlingsophør grundet uønskede hændelser er vigtigt, mens alvorlige uønskede hændelser er kritisk. Dette skyldes at der er tale om en adjuverende behandling, hvorfor fagudvalget betragter det som værre for patienterne at blive ramt af en alvorlig uønsket hændelse, end at ophøre med behandlingen.

Livskvalitet

Livskvalitet kan for NSCLC patienter måles med flere forskellige instrumenter. De to mest velegnede instrumenter er her nævnt i prioriteret rækkefølge: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30) eller det sygdomsspecifikke EORTC QLQ-Lung Cancer 13 (EORTC QLQ-LC13) [11–13]. Hvis der er data på livskvalitet baseret på flere af disse instrumenter, vil vurderingen blive baseret på det højst prioriterede instrument.

EORTC QLQ-C30 består af fem funktionsskalaer, tre symptomskalaer og en ”global” livskvalitetsskala. Der anvendes en scoringsskala fra 0-100. En høj score på de fem funktionsskalaer repræsenterer et højt/positivt funktionsniveau. En høj score for global helbredsstatus repræsenterer høj livskvalitet, mens en høj score på de tre symptomskalaer repræsenterer høj forekomst af symptomer/problemer [12]. Den mindste klinisk relevante forskel baserer sig på en lille ændring defineret som 5-10 point på den globale skala. En moderat ændring er 10-20 point, og en stor ændring er > 20 point [14]. Fagudvalget vurderer, at durvalumab har en positiv klinisk merværdi, hvis patienterne i durvalumabarmen gennemsnitligt har en ændring som er 10 point større på den globale skala, end patienterne i placeboarmen.

Mindre vigtige effektmål

Ansøger har foreslået følgende effektmål, der af fagudvalget er vurderet som mindre vigtige. Fagudvalget vurderer, at disse effektmål alle beskriver effekter, der er tilstrækkeligt dækket af de valgte kritiske og vigtige effektmål: *Time to death or distant metastasis, Tumor shrinkage, Duration of response, Time to first subsequent therapy or death.*

Objektiv response rate (ORR) betragtes ikke som vigtig i denne vurdering. Da durvalumab gives umiddelbart efter kemoradioterapi, vurderer fagudvalget ikke at man kan skelne om et eventuelt respons er fra strålebehandling eller den adjuverende behandling med durvalumab.

4 Litteratursøgning

Databaser for søgningen

Relevant litteratur søges i databaserne MEDLINE (via PubMed eller Ovid) og CENTRAL (via Cochrane Library).

Derudover skal EMAs European public assessment reports (EPAR) konsulteres for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er).

Søgetermer

Søgningen skal inkludere det generiske navn og handelsnavnet for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator, som kombineres med termer for indikationen.

Søgningen skal som minimum indeholde termer, som er beskrivende for de områder, der angivet i tabellen herunder. Både indekseret (f.eks. Medical Subject Headings, MeSH) og fritekstsøgning skal anvendes.

Lægemiddel		Indikation
[Infinzi, durvalumab] <i>Termer for det generiske navn, handelsnavn og alternative stavemåder og eventuelle MeSH/Supplementary Concepts kombineres med OR. AND kan bruges, hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive lægemidlet korrekt, fx ved coformuleringer.</i>	<i>Blokkene til venstre og højre kombineres med AND</i>	[non-small cell lung cancer] <i>Termer for indikationen, alternative stavemåder og eventuelle MeSH kombineres med OR. AND kan bruges, hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive indikationen korrekt.</i>

Da komparator er placebo, ønskes ikke en aktiv søgning på komparator.

De anvendte søgetermer, og hvordan de er blevet kombineret, dokumenteres separat for hver af de to databaser.

Kriterier for udvælgelse af litteratur

Der ekskluderes først på titel- og abstractniveau, dernæst ved gennemlæsning af fuldtekstartikler. Artikler, der ekskluderes ved fuldtekstlæsning, skal fremgå med forfatter, årstal og titel i en eksklusionsliste, hvor eksklusionen begrundes kort. Den samlede udvælgelsesproces skal afrapporteres ved brug af et PRISMA-flowdiagram (<http://prisma-statement.org/PRISMAStatement/FlowDiagram.aspx>).

Ved usikkerheder om, hvorvidt en artikel på titel- og abstractniveau lever op til inklusions- og eksklusionskriterierne, skal der anvendes et forsigtighedsprincip til fordel for artiklen, hvorved fuldtekstartiklen vurderes.

Inklusions- og eksklusionskriterier: Da det fremgår af ansøgers foreløbige ansøgning, at der findes et randomiseret kontrolleret studie, ekskluderes andre studiedesigns. Desuden ekskluderes studier med andre populationer, og studier som ikke rapporterer mindst et af de kritiske eller vigtige effektmål.

Vurderingen af klinisk merværdi baseres i udgangspunktet på data fra publicerede fuldtekstartikler og data fra EMAs EPAR – Public assessment report. Data skal derudover stemme overens med protokollens beskrivelser. I særlige tilfælde kan upublicerede data indgå, og vil blive vurderet kritisk af fagudvalget.

