

Forenklet metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten

ID2020_006

Atezolizumab (Tecentriq) til
førstelinjebehandling av metastatisk
ikke-småcellet lungekreft (NSCLC)
med tumor som uttrykker* PD-L1

**PD-L1-ekspresjon i ≥ 50 % tumorceller (TC) eller i ≥ 10 % tumorinfiltrerende immunceller (IC), uten EGFR-mutasjon eller ALK-translokasjon.*

Vurdering av innsendt dokumentasjon

01-06-2021

Statens legemiddelverk

FORORD

Implementering av Nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten skal bidra til at nye metoder som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte i forhold til effekt og sikkerhet, samt konsekvenser for helsetjenesten og samfunnet før disse tas i rutinebruk. Hovedlinjene i det nye systemet er beskrevet i Nasjonal helse- og omsorgsplan 2011-2015 og Stortingsmelding 10 (2012-2013), God kvalitet – trygge tjenester. De regionale helseforetak, Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, Statens legemiddelverk og Helsedirektoratet samarbeider om oppgavene knyttet til etablering og implementering av det nye systemet. Samlet skal nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten bidra til rasjonell bruk av ressursene i helsetjenestene.

Statens legemiddelverk har fått tildelt ansvar for utarbeidelse av hurtige metodevurderinger av enkeltstående legemidler. En hurtig metodevurdering er en systematisk kunnskapsoppsummering basert på forskning om effekt og sikkerhet samt vurdering av konsekvenser. For legemidler vil det som oftest dreie seg om budsjettkonsekvenser eller ressursallokering. I tillegg vurderes alvorlighetsgrad. Bevisbyrden knyttet til dokumentasjon for effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ligger alltid hos MT-innehaver for aktuelt legemiddel. Legemiddelverket kan, ved behov, gi veiledning til legemiddelfirmaene.

Legemiddelverket vurderer det innsendte datagrunnlaget for alle viktige kliniske utfall, angitt ressursbruk samt gitte forutsetninger for analysen utarbeidet av MT-innehaver, og de presenterte resultater. Legemiddelverket utfører ikke egne helseøkonomiske analyser. Legemiddelverket kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos søkeren eller på egen hånd søke etter oppdatert informasjon og foreta egne beregninger av relativ effekt, kostnader, kostnadseffektivitet, alvorlighetsgrad og budsjettkonsekvenser.

Legemiddelverket vurderer hvert av de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. Herunder vurderes relativ effekt og merkostnad i forhold til relevant komparator. En kostnad-effektbrøk beregnes vanligvis. På basis av blant annet Legemiddelverkets rapport med utredning av de tre prioriteringskriteriene vurderer beslutningstaker (Beslutningsforum) kostnad-effektbrøken opp mot alvorligheten til den aktuelle tilstanden/sykdommen. Legemiddelverket vurderer ikke den nytte risiko balanse som allerede er utredet under markedsføringstillatelse prosedyre. Informasjon om dette kan finnes hos EMA.

Metodevurderingene av legemidler skal understøtte kvalifiserte beslutninger om eventuell innføring, og prioriteringer som gjøres på Helseforetaksnivå. Legemiddelverket har ingen beslutningsmyndighet i dette systemet. På basis av blant annet Legemiddelverkets rapport med utredning av de tre prioriteringskriteriene vurderer beslutningstaker (Beslutningsforum) kostnad-effektbrøken opp mot alvorligheten til den aktuelle tilstanden/sykdommen, og gjør en totalvurdering, der skjønnsmessige vurderinger inngår, særlig knyttet til usikkerhet og budsjettkonsekvenser.

Alle våre vurderinger publiseres og rapportene er tilgjengelig for allmennheten (www.legemiddelverket.no).

OPPSUMMERING

Formål

Forenklet metodevurdering av legemiddelet Tecentriq (atezolizumab). Legemiddelverket har *vurdert* relativ effekt og sikkerhet ved bruk av Tecentriq i henhold til bestilling ID2020_006: Atezolizumab (Tecentriq) for førstelinjebehandling av metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med tumor som uttrykker PD-L1 og godkjent preparatomtale. Tecentriq som monoterapi er indisert som førstelinjebehandling av voksne pasienter med metastatisk ikke-småcellet lungekreft med tumorer som har PD-L1-ekspressjon i $\geq 50\%$ tumorceller (TC) eller i $\geq 10\%$ tumorinfiltrerende immunceller (IC) og som ikke har EGFR-mutasjon eller ALK-translokasjon.

Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Roche.

Bakgrunn

Denne metodevurderingen omhandler Tecentriq til behandling av ikke-småcellet lungekreft hos pasienter som uttrykker høye nivåer av PD-L1. Den generelle kliniske effekten av Tecentriq ved behandling av NSCLC hos pasienter som uttrykker høye nivåer av PD-L1 er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse. Om lag 200 pasienter er aktuelle for behandling med Tecentriq for denne indikasjonen hvert år i Norge.

Behandling av ikke-småcellet lungekreft med høyt uttrykk av PD-L1 i norsk klinisk praksis

Alle pasienter med ikke-småcellet lungekreft testes i dag for PD-L1-uttrykk. Pasienter som har et høyt uttrykk definert som et uttrykk av PD-L1 på over 50 % av tumorcellene, kan få monoterapi med pembrolizumab. I retningslinjene anbefales monoterapi spesielt ved kontraindikasjoner mot kjemoterapi eller bekymring for at pasienten vil utvikle alvorlige bivirkninger av kjemoterapi (1).

Klinikere har gitt innspill på at det i handlingsprogrammet er lagt inn en PD-L1-uttrykksgrense på 75 %. Pasienter med svulster hvor $> 75\%$ av tumorcellene uttrykker PD-L1 vil som oftest være aktuelle for monoterapi med pembrolizumab, mens dersom PD-L1 er uttrykt på 50 – 75 % av tumorcellene vil pasienter i god allmenntilstand og/eller i yngre aldersklasser bli vurdert for kombinasjonsbehandling med pembrolizumab og kjemoterapi som ved PD-L1-uttrykk $< 50\%$.

Effektdokumentasjon

I den kliniske studien IMpower 110 ble atezolizumab sammenlignet med kjemoterapi, og det ble vist at median totaloverlevelse var signifikant økt fra 14,7 måneder i kontrollarmen til 20,2 måneder i atezolizumabarmen. Ved siste datakutt var hasardratio for totaloverlevelse 0,76 (95 % KI 0,54-1,09) og ikke statistisk signifikant. Siden det i norsk klinisk praksis brukes pembrolizumab til disse pasientene, og ikke kjemoterapi, har Roche levert en indirekte sammenligning mellom atezolizumab og pembrolizumab. I Keynote 024 var hasardratio for totaloverlevelse 0,62 (95 % KI 0,48-0,81) ved siste datakutt som er statistisk signifikant. Ved siste datakutt fra Keynote 042 var hasardratio for totaloverlevelse 0,68 (95 % KI 0,57-0,82). Den indirekte sammenlikningen viste ingen statistisk signifikante forskjeller mellom

pembrolizumab og atezolizumab, hverken når det gjelder effekt eller sikkerhet. Det er imidlertid en del utfordringer med den indirekte sammenligningen (for eksempel en forskjell i PFS-definisjon og oppfølgingstid, dårlig tilpasning av parametriske funksjoner) som gjør at det er usikkert om det kan konkluderes at legemidlene er tilstrekkelig like. Innspill fra kliniske eksperter er viktig for å vurdere om funnene i de indirekte sammenlikningene er av klinisk relevans ved bruk i norsk klinisk praksis, og om dette er noe som eventuelt må tas hensyn til ved anbefalinger for denne pasientgruppen.

Alvorlighet og helsetap

Legemiddelverket har utført en forenklet metodevurdering som har som formål å vurdere relativ effekt, sikkerhet og kostnader av det aktuelle legemidlet. Legemiddelverket har derfor ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

I en tidligere metodevurdering for samme bruksområde, ble det anslått et absolutt prognosetap (APT) på ca. 11,5 QALY.

Budsjettvirkning

Legemiddelverket har ikke beregnet budsjettkonsekvenser i denne metodevurderingen.

Legemiddelverkets vurdering

Atezolizumab er en effektiv behandling av NSCLC hos pasienter med høyt uttrykk av PD-L1, men det er usikkert om effekten er likeverdig som for pembrolizumab. Kliniske eksperter påpeker at pembrolizumab ved siste datakutt viser statistisk signifikant økt totaloverlevelse mot kjemoterapi, mens det ved siste datakutt fra IMpower 110 ikke var signifikant økt totaloverlevelse for atezolizumab sammenlignet med kjemoterapi.

For å sammenligne pembrolizumab og atezolizumab har Roche levert en indirekte sammenligning basert på IMpower 110, og pembrolizumab-studiene Keynote-042 og -024. Legemiddelverket har vurdert at pasientpopulasjonene i studiene var tilstrekkelig like til å utføre en indirekte sammenligning, men følgende forskjeller mellom studiene øker likevel usikkerheten knyttet til den indirekte sammenligningen:

- Høy andel av behandlingsbytte (overkryssing) i Keynote-024, sammenlignet med IMpower 110, noe som vil gjøre OS-effektestimatet for pembrolizumab sammenlignet med kjemoterapi dårligere. På den annen side, var andel pasienter som fikk immunterapi i kjemoterapiarmen lavere i Keynote-042 enn i IMpower 110.
- Utprøvervurdert PFS i IMpower 110 og Keynote-024, mens den var vurdert av en blindet komité i Keynote-042. Utprøvervurdert PFS øker faren for bias i favør av intervensjon i studier, men det er uklart hvordan dette påvirker resultatene av ITC-en.

Det er ingen klar retning av skjevhet i ITC-resultatene.

Base case resultatene viste ingen statistisk signifikant forskjell mellom pembrolizumab og atezolizumab når det gjelder PFS, OS, ORR og bivirkninger. Samtidig er det store begrensninger i den innsendte analysen, blant annet mulig bias i vurdering av respons, forskjeller i etterfølgende behandling og dårlig visuell tilpasning av parametriske funksjoner til de empiriske dataene. Legemiddelverket mener også at

forskjeller i testmetoder for PD-L1-uttrykk mellom studiene kan virke inn på resultatene. SP142 anvendt i IMpower 110 er mindre sensitiv enn 22C3 som er brukt i Keynote 024 og 042. Imidlertid bekreftet den etterspurte sensitivitetsanalysen (basert på 22C3-testing i IMpower 110) robustheten til base caseresultatene.

Klinikere Legemiddelverket konsulterte har også bemerket at på grunn av mindre sensitiv PD-L1-test brukt i IMpower110 (SP142) enn i norsk klinisk praksis (SP263) kunne pasienter som var registrert i studien ha et høyere PD-L1-uttrykk enn populasjonen som vil bli klassifisert med høye nivåer av PD-L1 uttrykk i klinisk praksis.

Legemiddelverket mener det er stor usikkerhet knyttet til hvorvidt effekten av atezolizumab og pembrolizumab er tilstrekkelig like til å kunne vurderes som faglig likeverdige. Samtidig har vi heller ikke identifisert statistisk signifikante forskjeller mellom atezolizumab og pembrolizumab.

LIS-anbud

Ytterligere informasjon vil fremkomme i et separat prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS).

