

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 begrundet 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		
• < 54 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.

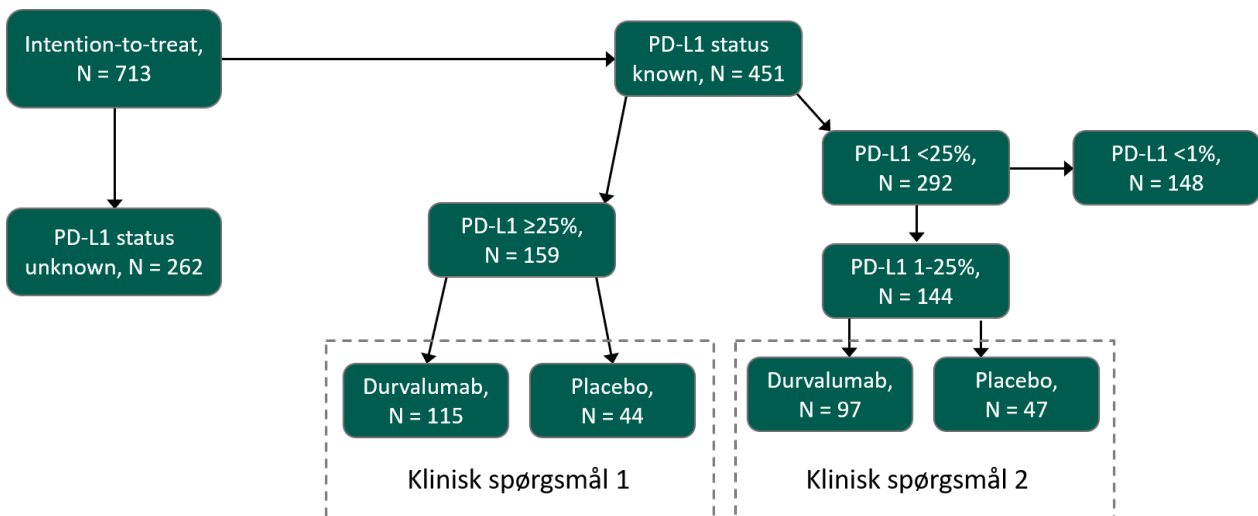
⁵ Patienterne kan have modtaget tidligere kemoterapi i mere end en kontekst.

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 indgår 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 resultat afsnittet, 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 placebo gruppen. 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 placebo gruppen, 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 præspecifiserede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultat afsnittet, 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.

Tablet 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 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).

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 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).

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 placebogrupperne 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 placebogrupperne. 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 resultat afsnittet, 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 resultatets afsnittet, 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 præspecifiserede 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 præspecifiserede 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 ≥ 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