5 Databehandling/analyse

De inkluderede studier og baselinekarakteristikken af studiepopulationerne beskrives i Medicinrådets ansøgningsskema. Det skal angives, hvilke studier der benyttes til at besvare hvilke kliniske spørgsmål.

Al relevant data skal som udgangspunkt ekstraheres ved brug af Medicinrådets ansøgningsskema. Der skal udføres en komparativ analyse for hvert enkelt effektmål på baggrund af relevant data fra inkluderede studier. For hvert effektmål og studie angives analysepopulation (f.eks. intention-to-treat (ITT), per-protocol) samt metode. Resultater for ITT-populationen skal angives, hvis muligt, hvis komparative analyser ikke i udgangspunktet er baseret på denne population. Alle ekstraherede data skal krydstjekkes med de resultater, der beskrives i EPAR'en. Findes uoverensstemmelser, gives en mulig grund herfor.

Hvis ekstraherede data afviger fra de forhåndsdefinerede PICO-beskrivelser, specielt i forhold til præspecificeret population og effektmål, begrundes dette.

Hvis data for et effektmål ikke er tilgængelig for alle deltagere i et studie, vil der ikke blive gjort forsøg på at erstatte manglende data med en meningsfuld værdi. Det vil sige, at alle analyser udelukkende baseres på tilgængelige data på individniveau.

For effektmål (ORR, SAE, behandlingsstop pga. bivirkninger og ikkealvorlige bivirkninger), hvor det er naturligt at beregne både absolut og relativ forskel, vil den relative forskel være basis for statistiske analyser. Den absolutte forskel vil derefter blive beregnet, baseret på den estimerede relative forskel for et antaget niveau på hændelsesraten i komparatorgruppen. Det antagne niveau vil afspejle det forventede niveau i Danmark ved behandling med komparator (hvis relativ risiko (RR) = 0,5 og antaget andel med hændelse i komparatorgruppen er 30 %, da er den absolutte risiko reduktion (ARR) = $30 - 30 \times 0,5 = 15$ %-point).

Hvis der er mere end et sammenlignende studie, foretages en metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt. Hvis der ikke foreligger sammenlignende studier, kan data eventuelt syntetiseres indirekte (evt. i form af formelle netværksmetaanalyser eller ved brug af Buchers metode), hvis intervention og komparator er sammenlignet med samme alternative komparator i separate studier. Medicinrådet forbeholder sig retten til at foretage sensitivitets- og subgruppeanalyser på baggrund af studiernes validitet og relevans.

For effektmål, hvor forskellige måleinstrumenter er brugt på tværs af de inkluderede studier, vil eventuelle metaanalyser blive baseret på standardized mean difference (SMD). Den estimerede SMD vil blive omregnet til den foretrukne skala for effektmålet. Til dette formål anvendes medianen af de observerede standardafvigelser i de inkluderede studier.

Hvis det ikke er en mulighed at udarbejde metaanalyser (herunder netværksmetaanalyser), syntetiseres data narrativt. Studie- og patientkarakteristika samt resultater fra de inkluderede studier beskrives narrativt og i tabelform med angivelse af resultater pr. effektmål for både intervention og komparator(er). Forskelle i patientkarakteristika og studiekontekst (f.eks. geografi og årstal) mellem studier skal beskrives og vurderes for at afgøre, hvorvidt resultaterne er sammenlignelige.

Valget af syntesemetode (metaanalyse eller narrativ beskrivelse) begrundes, og specifikke analysevalg truffet i forhold til metoden skal fremgå tydeligt.

6 Andre overvejelser

På baggrund af den foreløbige ansøgning og det kliniske studie, der ligger til grund for den, har fagudvalget en række spørgsmål, som ansøger bedes forholde sig til i den endelige ansøgning. Fagudvalget ønsker beskrivelser af:

1. stadietinddeling inden opstart af kemoterapi, herunder hvilke metoder der blev anvendt til stadietinddelingen
2. hvilke strålebehandlingsteknikker, der blev benyttet
3. hvordan det er undersøgt, om der var progression ved tidspunkt for randomisering
4. hvorfor der kunne gå op til 42 dage fra randomisering til behandling og hvor mange patienter, der blev scannet for progression i dette tidsrum
5. hyppigheden af scanninger i begge studiearme
6. hvor mange patienter, der kun fik enkeltstof behandling med cisplatin
7. hvorfor PFS i kontrolarmen var markant lavere end i tidligere studier, som beskrevet i [15]

Fagudvalget ønsker derudover, at ansøger sender:

1. separate data for patienter, som fik induktionsbehandling med kemoterapi, da dette er standard i Danmark
2. oplysninger om antal patienter, der efter progression på placebo fik behandling med immunterapi
3. en separat opgørelse på alle patienter, som fik en stråledosis på min 60 Gy eller derover, da fagudvalget anser denne stråledosis som dansk standardbehandling

Fagudvalget finder det afgørende at få belyst disse spørgsmål angående strålebehandling og stadietinddeling for at kunne vurdere den kliniske merværdi af durvalumab til danske patienter. Da det drejer sig om et nyt princip (adjuverende behandling) til en ny patientgruppe (stadie III NSCLC) er en særligt grundig vurdering nødvendig. Denne vurdering kan forventeligt ikke gennemføres på forsvarlig vis uden at inddrage upublicerede data.