INNHALDSFORTEGNELSE

FORORD.....	2
OPPSUMMERING	3
INNHALDSFORTEGNELSE	6
LOGG	8
ORDLISTE	10
1 BAKGRUNN.....	11
1.1 PROBLEMSTILLING	11
1.2 IKKE-SMÅCELLET LUNGEKREFT	11
1.2.1 <i>Pasientgrunnlag</i>	12
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP.....	12
1.4 BEHANDLING AV LUNGEKREFT HOS PASIENTER MED HØYT PD-L1-UTTRYKK I TIDLIGERE UBEHANDLEDE PASIENTER.....	13
1.4.1 <i>Behandling med atezolizumab</i>	13
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis</i>	14
1.4.3 <i>Plassering av atezolizumab i behandlingstilbudet</i>	14
1.4.4 <i>Komparator</i>	14
1.4.5 <i>Behandling med pembrolizumab (8)</i>	14
2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT	16
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDTE STUDIER	16
2.2 SAMMENLIGNING AV STUDIENE SOM INNGÅR I ANALYSEN.....	17
2.2.1 <i>Sammenligning av pasientkarakteristika</i>	18
2.2.2 <i>Testing</i>	19
2.2.3 <i>Etterfølgende behandling</i>	20
2.2.4 <i>Resultat fra de enkelte studiene (PD-L1 ≥ 50%)</i>	21
2.3 LEGEMIDDELVERKETS VURDERING AV INNSENDT DOKUMENTASJON	24
2.3.1 <i>Studiedesign</i>	24
2.3.2 <i>Oppfølgingstid</i>	25
2.3.3 <i>Testing</i>	25
2.3.4 <i>Etterfølgende behandling</i>	26

2.3.5	Totalvurdering	26
3	INDIREKTE SAMMENLIGNING.....	27
3.1	METODOLOGI	27
3.2	MODELLSAMMENLIGNING – OVERLEVELSESKURVER	28
3.3	BASE CASE RESULTATER AV DEN INDIREKTE SAMMENLIGNINGEN	29
3.3.1	Totaloverlevelse.....	29
3.3.2	Progresjonsfri overlevelse.....	31
3.3.3	Objektiv responsrate.....	32
3.3.4	Bivirkninger.....	32
3.4	SENSITIVITETSANALYSE FOR DEN INDIREKTE SAMMENLIGNINGEN.....	34
3.4.1	Totaloverlevelse.....	34
3.4.2	Progresjonsfri overlevelse.....	36
3.4.3	Objektiv responsrate.....	37
3.4.4	Bivirkninger.....	37
3.5	LEGEMIDDELVERKETS VURDERING AV DEN INDIREKTE SAMMENLIGNINGEN	39
4	OPPSUMMERING OG DISKUSJON	41
	REFERANSER.....	43
	VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT.....	46

LOGG

Bestillings-ID:	<i>ID2020_006: Atezolizumab til førstelinjebehandling av metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med tumor som uttrykker PD-L1</i>	
Ordlyd i bestilling:	En forenklet metodevurdering med vurdering av relativ effekt (B) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for atezolizumab (Tecentriq) til førstelinjebehandling av metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med tumor som uttrykker PD-L1. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.	
Forslagstiller:	Statens Legemiddelverk	
Legemiddelfirma:	Roche	
Preparat:	Tecentriq	
Virkestoff:	atezolizumab	
Indikasjon:	Atezolizumab som monoterapi er indisert som førstelinjebehandling av voksne pasienter med metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med tumorer som har PD-L1-ekspresjon i ≥ 50 % tumorceller (TC) eller i ≥ 10 % tumorinfiltrerende immunceller (IC) og som ikke har EGFR-mutert eller ALK-positiv NSCLC.	
ATC-nr:	L01X C32	
Prosess		
Tidspunkt for MT for indikasjonsutvidelsen	05-05-2021	
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	30-03-2020	
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	31-03-2020	
Klinikere kontaktet for første gang	12-11-2020	
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	25-05-2020	
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	12-05-2020 15-02-2021 24-03-2021	
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	08-07-2020 15-02-2021 29-04-2021	
Rapport ferdigstilt:	01-06-2021	
Saksbehandlingstid:	427 dager hvorav 93 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reel saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 334 dager.	
Saksutredere:	Ania Urbaniak Randi Krontveit Bjørn Oddvar Strøm	

Kliniske eksperter:	Odd Terje Brustugun Øystein Fløtten Martin Petersen
Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.	

ORDLISTE

APT	Absolutt prognosetap
ALK	Anaplastisk lymfomkinase
AUP	Apotekenes utsalgspris
CrI	Kredibilitetsintervall
DIC	Deviance Information Criterion
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group performance status
FP	Fraksjonert polynomial
IC	Immune cell
HR	Hasardratio
IHC	Immunhistokjemi
ITC	Indirekte behandlingssammenligning
ITT	Intention-to-treat
KI (CI)	Konfidensinterval
KN	Keynote
NSCLC	Ikke-småcellet lungekreft
ORR	Objektiv responsrate
OS	Totaloverlevelse
PD-1	Programmed death receptor 1
PD-L1	Programmed death receptor- ligand 1
PFS	Progresjonsfri overlevelse
QALY	Kvalitetsjustert leveår
qw	Per uke
SCLC	Småcellet lungekreft
TC	Tumour cell
TPS	Tumor proportion score
TRAE	behandlingsrelaterte uønskede hendelser
TRAES	behandlingsrelaterte alvorlige uønskede hendelser

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

I metodevurderingen vurderes atezolizumab (Tecentriq) til behandling av ikke-småcellet lungekreft hos pasienter som uttrykker høye nivåer av PD-L1 (definert som PD-L1-ekspresjon i ≥ 50 % tumorceller (TC) eller i ≥ 10 % tumorinfiltrerende immunceller (IC)) og som ikke har EGFR-mutasjoner eller ALK-translokasjoner. Dette er samme populasjon ble vurdert for pembrolizumab i en tidligere sak (ID2016_067) Legemiddelverket har gjennomført en forenklet metodevurdering, med vurdering av relativ effekt og sikkerhet ved bruk atezolizumab sammenlignet med pembrolizumab i henhold til aktuell bestilling fra Bestillerforum (ID2020_006).

Atezolizumab har mange indikasjoner (2). Indikasjonen vi vurderer her ble godkjent av det europeiske legemiddelbyrået (EMA) og fikk innvilget markedsføringstillatelse 5. mai 2021.

En oppsummering av behandlingskostnader ved bruk av atezolizumab til behandling av ikke-småcellet lungekreft hos pasienter som uttrykker høye nivåer av PD-L1 vil fremkomme i et separat notat fra LIS.

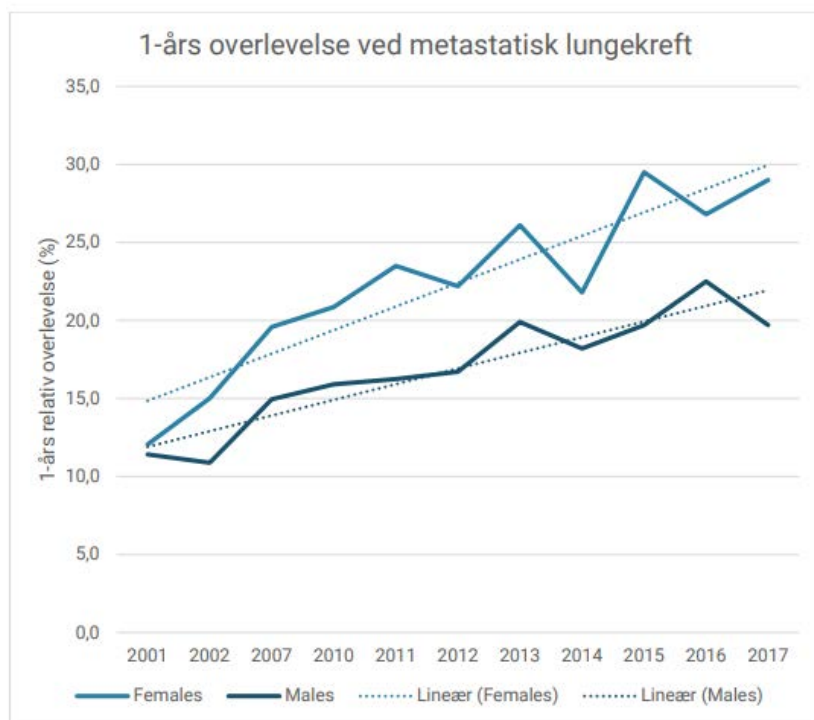
1.2 IKKE-SMÅCELLET LUNGEKREFT

Lungekreft deles basert på histologi inn i to hovedtyper: småcellet (SCLC) og ikke-småcellet lungekreft (NSCLC), hvor NSCLC står for om lag 85 % av tilfellene (3). NSCLC deles i undergrupper, hvor plateepitelkarsinom, adenokarsinom og storcellet karsinom er de vanligste. Majoriteten (om lag 90-95 %) av pasientene med NSCLC er EGFR-mutasjonsnegative eller ALK-translokasjonsnegative, omkring 7,5 % av norske pasienter med NSCLC er EGFR-positive, mens omtrent 2-5 % av pasienter med NSCLC er ALK-positive (4). I mange kilder, og i den videre diskusjonen deles histologiene i plateepitelhistologi og ikke-plateepitelhistologi (adenokarsinom og storcellet karsinom).

Forekomst og prognose

Fra begynnelsen av 80-tallet har forekomsten av lungekreft hos menn begynt å flate ut, mens det for kvinner har vært en økning. Lungekreft er likevel den nest hyppigste kreftformen hos menn og tredje nest hyppigste hos kvinner i Norge, og utgjør omtrent 10 % av alle nye tilfeller av kreft. I 2019 ble 3320 nye tilfeller registrert (1661 kvinner og 1659 menn). Median alder for lungekreft er 71 år for begge kjønn (2015-2019) (3). Hovedårsaken til lungekreft er bruk av tobakk, som står bak 8 av 10 krefttilfeller.

Fem års relativ overlevelse er 29 % for kvinner og nær 23 % for menn i 2019 (5). Pasienter diagnostisert med metastatisk lungekreft har dårlig prognose, men det har vært en forbedring de siste årene på grunn av mer effektive behandlinger tilgjengelig (4). Prognosen for lungekreftpasienter avhenger av histologisk diagnose inkludert biomarkører, klinisk stadium og pasientens alder og generelle helsetilstand. PD-L1 ekspresjon på tumorcellene er en prediktiv biomarkør for nytten av immunterapi (4).



Figur 1 1-års overlevelse for pasienter diagnostisert med metastatisk lungekreft (4)

1.2.1 Pasientgrunnlag

Legemiddelverket antok i en tidligere metodevurdering at om lag 400-500 pasienter med høyt PD-L1-uttrykk er aktuelle for behandling for førstelinjebehandling av metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) hvert år i Norge (6). Imidlertid vil en god del av pasientene i dag få kombinasjonsbehandling med pembrolizumab og kjemoterapi, slik at pasientgrunnlaget for immunterapi i monoterapi er mindre. Klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med antok at det i hovedsak er pasienter med svært høyt PD-L1-uttrykk (anslagsvis over 75 %) som er aktuelle for immunterapi i monoterapi. Det er vanskelig å si nøyaktig hvor mange det dreier seg om, men trolig omlag 200 nye pasienter hvert år.

1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorlighetsgraden til den aktuelle tilstanden/sykdommen. Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Dette kriteriet får kun betydning dersom Roche dokumenterer kostnadseffektivitet ved hjelp av en kostnad-per-QALY-analyse.

Ettersom dette er en forenklet metodevurdering som har som formål å vurdere om relativ effekt og sikkerhet av atezolizumab sammenlignet med pembrolizumab, har Legemiddelverket ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

I tidligere metodevurderinger av legemidler til behandling av tilsvarende pasientpopulasjon som omtales i denne metodevurderingen, har Legemiddelverket beregnet et absolutt prognosetap på ca. 11,5 QALYs (6).

1.4 BEHANDLING AV LUNGEKREFT HOS PASIENTER MED HØYT PD-L1-UTTRYKK I TIDLIGERE UBEHANDLEDE PASIENTER

1.4.1 Behandling med atezolizumab

- Indikasjon

Ikke-småcellet lungekreft (NSCLC)

Tecentriq (atezolizumab) som monoterapi er indisert som førstelinjebehandling av voksne pasienter med metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med tumorer som har PD-L1-ekspresjon i ≥ 50 % tumorceller (TC) eller i ≥ 10 % tumorinfiltrerende immunceller (IC) og som ikke har EGFR-mutasjons- eller ALK-translokasjonspositiv NSCLC.

Atezolizumab har også indikasjon som monoterapi eller i kombinasjon med andre legemidler for behandling av NSCLC, småcellet lungekreft, urotelialt karsinom, hepatocellulært karsinom og brystkreft (2).

- Virkningsmekanisme

Atezolizumab er et Fc-modifisert, humanisert IgG1 monoklonalt antistoff som bindes til programmert celledød-ligand-1 (PD-L1). Atezolizumab produseres i ovarieceller fra kinesisk hamster ved rekombinant DNA-teknologi.

- Dosering

Pasienter med 1L NSCLC bør få behandling basert på uttrykk av PD-L1 i tumor bekreftet ved en validert test. Anbefalt dose av atezolizumab som monoterapi er 840 mg administrert intravenøst hver andre uke, 1200 mg administrert intravenøst hver tredje uke¹ eller 1680 mg administrert intravenøst hver fjerde uke. Det anbefales at pasienter behandles med atezolizumab inntil sykdomsprogresjon eller til uhåndterbar toksisitet.

- Bivirkninger

Det er generelt få bivirkninger ved bruk av pembrolizumab sammenlignet med cytotoxisk behandling. Sikkerheten av atezolizumab som monoterapi er basert på samlede data fra 3854 pasienter på tvers av flere tumortyper. De vanligste bivirkningene (> 10 %) var fatigue (33,1 %), nedsatt appetitt (23,5 %), kvalme (21,8 %), pyreksi (19,7 %), utslett (19,7 %), hoste (19,3 %), diaré (19,3 %), dyspné (18,7 %), muskel- og skjelettsmerter (14,3 %), ryggsmarter (14,0 %), asteni (13,9 %), oppkast (13,6 %), kløe (13,5 %), artralgi (13,1 %), urinveisinfeksjon (12,4 %) og hodepine (10,9 %).

¹ 1200 mg administrert intravenøst hver tredje uke ble brukt i IMpower 110 som legges til grunn for denne Metodevurderingen

1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Alle pasienter med ikke-småcellet lungekreft testes i dag for PD-L1-uttrykk. Pasienter som har et høyt uttrykk, definert som et uttrykk av PD-L1 på over 50 % av tumorcellene, kan få monoterapi med pembrolizumab. I retningslinjene anbefales monoterapi spesielt for pasienter hvor man er usikker på toleransen for kjemoterapi (1). Klinikere har gitt innspill på at det i handlingsprogrammet er lagt inn en PD-L1-uttrykksgrense på 75 %. Pasienter med svulster hvor > 75 % av tumorcellene uttrykker PD-L1 vil som oftest være aktuelle for monoterapi med pembrolizumab, mens dersom PD-L1 er uttrykt på 50 – 75 % av tumorcellene vil pasienter i god allmenntilstand og/eller i yngre aldersklasser bli vurdert for kombinasjonsbehandling som ved PD-L1-uttrykk < 50 %. Det anbefales ikke at behandling med pembrolizumab gis utover 2 år.

1.4.3 Plassering av atezolizumab i behandlingstilbudet

Atezolizumab har en indikasjon som tilsvarer indikasjonen for pembrolizumab monoterapi som førstelinjebehandling til pasienter med høyt PD-L1-uttrykk i sin tumor. Basert på handlingsprogrammet og tilbakemeldinger fra kliniske eksperter antas det at behandlingen kan brukes i stedet for pembrolizumab for pasienter med meget høyt PD-L1-uttrykk (anslagsvis over 75 %), og pasienter hvor man er usikre på om pasienten vil tolerere eller ønsker kjemoterapi.

Både pembrolizumab og atezolizumab inngår i dag i LIS-anbudet for onkologi i andrelinje.

1.4.4 Komparator

Basert på avsnittene over mener Legemiddelverket at relevant komparator for denne metodevurderingen er pembrolizumab monoterapi.

1.4.5 Behandling med pembrolizumab (8)

- Indikasjon

Ikke-småcellet lungekreft (NSCLC)

Keytruda (pembrolizumab) som monoterapi er indisert til førstelinjebehandling av metastatisk ikke-småcellet lungekreft hos voksne med tumor som uttrykker PD-L1 med $\geq 50\%$ «tumour proportion score» (TPS), uten EGFR-mutasjon eller ALK-translokasjon i tumor.

Pembrolizumab har også indikasjon som monoterapi eller i kombinasjon med andre legemidler for behandling av NSCLC, melanom, klassisk Hodgkins lymfom, urotelialt karsinom, hode og hals plateepitelkarsinom og nyrecellekarsinom (8).

- Virkningsmekanisme

Pembrolizumab er et monoklonalt antistoff som blokkerer en reseptor kalt PD-1. Enkelte krefttyper produserer et protein som binder seg til PD-1 for å skru av aktiviteten til enkelte celler i immunsystemet, og dermed hindre dem fra å angripe kreften. Ved å blokkere PD-1, hindrer pembrolizumab kreften fra å skru av disse immuncellene, og øker dermed deres evne til å drepe kreftcellene.

- Dosering

Pembrolizumab kan doseres enten 200 mg hver 3. uke eller 400 mg hver 6. uke. Ifølge godkjent preparatomtale skal pembrolizumab brukes inntil sykdomsprogresjon eller til uakseptabel toksisitet. For klinisk stabile pasienter med initiale tegn på sykdomsprogresjon, anbefales det å fortsette med behandling inntil sykdomsprogresjonen er bekreftet.

- Bivirkninger

Det er generelt få bivirkninger ved bruk av pembrolizumab sammenlignet med cytotoxisk behandling. De viktigste bivirkningene er immunrelaterte, slik som hypo- eller hypertyreose, pneumonitt og leddsmerter. Kronisk tretthet, diaré, kvalme og leddsmerter er sett hos mer enn 10 % av pasientene som behandles med pembrolizumab, uavhengig av indikasjon.

2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

Det finnes ingen direkte sammenlignende studier mellom atezolizumab monoterapi og pembrolizumab monoterapi i tidligere ubehandlet, metastatisk ikke-småcellet lungekreft med PD-L1-uttrykk over 50 %. Roche har derfor gjennomført en indirekte sammenligning (ITC) mellom atezolizumab monoterapi og pembrolizumab monoterapi.

Roche har gjennomført et systematisk litteratursøk for førstelinjebehandlinger av tidligere ubehandlede pasienter med stadie IV plateepitel eller ikke-plateepitel NSCLC og PD-L1-uttrykk. De aktuelle studiene var fase II-IV randomiserte kliniske studier som var tilgjengelige som artikler, konferanseabstrakter eller systematiske oversiktsartikler på engelsk. Søkene ble først gjennomført i februar 2018, og så oppdatert i oktober 2018, september/oktober 2019 og september/oktober 2020. De elektroniske databasene som ble søkt i inkluderte Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), Embase (inkludert MEDLINE), Health Technology Assessment database (HTA), PubMed, i tillegg til de viktigste studieregistre, metodevurderinger og konferansenettsider.

2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER

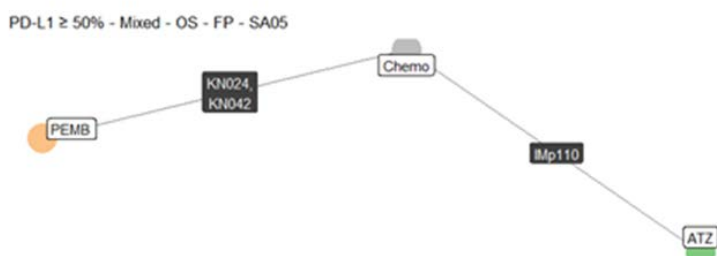
Følgende studier som rapporterer data for populasjoner med høyt PD-L1-uttrykk², ble indentifisert etter det systematiske litteratursøket:

- IMpower 110 (9, 10) en åpen randomisert kontrollert fase 3 studie som vurderte effekten og sikkerheten til atezolizumab monoterapi sammenlignet med cisplatin eller karboplatin og enten pemetreksed eller gemcitabin (kjemoterapi) i PD-L1-selekterte, kjemoterapi-naive pasienter med avansert ikke-plateepitelkarsinom eller plateepitelkarsinom uten EGFR-mutasjoner eller ALK-translokasjon. Overkryssing til immunterapi var ikke tillatt ifølge protokollen, men likevel fikk 34,7 % av pasientene i kjemoterapiarmen immunterapi (hovedsakelig pembrolizumab og nivolumab) etter progresjon, sammenlignet med 3,7 % i atezolizumabarmen (TC3 eller IC3-wt). Median oppfølgingstid var 31,3 måneder ved datakuttet i 4. februar 2020 (10).
- Keynote-024 (11-13) en åpen, randomisert kontrollert fase 3-studie som sammenlignet pembrolizumab (200 mg hver 3. uke) med utprøvers valg av platinabasert kjemoterapi i tidligere ubehandlet avansert NSCLC med PD-L1-uttrykk på minst 50 % av tumorcellene og ingen aktiverende mutasjoner i EGFR-genet eller translokasjon i ALK-genet. Overkryssing fra kjemoterapigruppen til pembrolizumab var tillatt ved sykdomsprogresjon. I den oppdaterte analysen med median oppfølging på 59,9 måneder hadde 55 % av pasientene krysset over (13).
- Keynote-042 (14-16) en åpen randomisert kontrollert fase 3-studie som sammenlignet pembrolizumab (200 mg hver 3. uke) med utprøvers valg av platinabasert kjemoterapi i tidligere

² I studiene med atezolizumab ble pasienter delt inn i kategori TC3 om de hadde PD-L1-uttrykk på mer enn 50 % av tumorcellene, og IC3 om de hadde PD-L1-uttrykk på mer enn 10 % av de tumorinfiltrerende immuncellene. I studiene med pembrolizumab ble høyt PD-L1 uttrykk definert som pasienter med PD-L1-uttrykk på mer enn 50 % av tumorcellene.

ubehandlet, avansert NSCLC med PD-L1-uttrykk på minst 1 % av tumorcellene og ingen aktiverende mutasjoner i EGFR-genet eller translokasjon i ALK-genet. Overkryssing til immunterapi var ikke tillatt ifølge protokollen, men likevel hadde 20 % av pasientene fått immunterapi etter progresjon, median oppfølgingstid i de tilgjengelige dataene var 12,8 måneder (14).

For å sammenligne effekten av atezolizumab og pembrolizumab har Roche levert en indirekte sammenligning (ITC). ITC-en ble basert på de nyeste tilgjengelige Kaplan Meier-dataene fra IMpower 110 (datakutt februar 2020,(10)), Keynote-024 (datakutt juni 2020, (13)) og Keynote-042 (datakutt februar 2018, (14)) . Nettverket som ligger til grunn for denne sammenligningen er vist i Figur 2 under.



Figur 2 Nettverk for indirekte sammenligning.

2.2 SAMMENLIGNING AV STUDIENE SOM INNGÅR I ANALYSEN

Alle de inkluderte studiene hadde liknende inklusjonskriterier med tanke på alder, funksjonsstatus (ECOG-status), sykdomsstadium, kjent PD-L1-status, ingen tidligere kjemoterapi for metastatisk sykdom og fravær av aktiverende mutasjoner i EGFR-reseptoren eller translokasjoner i ALK-genet. IMpower110 og Keynote-042 inkluderte pasienter med PD-L1 på minst 1 % av tumorcellene, men resultater for subgruppen med PD-L1 uttrykk på over 50 % av tumorcellene var tilgjengelig. I Keynote-024 og Keynote-042 var det et krav at pasientene skulle ha en forventet levetid på minst 3 måneder.

Tabell 1 Sammenligning av studiedesign for studiene som er inkludert i sammenligningen.

Study	Population	Intervention	Comparator	Primary endpoint	Secondary endpoint
IMpower 110 (9) (ongoing study)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Aged ≥18 years ▪ ECOG PS: 0 – 1 ▪ No prior treatment for Stage IV NSCLC ▪ Adequate hematologic and end-organ function ▪ Centrally assessed PD-L1 expression ≥1% on TC or IC using the VENTANA PD-L1 (SP142) IHC assay ▪ Stage IV 	Atezolizumab (1200 mg q3w until loss of clinical benefit)	<p>For non-squamous patients: CIS/CARB+ PEM then PEM maintenance</p> <p>For squamous patients: CIS/CARB+ GEM then BSC maintenance</p>	The primary OS endpoint was tested hierarchically in the following order: TC3 or IC3 WT → TC2/3 or IC2/3 WT → TC1/2/3 or IC1/2/3 WT	Investigator-assessed progression-free survival (PFS) (not formally tested due to hierarchical testing) according to RECIST 1.1, objective response rate (ORR) and duration of response (DOR) <i>No pre-planned crossover</i>
Keynote-024 (11, 12, 17, 18) (dates of trial: September 2014 to October 2015)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Age ≥18 years ▪ ECOG PS: 0 or 1 ▪ Life expectancy at least 3 months ▪ PD-L1 tumour proportion score ≥50% (measured with Dako Commercial PD- L1 IHC 22C3 pharmDx assay) ▪ Stage IV 	Pembrolizumab (200mg q3w) for 35 cycles or progression	<p>CARB/CIS+ PEM then PEM maintenance or CARB/CIS+GEM or CARB+PAC then PEM maintenance</p> <p>PEM and PEM maintenance was only permitted for non-squamous tumours.</p>	PFS (assessed by blinded independent central review, according to RECIST), in the ITT population	OS, ORR <i>Crossover from chemo to pembro allowed after central radiologic review confirmed progression</i>
Keynote-042 (14, 16) (dates of trial: December 2014 to March 2017)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Aged ≥18 years ▪ ECOG PS of 0 or 1 ▪ Life expectancy at least 3 months ▪ PD-L1 tumour proportion score ≥1% (measured with Dako Commercial PD- L1 IHC 22C3 pharmDx assay) ▪ Locally advanced or metastatic 	Pembrolizumab (200mg q3w) until radiographic progression, toxic effects, the investigator's decision or patient's decision	CARB+PEM (then PEM maintenance for non-squamous) or CARB+PAC then (PEM maintenance for non-squamous)	<p>OS in patients with PD-L1 TPS ≥50%, ITT population (the original protocol)</p> <p>OS for TPS ≥50% or for TPS ≥ 1% (major protocol amendment)</p> <p>OS for PD-L1 TPS of 50% or greater, 20% or greater, and 1% or greater (second key protocol amendment, introduced before data lock)</p>	Radiologically-confirmed PFS (ICR, according to RECIST 1.1), ORR <i>No pre-planned crossover</i>

Abbreviations: CARB – carboplatin; CIS – cisplatin; GEM – gemcitabine; PAC – paclitaxel; PEM – pemetrexed; PEMB – pembrolizumab; NSCLC- Non-small cell lung cancer, ECOG PS- Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, ITT- Intention to treat (usually all randomized patients), BSC- best supportive care, q3w- every 3 weeks, OS- overall survival, PFS- progression free survival, ORR- objective response rate, RECIST 1.1.- Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, version 1.1., TPS- Tumor proportion score: the percentage of tumour cells with complete or partial membranous staining at any intensity for PD-L1, TC- Tumor cell: the percentage of PD-L1 expressing tumor cells of any intensity, IC- Immune cell: the proportion of tumor area occupied by PD-L1 expressing tumor-infiltrating immune cells of any intensity, PD-L1 - Programmed death-ligand 1

2.2.1 Sammenligning av pasientkarakteristika

Pasientkarakteristika var i hovedsak balansert mellom armene i IMpower 110, Keynote-042 og Keynote-024. Det var noen forskjeller i røykestatus, som kan påvirke effekten av immunterapi (19).