7 Referencer

1. Kræftens Bekæmpelse. De hyppigste kræftformer [internet]. 2018. Tilgængelig fra: <https://www.cancer.dk/hjaelp-viden/fakta-om-kræft/kræft-i-tal/de-hyppigste-kræftformer/>
2. NORDCAN - Association of the Nordic Cancer Registries. Kræftstatistik: Nøgletal og figurer. Danmark - Lunge (inkl. luftrør) [internet]. 2017. s. 2. Tilgængelig fra: <http://www-dep.iarc.fr/NORDCAN/DK/StatsFact.asp?cancer=180&country=208>
3. Novello S, Barlesi F, Califano R, Cufer T, Ekman S, Levra MG, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016;27(July):V1–27.
4. American Joint Committee On Cancer. Lung Cancer Staging. *Am Jt Comm Lung Cancer Staging*. 2009;1–2.
5. Dansk Lunge Cancer Gruppe & Dansk Lunge Cancer Register. Årsrapport [internet]. Copenhagen; 2016. Tilgængelig fra: <http://lungecancer.dk/documents/B5F266A7-A049-4947-802C-D384A668720C.pdf>
6. DOLG. Referenceprogram 2017, kapitel 4. NSCLC stadie IV [internet]. Copenhagen; 2017. Tilgængelig fra: <http://www.dolg.dk/dokumenter/referenceprogram/referenceprogram-kap4.pdf>
7. Dansk Lungecancer Gruppe(DLKG). Lungecancer - Vison, Diagnose og Stadie [internet]. 2018. Tilgængelig fra: <file:///C:/Users/JSK/Desktop/CB1EF9C7-8DE3-4F1F-88D8-7CDA8D9CEB27.pdf>
8. DOLG. Referenceprogram 2017, kapitel 3. Intenderet kurativ radioterapi og kemoradioterapi ved NSCLC [internet]. 2017. Tilgængelig fra: <http://www.dolg.dk/dokumenter/referenceprogram/referenceprogram-kap3.pdf>
9. AstraZeneca. Imfinzi (durvalumab). 2018;(September):1–19.
10. Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTCAE). National Cancer Institute Cancer Therapy Evaluation Program; 2010 jun.
11. European Organisation for Research and Treatment of Cancer. EORTC QLQ-LC13 scoring manual [internet]. [citeret 10. november 2017]. s. 4–5. Tilgængelig fra: http://www.eortc.be/qol/files/ScoringInstructions/LC13_summary.pdf
12. 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* [internet]. 1993 [citeret 29. marts 2017];85(5):365–76. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8433390>
13. Polanski J, Jankowska-Polanska B, Rosinczuk J, Chabowski M, Szymanska-Chabowska A. Quality of life of patients with lung cancer. *Onco Targets Ther* [internet]. 2016;9:1023–8. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27013895%5Cnhttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4778772%5Cnhttps://www.dovepress.com/getfile.php?fileID=29184%5Cnhttp://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed13&NEWS=N&AN=20160192>
14. 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 [citeret 17. januar 2018];16(1):139–44. Tilgængelig fra: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.1998.16.1.139>
15. Yoon SM, Shaikh T, Hallman M. Therapeutic management options for stage III non-small cell lung cancer. *World J Clin Oncol* [internet]. 2017;8(1):1. Tilgængelig fra: <http://www.wjgnet.com/2218-4333/full/v8/i1/1.htm>

8 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende lungekræft

<i>Formand</i>	<i>Indstillet af</i>
Christa Haugaard Nyhus, formand <i>Overlæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber
<i>Medlemmer</i>	<i>Udpeget af</i>
Oluf Dimitri Røe <i>Overlæge</i>	Region Nordjylland
Stefan Starup Jeppesen <i>Afdelingslæge</i>	Region Syddanmark
Jeanette Haar Ehlers <i>Overlæge</i>	Region Sjælland
Hanne Linnet <i>Ledende overlæge</i>	Region Midtjylland
Lotte Engell-Nørregaard <i>Afdelingslæge</i>	Region Hovedstaden
Henrik Hager <i>Overlæge</i>	Inviteret af formanden
Nille Behrendt <i>Overlæge</i>	Dansk Patologiselskab (DPAS)
Nina Hannover Bjarnason <i>Overlæge, dr.med.</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Michael Green Lauridsen <i>Farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Lisbeth Søbæk Hansen	Danske Patienter

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 medicinraadet@medicinraadet.dk
Sekretariatets arbejdsgruppe: Jane Skov (projekt- og metodeansvarlig) Nicoline Kerzel Duel (projektgruppe) Tenna Bekker (teamleder) Charlotte Wulff Johansen (koordinator)