Pasientkarakteristika var også nokså like mellom studiene, men færre pasienter i Keynote-042 hadde ikke-plateepitelhistologi, men betydning av histologi på effekten av immunterapi er ikke avklart. Det var flere ikke-røykere i Keynote-042.

Tabell 2 Pasientkarakteristika fra studiene som inngår i den indirekte sammenligningen

	IMpower110 (TC3 or IC3 WT) (9)		Keynote-042 (TPS ≥ 50%) (11)		Keynote-024 (TPS ≥ 50%) (14)	
	Atezolizumab (n=107)	Chemo (n=98)	Pembrolizumab (n=299)	Chemo (n=300)	Pembrolizumab (n=154)	Chemo (n=151)
Ethnicity	Global study		Asia-Pacific, eastern Europe and South-America, 29 % enrolled in east Asia		Enrolled mainly North America and western Europe only 13 % enrolled in east Asia	
Rest of the world	81%	84%	69%	69%	86%	87%
Asian	19%	15%	31%	31%	14%	13%
Median Age	63 (33-79)	66 (33-87)	63.0 (56.0–68.0)	64.0 (57.0–69.0)	64.5 (33-90)	66 (38-85)
Age <65 years	55.1 %	43.9 %	56%	54%		
Disease status	Metastatic Stage IV non-squamous or squamous NSCLC, Measurable disease as defined by RECIST v1.1		Locally advanced (includes stage III) or metastatic NSCLC, at least one measurable lesion according to RECIST v1.1		Histologically or cytologically confirmed stage IV NSCLC, at least one measurable lesion according to RECIST v1.1	
Non-squamous histology	75%	77%	64%	62%	81%	82%
ECOG 0	33%	39%	32%	30%	35%	35%
ECOG 1	67%	61%	68%	70%	64%	65%
PD-L1 expression	PD-L1 expression ≥ 1% on TC or IC (analysis by different PD-L1 expression levels, starting with tC3/iC3)		PD-L1 TPS of 1% or greater (stratified: ≥50% vs 1–49%)		PD-L1 expression on at least 50%	
Test	PD-L1 expression was centrally evaluated by VENTANA SP142 IHC assay		PD-L1 expression determined by PD-L1 IHC 22C3		PD-L1 expression determined by PD-L1 IHC 22C3	
Others	without sensitizing EGFR mutation or ALK translocation.		without sensitizing EGFR mutation or ALK translocation		without sensitizing EGFR mutation or ALK translocation	
Smokers	19%	30%	19%	20%	22%	21%
Previous smokers	73%	55%	60%	58%	75%	67%
Non-smokers	8%	15%	21%	22%	3%	13%

Abbreviations: RECIST 1.1.- Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, version 1.1., TPS- Tumor proportion score: the percentage of tumour cells with complete or partial membranous staining at any intensity for PD-L1, TC- Tumor cell: the percentage of PD-L1 expressing tumor cells of any intensity, IC- Immune cell: the proportion of tumor area occupied by PD-L1 expressing tumor-infiltrating immune cells of any intensity, PD-L1 - Programmed death-ligand 1, EGFR - epidermal growth factor receptor, ALK- anaplastic lymphoma kinase

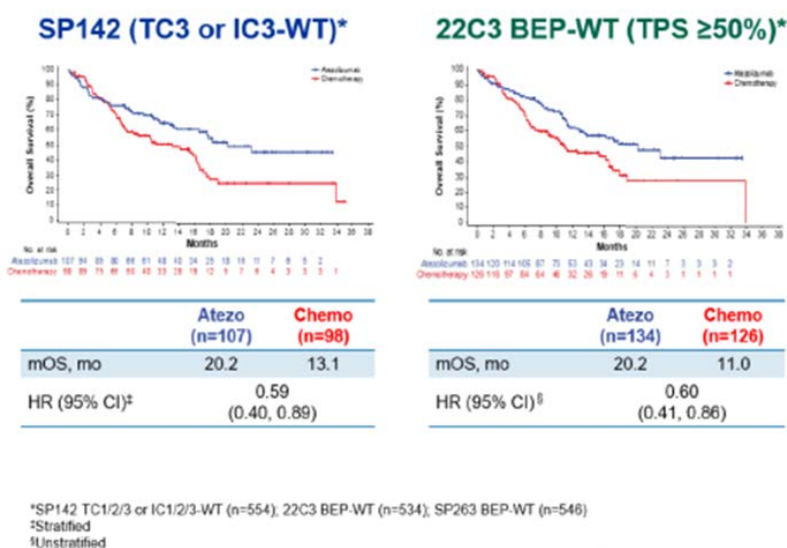
2.2.2 Testing

De inkluderte pasientene ble vurdert med hensyn på PD-L1 uttrykk i tumor ved hjelp av forskjellige analysekit i de forskjellige studiene. I IMpower 110 ble PD-L1 uttrykk bestemt med testen VENTANA SP142 IHC assay, og for studiene Keynote 042 og Keynote 024 ble det benyttet IHC 22C3 pharmDx assay (Dako North America).

En nyere oversiktsartikkel viste at det var godt samsvar mellom resultatet ved bruk av 22C3 (brukt i Keynote-studiene), 28-8 (brukt i studier med nivolumab) og SP263 (som brukes mest i norsk klinisk praksis), men dårligere samsvar med test SPC142 og de andre testene, ved at SP142 konsistent fant færre positive celler enn de andre testene (20).

Under ESMO Immuno-Oncology Congress 2019 ble det publisert resultater fra IMpower 110 studien som hadde sett på effekt av atezolizumab i ulike subgrupper ved å benytte de ulike test kitene SP142 og 22C3. Dette var en predefinert analyse som både så på bruken av ulike PD-L1 kit og mutasjonsbyrde i tumor (21).

Resultater fra studien vist i Figur 3 viser at totaloverlevelsen var omtrent lik uavhengig av hvilket testkit ble benyttet for å fastslå PD-L1 uttrykk. Det er liten variasjon i resultatet mellom kitet SP142 som brukes i IMpower 110 og kitet 22C3 som benyttes i Keynote studiene. På bakgrunn av denne studien antar Roche at studiepopulasjonene i IMpower 110 og Keynote 024 og Keynote 042 som sammenlignbare med hensyn på PD-L1 uttrykk.



Figur 3 OS resultater fra IMpower 110 ved bruk av ulike test-kit (21)

2.2.3 Etterfølgende behandling

Tabell 3 viser en oversikt over hvor mange pasienter som fikk etterfølgende behandling i IMpower110, Keynote-042 og Keynote-024. I Keynote-024 hvor behandlingsbytte fra kjemoterapi til pembrolizumab var tillatt, mottok 55 % av pasientene immunterapi etter progresjon.

Tabell 3 Oversikt over etterfølgende behandling i de kliniske studiene

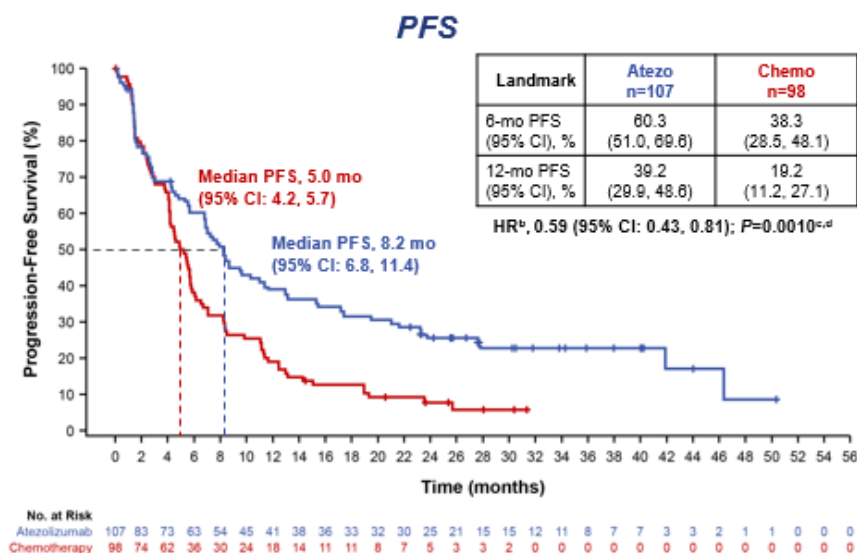
Study	Study arm	Proportion who received subsequent treatment
Keynote-042 (ITT, median follow-up 12.8 months) (14)	pembrolizumab	240 (38 %), including 19 (3%) who received subsequent immunotherapy (15 nivolumab, 4 pembro)
	chemotherapy	282 (44 %): including 126 (20%) who received subsequent immunotherapy (most, 82, received nivolumab)
Keynote-024 (TPS ≥ 50%, median follow-up 25,2 mnd) (12)	pembrolizumab	56 patients (36%) went on to receive one or more subsequent oncologic treatments, including surgery, radiation therapy, chemotherapy, and immunotherapy (pembrolizumab, n = 3; nivolumab, n = 5), after discontinuation.
	chemotherapy	82 patients had crossed over to pembrolizumabon study; 15 additional patients received anti-PD-1 treatment outside of the crossover (second line, n = 12; third or later line, n = 3), for a crossover rate of 64.2% (97 of 151 patients)

Keynote-024 (TPS ≥ 50%, median follow-up 59,9 mnd) (limited information on subsequent treatment in (18))	pembrolizumab	12/154 patients started second course pembro
	chemotherapy	55.0% patients randomized to chemo crossed over to pembro.
IMpower 110 (TC3 or IC3-WT, median follow-up 31,3 months) (10)	atezolizumab	38 (35,5 %), including 4 (3.7%) who received immunotherapy, 12 (11.2%) who received targeted therapy
	chemotherapy	53 (54.1 %), including 34 (34.7%) who received immunotherapy, 9 (9.2%) who received targeted therapy

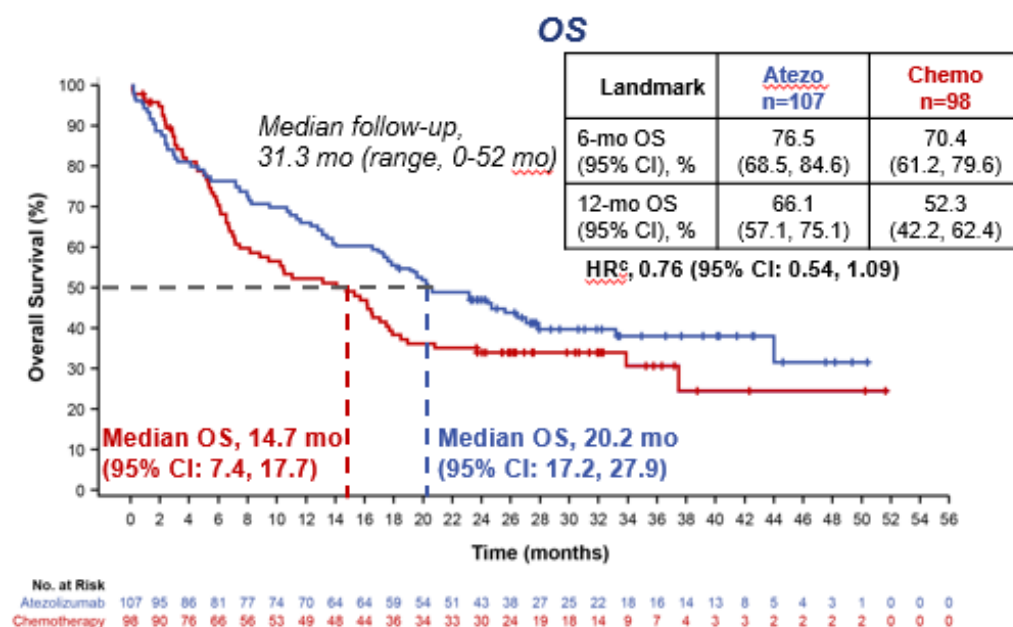
2.2.4 Resultat fra de enkelte studiene (PD-L1 ≥ 50%)

IMpower 110

I gruppen med høyt PD-L1-uttrykk (TC3 eller IC3) var median utprøvervurdert PFS 8,2 måneder (95 % KI: 6,8 – 11,4) for atezolizumab og 5,0 måneder (95 % KI: 4,2 – 5,7) for kjemoterapi (hasardratio (HR) 0,59 (95 % KI: 0,43 – 0,81)) (Figur 4) (10). Median totaloverlevelse var 5,5 måneder lenger enn i kjemoterapiarmen (95 % KI: 20,2 måneder mot 14,7 måneder, HR 0,76 (95 % KI: 0,54 - 1,09), $p=0,0106$) (Figur 5). Andelen pasienter i TC3 eller IC3-wt-populasjonen med en bekreftet objektiv respons (*komplett respons* (CR) eller *delvis/partiell respons* (PR)) var høyere i atezolizumabarmen (40,2%) sammenlignet med kjemoterapiarmen (28,6%).



Figur 4 Utprøvervurdert PFS i TC3 eller IC3 wt-populasjonen fra IMpower 110, datakutt februar 2020, median oppfølging 31,3 måneder (10).

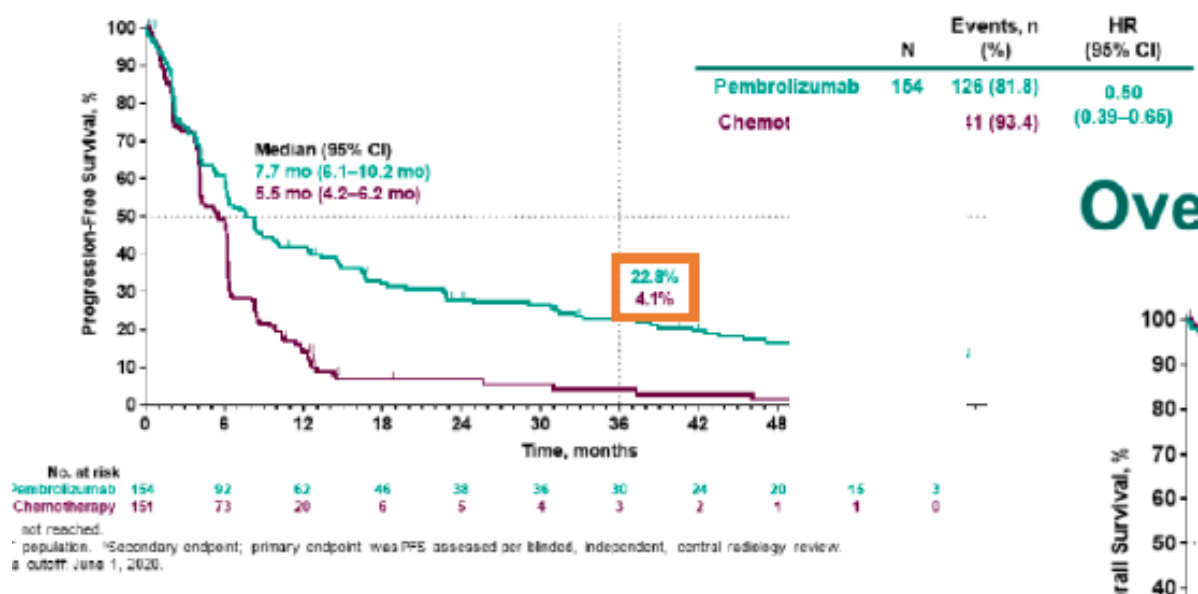


Figur 5 Totaloverlevelse i TC3 eller IC3 wt fra IMpower 110, datakutt februar 2020, median oppfølging 31,3 måneder (10).

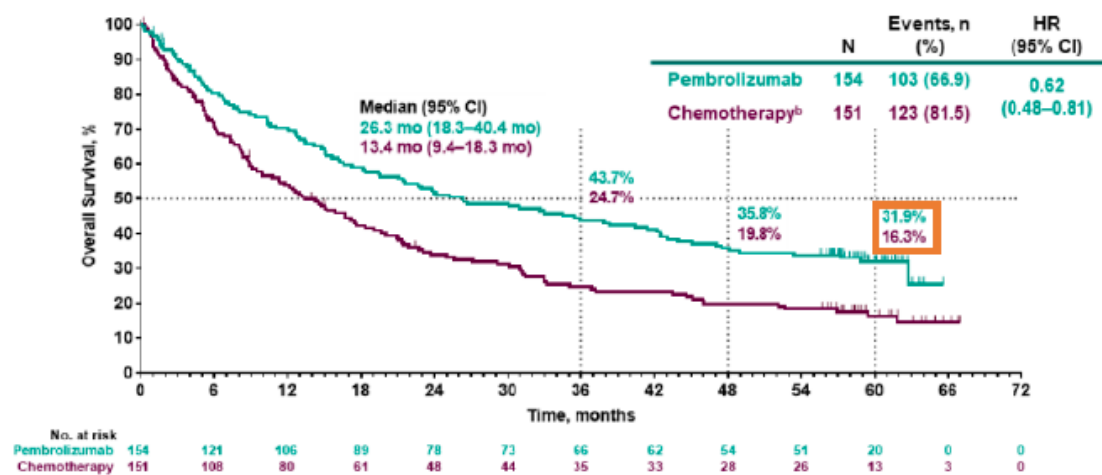
Blant pasientene som ble vurdert for sikkerhet fikk 92 % uønskede hendelser i atezolizumabarmen og 95,1 % kjemoterapiarmen (10). Hendelser av grad 3 eller 4 forekom hos 33,9 % og 53,2 % av pasientene i henholdsvis atezolizumab- og kjemoterapiarmene. Behandlingsrelaterte uønskede hendelser var mindre vanlige i atezolizumabarmen sammenliknet med kjemoterapiarmen (62,9 % mot 85,2 %), og også behandlingsrelaterte uønskede hendelser av grad 3 eller høyere (14,3% mot 44,9%) eller avsluttet behandling grunnet uønskede hendelser (7,3% vs 17,1%).

Keynote-024

Ved datakutt i juli 2020 var median utprøvervurdert PFS 7,7 måneder (95 % KI: 6,1 – 10,2) i pembrolizumabgruppen, sammenliknet med 5,5 måneder (95 % KI: 4,2 – 6,2) i kjemoterapiarmen (Figur 6) (13). Estimert 5-års overlevelse var 31,9 % i pembrolizumabarmen sammenliknet med 16,3 % i kjemoterapiarmen, HR 0,62 (95% KI 0,48- 0,81) (Figur 7).



Figur 6 Utprøver vurdert PFS i ITT-populasjonen (PD-L1 TPC ≥ 50%) fra Keynote-024, datakutt juni 2020, median oppfølging 59,9 måneder (13).

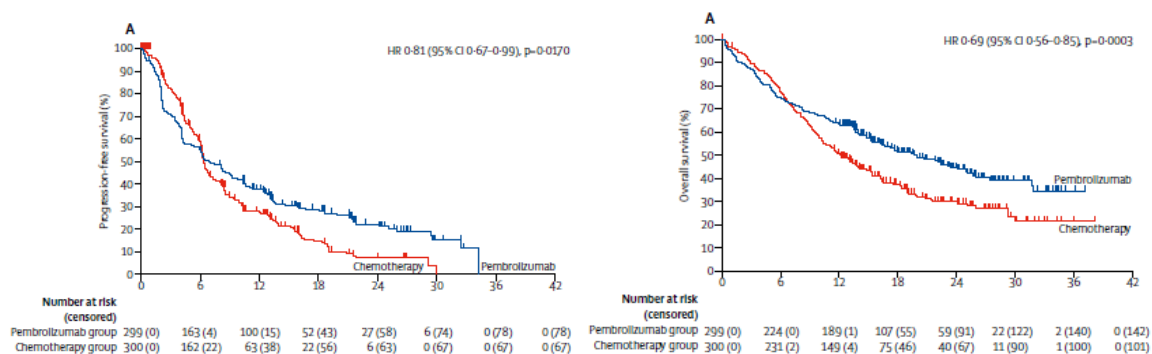


Figur 7 Totaloverlevelse i ITT-populasjonen (PD-L1 TPC ≥ 50%) fra Keynote-024, datakutt juli 2020, median oppfølgingstid 59,9 måneder (13).

Responsraten var høyere i pembrolizumabarmen enn i kjemoterapiarmen (46,1 % mot 31,3 %), og behandlingsrelaterte uønskede hendelser var mindre vanlige (76,6 % mot 90,0 %), det samme var behandlingsrelaterte uønskede hendelser av grad 3-5 (31,2 % mot 53,3 %) (13).

Keynote-042

Ved datakutt i februar 2018 i gruppen med TPS 50 % eller mer var median overlevelse 20,0 måneder (95 % KI: 15,4 – 24,9) i pembrolizumabgruppen, sammenlignet med 12,2 måneder (95 % KI: 10,4 – 14,2) i kjemoterapigruppen, HR 0,69 (95% KI 0,56-0,85, p=0,0003) (Figur 8) (14). Median uavhengig vurdert PFS var 7,1 måneder (5,9 – 9,0) i pembrolizumabarmen og 6,4 måneder (95 % KI: 6,1 – 6,9) i kjemoterapiarmen, HR 0,81 (95%KI 0,67-0,99, p= 0,0170). Disse resultatene brukes i ITC-en. Nyere data fra datakutt i februar 2020 ble publisert (median oppfølging på 46,9 måneder), men KM-data er ikke tilgjengelig. Median uavhengig vurdert PFS var 6,5 måneder (5,9 – 8,6) i pembrolizumabarmen og 6,5 måneder (95 % KI: 6,2 – 7,6) i kjemoterapiarmen (HR=0,85 (95% KI: 0,72-1,02). Median OS var 20,0 (15,9–24.2) i pemrolizumabarmen og 12.2 (10.4– 14.6) i kjemoterapiarmen (HR=0,68 (95% KI: 0,57-0,82) (15).



Figur 8 Uavhengig vurdert PFS (venstre) og OS (høyre) fra PD-L1 TPS \geq 50% undergruppen i Keynote-042, datakutt i februar 2018, median oppfølging 12,8 måneder (14)

Hos pasienter med høyt PD-L1-uttrykk var objektiv responsrate 39 % (95% KI: 34-45) i pembrolizumabarmen og 32 % (95% KI: 27 – 38) i kjemoterapiarmen. Det ble ikke rapportert bivirkninger separat for pasienter med høyt PD-L1-uttrykk i Keynote-042 (14).

2.3 LEGEMIDDELVERKETS VURDERING AV INNSENDT DOKUMENTASJON

Forutsetninger for en indirekte sammenligning (ITC) er at de inkluderte studiene er tilstrekkelig like med tanke på studiedesign, pasientkarakteristika, varighet og tidspunkt for studiene. Hovedforskjellene mellom studiene er diskutert under.

2.3.1 Studiedesign

Studiene som er inkludert i den indirekte sammenligningen har et liknende design. Alle er randomiserte, åpne studier med sammenlignbare komparatorarmer. Behandlingen var åpen siden forskjeller i infusjonsvarighet og –tidspunkter og krav til premedisinering ville gjort blinding vanskelig. I tillegg ville de ulike bivirkningene og spesielt de karakteristiske bivirkningene til kjemoterapi, gjort det lite sannsynlig at blindingen ville vært reell for utprøver og pasient. Likevel introduserer et åpent design risiko for skjevheter som *performance bias* (hvordan pasientene blir behandlet i de ulike armene), *attrition bias* (ulik sannsynlighet for at pasientene trekker seg fra studien og ulik etterfølgende behandling) og *detection bias* (hvordan resultatene blir fastslått) (22). Det siste ble eliminert i Keynote-042 ved å bruke blindet

uavhengig sentral vurdering (BICR), mens progresjon bare ble vurdert av utprøver i IMpower 110. I Keynote-024 var det primære endepunktet BICR-vurdert PFS (11). Imidlertid er de siste resultatene som brukes i ITC-en basert på utprøvervurdert PFS (13). Legemiddelverket mener dette gjør at PFS-resultatene fra IMpower 110 og Keynote-024 har større risiko for systematiske skjevheter, og dermed at disse er mer usikre enn resultatene fra Keynote-042. Dette gjør også at det er fare for at forskjellen i PFS mellom intervensjon og kjemoterapi blir større enn om den hadde blitt vurdert av en uavhengig komité.

2.3.2 Oppfølgingstid

De siste tilgjengelige data ble brukt for hvert utfall fra de ulike studiene. Median oppfølgingstid i IMpower 110 var 31,3 måneder, sammenlignet med 59,9 måneder i Keynote-024, og 12,8 måneder i Keynote-042. Forskjellene i oppfølgingstid kan i teorien påvirke estimert behandlingseffekt. Mer modne data kan gi snevrere konfidensintervall og mindre standardfeil som vil kunne virke inn i en indirekte sammenlikning ettersom spredningsmål for effektestimater inngår i analysene. Oppfølgingstiden kan også være for kort til å fange opp et eventuelt platå i overlevelsen og endring i hasard over tid.

Økt oppfølgingstid i Keynote-024 påvirket ikke estimatene for PFS (HR = 0,50 (95 % KI 0,37-0,68), DCO mai 2016, mot HR = 0,50 (95 % KI 0,39-0,65), DCO juni 2020) eller OS (HR = 0,63 (95 % KI 0,47-0,86), DCO juli 2017, mot HR = 0,62 (95 % KI 0,48- 0,81, DCO juni 2020). Tilsvarende påvirket ikke dobbelt så lang oppfølging i IMpower 110 PFS-resultater vesentlig (HR = 0,63 (95 % KI 0,45-0,88), DCO februar 2018, mot HR = 0,59 (95 % KI 0, 43-0,81), DCO februar 2020), men dobbel så lang oppfølging gav betydelig redusert OS-fordel (HR = 0,59 (95 % KI 0,40-0,89), DCO februar 2018, mot HR = 0,76 (95 % KI 0,54-1,09), DCO februar 2020).

KM-data fra siste DCO februar 2020 (oppfølging på 46,9 måneder) var ikke tilgjengelig fra Keynote-042, og derfor ble tidligere data (DCO februar 2018, oppfølging 12,8 måneder) brukt i ITC-en. Dette er en begrensning. Det bemerkes imidlertid at HR og 95 % KI for PFS og OS er like mellom datakuttene. Derfor forventer ikke Legemiddelverket at de nyeste dataene ville påvirket konklusjonene fra ITC.

2.3.3 Testing

Det ble brukt ulike tester basert på ulike antistoff for å bestemme PD-L1-status i IMpower 110 og pembrolizumab-studiene, henholdsvis SP142 i IMpower 110 og 22C3 i pembrolizumab-studiene. Herbst et al (21) viste at færre pasienter ble identifisert som PD-L1 sterkt positive i IMpower 110 når SP142 ble brukt sammenlignet med 22C3.

Bare 18 % av pasientene som ble screenet ble definert som PD-L1 positive i IMpower 110, og at 2605 av 3192 pasienter ble ekskludert fra studien grunnet manglende PD-L1-farging (9). Av disse pasientene hadde omtrent 37 % høyt PD-L1-uttrykk, noe som gjør at bare omtrent 6,5 % av alle pasientene som ble screenet ble inkludert i gruppen med høyt PD-L1-uttrykk. Tilsvarende tall for Keynote-024 var omtrent 30 % (11). Dette gjør at det er usikkert om gruppene er sammenlignbare. På den annen side, når pasienter med høyt PD-L1-uttrykk ble valgt med 22C3 i en sensitivitetsanalyse i IMpower110, var det resulterende HR for OS tilnærmet uforandret som i den primære analysen. For å redusere usikkerheten rundt testmetoden, ba Legemiddelverket om en ITC med høye PD-L1-uttrykkende populasjoner valgt med 22C3 (Kapittel 3.4).

Samtidig brukes det i hovedsak en annen test (SP263) i norsk klinisk praksis. De tilgjengelige dataene tyder på at flere pasienter med høyt PD-L1-uttrykk er selektert med SP263 enn med 22C3 eller SP142, og at median OS for atezolizumab er kortest når SP263 brukes (Tabell 4) (20). Selv om dette ikke påvirker resultatet av den indirekte sammenligningen, øker det usikkerheten rundt generaliserbarheten av resultatene fra IMpower 110 til norsk klinisk praksis.

Tabell 4 Overlevelse av pasienter i IMpower110 studien med forskjellige tester (21)

Test (definition of high PD-L1 expression)	Atezolizumab		Chemotherapy		Hazard Ratio (95% CI)
	N	Median OS (months)	N	Median OS (months)	
22C3 (> 50% TPS)	134	20.2	126	11.0	0.60 (0.42–0.86)
SP263 > 50%	150	19.5	143	16.1	0.71 (0.50–1.00)
SP 142 TC3 (>50% TC) / IC3 (>10% IC)	107	20.2	98	13.1	0.59 (0.40–0.89)

TPS- Tumor proportion score: the percentage of tumour cells with complete or partial membranous staining at any intensity for PD-L1, TC- Tumor cell: the percentage of PD-L1 expressing tumor cells of any intensity, IC- Immune cell: the proportion of tumor area occupied by PD-L1 expressing tumor-infiltrating immune cells of any intensity

2.3.4 Etterfølgende behandling

Behandlingsbytte etter progresjon var tillatt i Keynote-024, hvor PFS var primærendepunktet, og OS et sekundærendepunkt. Primærendepunktet ble derfor ikke påvirket av behandlingsbytte fra kjemoterapi til pembrolizumab. På den andre siden ble OS påvirket i betydelig grad av behandlingsbytte på 55 % ved siste datakutt (13). I en analyse som var justert for behandlingsbytte bedret hasardratioen seg fra 0,63 (95 % KI: 0,47 – 0,86) (ujustert) til 0,49 (95 % KI: 0,34 – 0,69) (tostadieanalyse) (12). Behandlingsbytte var ikke tillatt i IMpower 110 og Keynote-042, hvor OS var primærendepunktet. Likevel fikk en del pasienter immunterapi etter progresjon i kjemoterapiarmen (34,7 % i IMpower 110 og 20 % i Keynote-042). Selv om Legemiddelverket ikke har vurdert justeringen for behandlingsbytte, er det rimelig å anta at den høye overkryssingsraten i Keynote-024 gjorde at pembrolizumab kom dårligere ut av sammenligningen med kjemoterapi enn det ville gjort om grad av behandlingsbytte hadde vært som i Keynote-042 og IMpower 110. Når den så går inn i den indirekte sammenligningen kan dette gjøre at effekten av atezolizumab sammenlignet med pembrolizumab blir overestimert.

2.3.5 Totalvurdering

Pasientpopulasjonene var tilstrekkelig like til å utføre en indirekte sammenligning, men forskjeller som introduserer en skjevhet i resultatene ble identifisert:

- Høy overkryssingsrate i Keynote-024, sammenlignet med IMpower 110, noe som vil gjøre OS-effektestimatet for pembrolizumab sammenlignet med kjemoterapi dårligere. På den annen side, var en del pasienter som fikk immunterapi i kjemoterapiarmen lavere i Keynote-042 enn i IMpower 110.

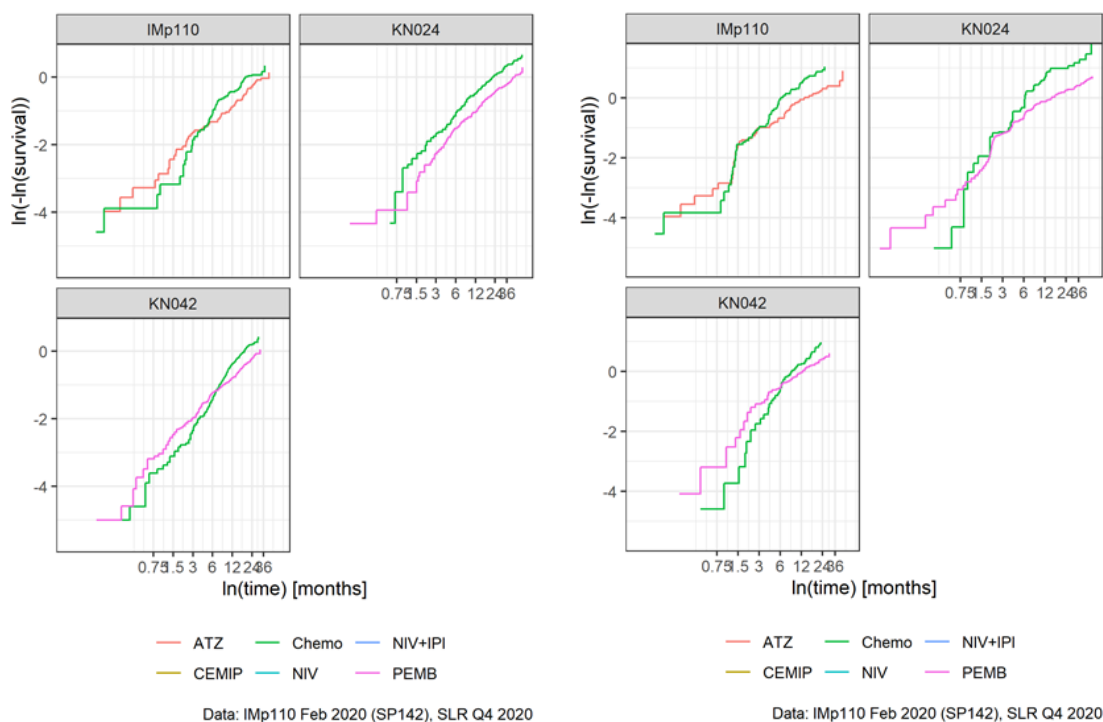
- Utprøvert PFS i IMpower 110 og Keynote-024, mens den var vurdert av en blindet komité i Keynote-42. Utprøvert PFS øker faren for bias i favør av intervensjon innen studier, men det er uklart hvordan dette påvirker resultatene av ITC-en.

Samlet sett øker disse forskjellene usikkerheten i resultatene, men det er ingen klar retning for skjevhet.

3 INDIREKTE SAMMENLIGNING

3.1 METODOLOGI

En fraksjonert polynomial (FP) modell ble brukt for den indirekte sammenligningen. FP-modeller brukes når en proporsjonal hasard ikke kan antas. Log-kumulativ hasardplottene for OS og PFS (Figur 9) viser at kurvene krysser mellom armene og dermed at antakelsen om proporsjonal hasard ikke holder.



Figur 9 Log-kumulative hasardplott for OS (venstre) og PFS (høyre), PD-L1 \geq 50%

FP-modeller modellerer behandlingseffekt over tid basert på flere parametere, i stedet for å bruke en hasardratio som i en klassisk ITC. Overlevelsesmodeller som er definert ved flere parametere kan tilpasses de tilgjengelige dataene bedre enn modellering basert på konstant hasardratio (23). Førsteordens FP for hasarden ved tiden t for behandling k i en randomisert kontrollert studie presenteres som følger:

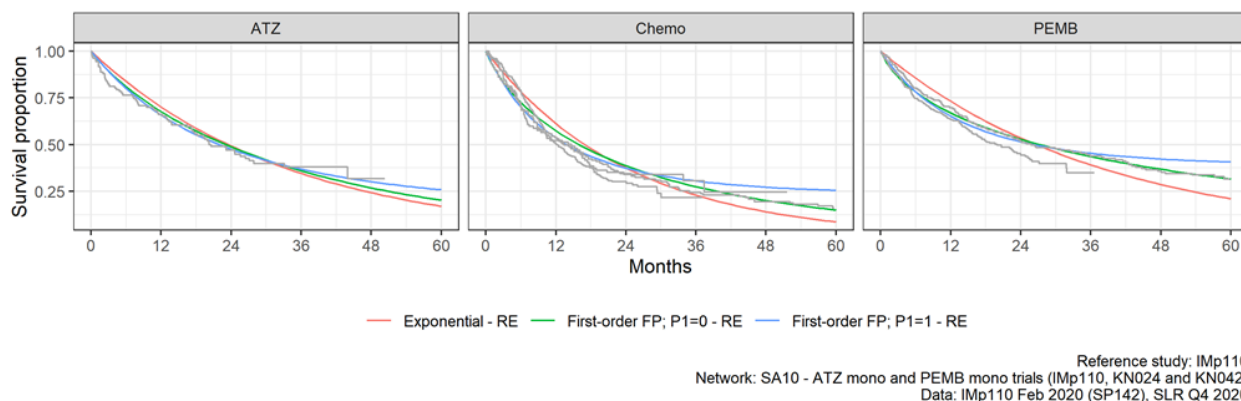
$$\ln(h_{kt}) = \beta_{0k} + \beta_{1k}t^p \text{ with } t^0 = \log(t)$$

Hvis koeffisienten $\beta_1 = 0$ får man en konstant log-hasard funksjon, som gir en eksponentielt fordelt overlevelse. Hvis $\beta_1 \neq 0$ og $power(p) = 1$ får man en lineær hasardfunksjon som tilsvarer en Gompertz overlevelsesfunksjon. Hvis $\beta_1 \neq 0$ og $p = 0$ får man en Weibullfunksjon. Ved å utvide førsteordensfunksjonen til en andreordensfunksjon (altså ved å introdusere β_2) øker man mulige (ulike) kurveformene enda mer. En nettverksmetaanalyse kan gjennomføres basert på forskjellen i β_0 , β_1 og β_2 for log-hasardkurvene mellom studiene.

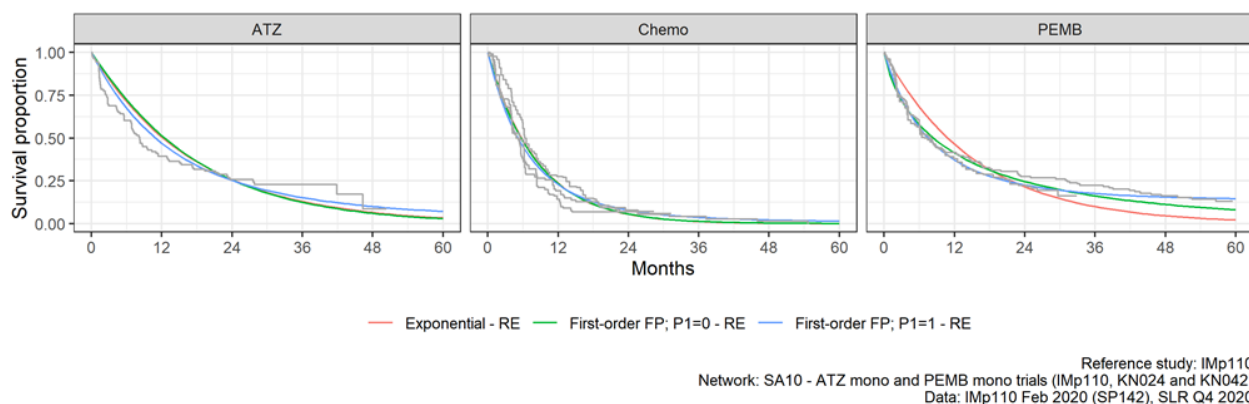
Siden firmaet har brukt en Bayesiansk tilnærming, fikk parameterene for studiespesifikke referansebehandlinger og ITC-spesifikke referansebehandlinger brede normal priors $N(0,10^4)$. Når en «random-effects» modell ble brukt, ble mellom-studie heterogeniteten estimert ved informative log-normal priors som anbefalt av Turner *et al.* (24).

3.2 MODELLSAMMENLINGNING – OVERLEVELSESKURVER

Kurvene med standard $power p_1, p_2 \in (-2, -1, -0.5, 0, 0.5, 1, 2)$ ble tilpasset. De ulike modellene ble sammenlignet ved å undersøke overlevelses- og hasardfunksjonene, vurdering av klinisk plausibilitet av den ekstrapolerte overlevelsen og «Deviance Information Criterion» (DIC)-målet for modell tilpassing. Roche fokuserte på førsteordens FP-modeller siden de mente disse modellene gav troverdige ekstrapoleringer. For OS og PFS valgte Roche en «random effects» Weibull model (førsteorden FP, $p_1=0$) grunnet best (PFS) og god (OS) matematisk tilpasning og konsistens mellom resultatene. Figur 10 under viser tilpasningen av ulike FP parametriske kurver til den observerte OS-kurven, mens figur 11 viser det samme for PFS.



Figur 10 Parametrisk tilpasning til OS KM-data, PD-L1 >50%-populasjonen. Roche valgte førsteordens random effects FP med $p1=0$ (grønn kurve). Høyt PD-L1 uttrykk ble identifisert med SP142 i IMpower 110 og 22C3 i pembrolizumab-studiene.



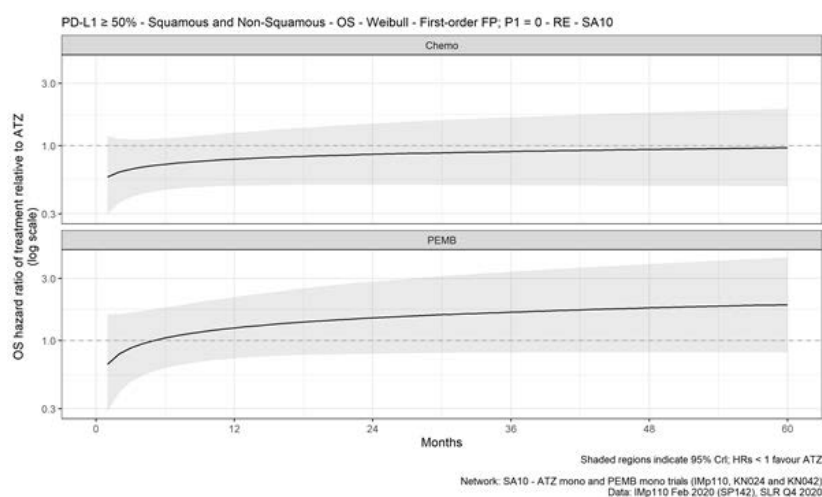
Figur 11 Parametrisk tilpasning til PFS KM-data, PD-L1 >50%-populasjonen. Roche valgte førsteordens random effects FP med $p1=0$ (grønn kurve). Høyt PD-L1 uttrykk ble identifisert med SP142 i IMpower 110 og 22C3 i pembrolizumab-studiene.

3.3 BASE CASE RESULTATER AV DEN INDIREKTE SAMMENLIGNINGEN

Høyt PD-L1 uttrykk ble identifisert med SP142 i IMpower 110 og 22C3 i pembrolizumab-studiene.

3.3.1 Totaloverlevelse

Hasardratioene (HR) for atezolizumab sammenlignet med kjemoterapi eller pembrolizumab endret seg over tid (Figur 12 og Tabell 5). Resultatene antyder ingen forskjell i HR mellom atezolizumab og enten kjemoterapi eller pembrolizumab (95% kredibilitetsintervallet (CrI) krysser 1, Figur 12).



Figur 12 Hasardratio for OS for atezolizumab sammenlignet med kjemoterapi (øverst) og pembrolizumab (nederst) mellom 0 og 60 måneder, for random effects FP-modellen, førsteorden, $P1=0$ (Weibull). Verdier under 1 er i favør av atezolizumab. Høyt PD-L1 uttrykk ble identifisert med SP142 i IMpower 110 og 22C3 i pembrolizumab-studiene.

Tabell 5 Hasardratio for OS for atezolizumab sammenlignet med kjemoterapi og pembrolizumab mellom 0 og 60 måneder, for random effects FP-modellen, førsteorden, $P1=0$ (Weibull). Verdier under 1 er i favør av atezolizumab. 95 % kredibilitetsinterval i parentes. Høyt PD-L1 uttrykk ble identifisert med SP142 i IMpower 110 og 22C3 i pembrolizumab-studiene.

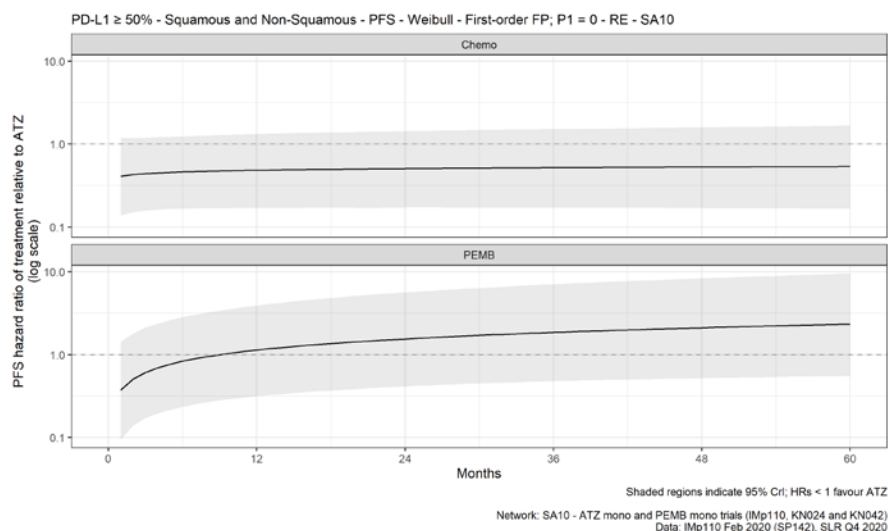
OS; HR of comparators relative to ATZ (95% CrI); HR < 1 favours ATZ

Time (months)	Chemo	PEMB
3	0.7 (0.4, 1.1)	0.9 (0.5, 1.6)
6	0.7 (0.5, 1.1)	1.0 (0.6, 1.8)
12	0.8 (0.5, 1.3)	1.3 (0.7, 2.2)
18	0.8 (0.5, 1.4)	1.4 (0.8, 2.5)
24	0.9 (0.5, 1.5)	1.5 (0.8, 2.8)
36	0.9 (0.5, 1.7)	1.7 (0.8, 3.4)
48	0.9 (0.5, 1.8)	1.8 (0.8, 3.9)
60	1.0 (0.5, 1.9)	1.9 (0.8, 4.3)

The first number indicates the median posterior estimate, while the numbers in brackets indicates the 95% posterior credible interval.

3.3.2 Progresjonsfri overlevelse

Det er ikke tilstrekkelig data til å konkludere med at hasardratioen for PFS var forskjellig mellom atezolizumab og hverken pembrolizumab eller kjemoterapi. Selv om PFS-hasardratioen for atezolizumab var lavere enn for kjemoterapi, krysset 95 % kredibilitetsintervallet 1, noe som tyder på at det ikke er en signifikant forskjell (Tabell 6 og Figur 13).



Figur 13 Hasardratio for PFS for atezolizumab sammenlignet med kjemoterapi (øverst) og pembrolizumab (nederst) mellom 0 og 60 måneder, for random effects FP-modellen, førsteorden, $P1=0$ (Weibull). Verdier under 1 er i favør av atezolizumab. Høyt PD-L1 uttrykk ble identifisert med SP142 i IMpower 110 og 22C3 i pembrolizumab-studiene.

Tabell 6 Hasardratio for PFS for atezolizumab sammenlignet med kjemoterapi og pembrolizumab mellom 0 og 60 måneder, for random effects FP-modellen, førsteorden, $P1=0$ (Weibull). Verdier under 1 er i favør av atezolizumab. 95 % kredibilitetsinterval i parentes. Høyt PD-L1 uttrykk ble identifisert med SP142 i IMpower 110 og 22C3 i pembrolizumab-studiene.

PFS; HR of comparators relative to ATZ (95% CrI);
HR < 1 favours ATZ

Time (months)	Chemo	PEMB
3	0.4 (0.2, 1.2)	0.6 (0.2, 2.1)
6	0.5 (0.2, 1.2)	0.8 (0.2, 2.8)
12	0.5 (0.2, 1.3)	1.1 (0.3, 3.9)
18	0.5 (0.2, 1.4)	1.4 (0.4, 4.8)
24	0.5 (0.2, 1.4)	1.5 (0.4, 5.6)

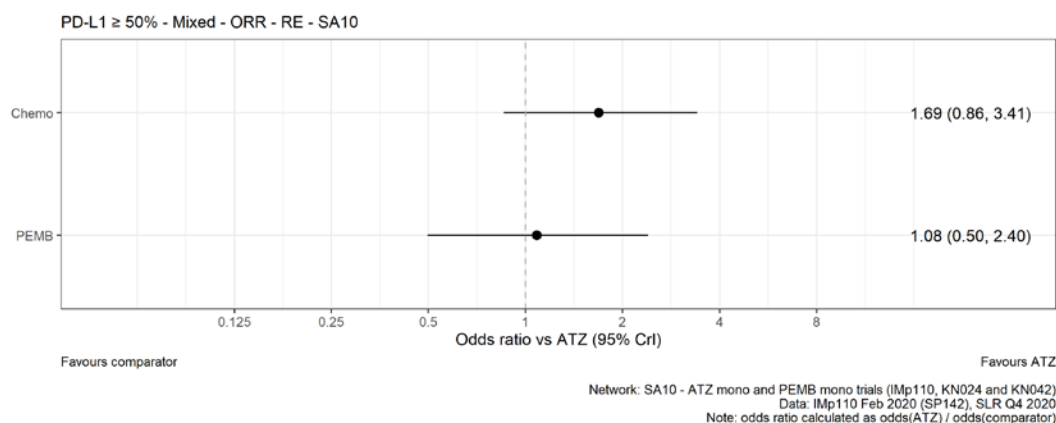
PFS; HR of comparators relative to ATZ (95% CrI);
HR < 1 favours ATZ

Time (months)	Chemo	PEMB
36	0.5 (0.2, 1.5)	1.9 (0.5, 7.1)
48	0.5 (0.2, 1.6)	2.1 (0.5, 8.4)
60	0.5 (0.2, 1.7)	2.3 (0.6, 9.5)

The first number indicates the median posterior estimate, while the numbers in brackets indicates the 95% posterior credible interval.

3.3.3 Objektiv responsrate

Random effects analysen av objektiv responsrate ga ikke nok data til å konkludere med at det er en signifikant forskjell mellom atezolizumab og hverken kjemoterapi eller pembrolizumab (Figur 14).



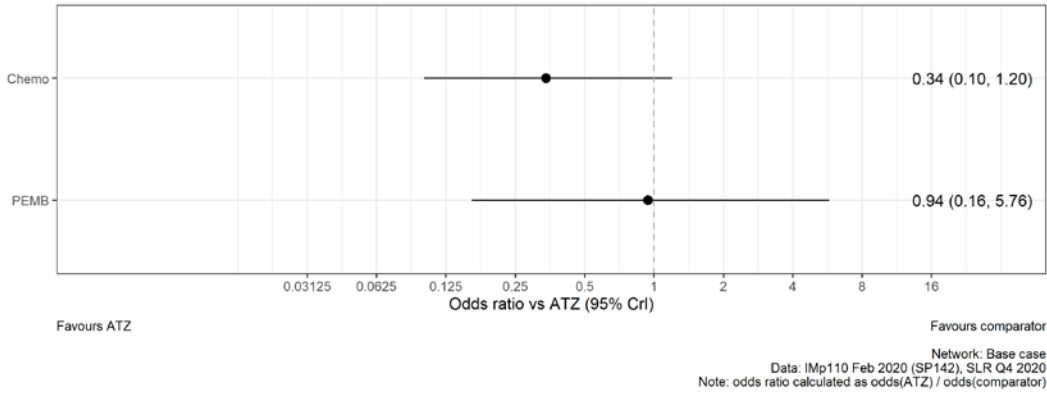
Figur 14 Objektiv responsrate av kjemoterapi og pembrolizumab sammenlignet med atezolizumab, random effects modell, OR>1 er i favør av atezolizumab. Høyt PD-L1 uttrykk ble identifisert med SP142 i IMpower 110 og 22C3 i pembrolizumab-studiene.

3.3.4 Bivirkninger

Sammenligningen viser at kjemoterapi hadde flere behandlingsrelaterte uønskede hendelser (TRAE) enn atezolizumab, men det var ikke signifikant forskjell i alle behandlingsrelaterte uønskede hendelser, eller stans i behandlingen grunnet uønskede hendelser. Det var ingen signifikante forskjeller mellom pembrolizumab og atezolizumab (Figur 15).

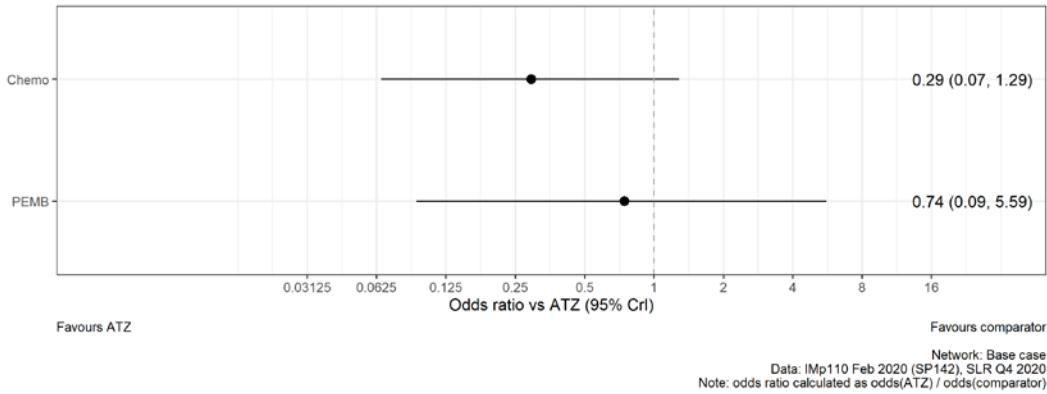
A.

PD-L1 ≥ 50% - Mixed - Any TRAE - RE - Base case



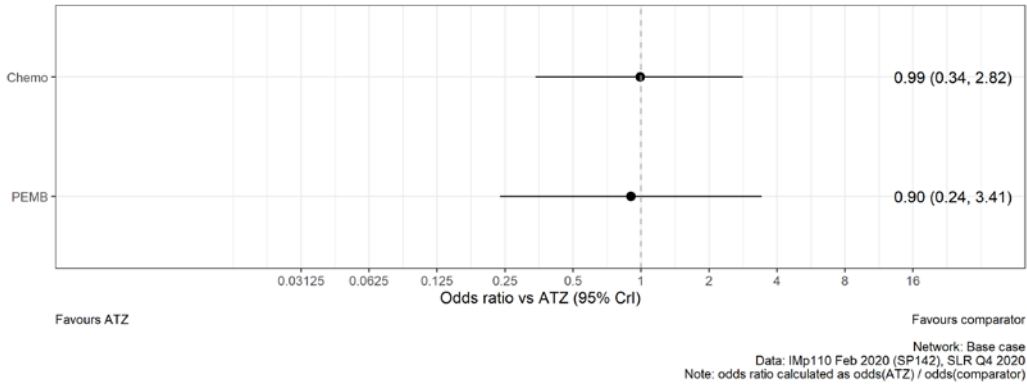
B.

PD-L1 ≥ 50% - Mixed - Any TRAE Grade 3+ - RE - Base case

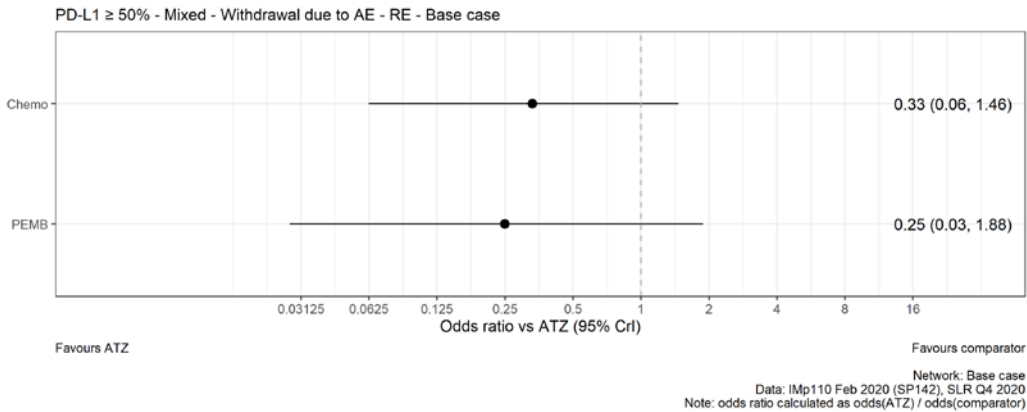


C.

PD-L1 ≥ 50% - Mixed - Any TRSAE - RE - Base case



D.



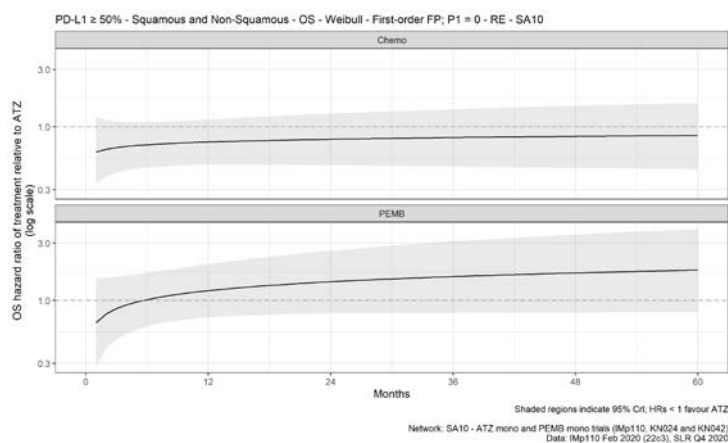
Figur 15 Oddsratio for alle TRAE av alle grad (A), grad 3+ (B), behandlingsrelaterte alvorlige uønskede hendelser (TRSAE) (C) eller stans i behandlingen grunnet uønskede hendelser (D) for PD-L1 \geq 50% eller TC3/IC3 undergruppen, uavhengig av histologi. Oddsratio $<$ 1 er i favør av atezolizumab. Høyt PD-L1 uttrykk ble identifisert med SP142 i IMpower 110 og 22C3 i pembrolizumab-studiene.

3.4 SENSITIVITETSANALYSE FOR DEN INDIREKTE SAMMENLIGNINGEN

Høyt PD-L1 uttrykk ble identifisert med 22C3 i IMpower 110 og pembrolizumab-studiene.

3.4.1 Totaloverlevelse

Dataene viser ingen forskjell i HR mellom atezolizumab og enten kjemoterapi eller pembrolizumab (95% CrI krysser 1, Figur 16 og Tabell 7). Sensitivitetsanalyse viser numerisk forbedret effekt av atezolizumab vs kjemoterapi enn base caseanalyse.



Figur 16 Hasardratio for OS for atezolizumab sammenlignet med kjemoterapi (øverst) og pembrolizumab (nederst) mellom 0 og 60 måneder, for random effects FP-modellen, førsteorden, $P1=0$ (Weibull). Verdier under 1 er i favør av atezolizumab. Høyt PD-L1 uttrykk ble identifisert med 22C3 i IMpower 110 og pembrolizumab-studiene.

Tabell 7 Hasardratio for OS for atezolizumab sammenlignet med kjemoterapi og pembrolizumab mellom 0 og 60 måneder, for random effects FP-modellen, førsteorden, $P1=0$ (Weibull). Verdier under 1 er i favør av atezolizumab. 95 % kredibilitetsinterval i parentes. Høyt PD-L1 uttrykk ble identifisert med 22C3 i IMpower 110 og pembrolizumab-studiene.

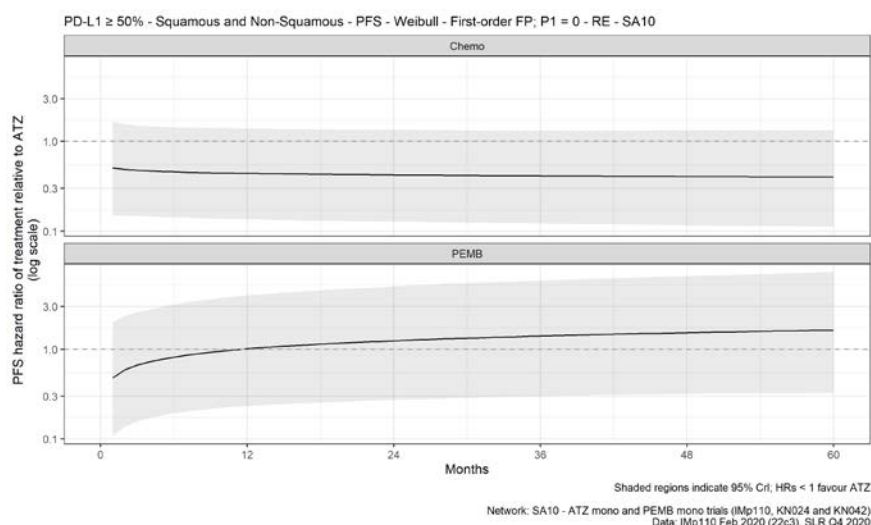
OS; HR of comparators relative to ATZ (95% CrI); HR < 1 favours ATZ

Time (months)	Chemo	PEMB
3	0.7 (0.4, 1.1)	0.9 (0.5, 1.6)
6	0.7 (0.5, 1.1)	1.0 (0.6, 1.7)
12	0.7 (0.5, 1.1)	1.2 (0.7, 2.0)
18	0.8 (0.5, 1.2)	1.3 (0.8, 2.3)
24	0.8 (0.5, 1.3)	1.4 (0.8, 2.6)
36	0.8 (0.5, 1.4)	1.6 (0.8, 3.1)
48	0.8 (0.5, 1.5)	1.7 (0.8, 3.5)
60	0.8 (0.4, 1.6)	1.8 (0.8, 3.9)

The first number indicates the median posterior estimate, while the numbers in brackets indicates the 95% posterior credible interval.

3.4.2 Progresjonsfri overlevelse

Det er ikke tilstrekkelig data til å konkludere med at HR for PFS var forskjellig mellom atezolizumab og hverken pembrolizumab eller kjemoterapi. Selv om PFS-hazarden for atezolizumab var levere enn for kjemoterapi, krysset 95 % CrI 1, noe som tyder på at det ikke er en signifikant forskjell (Figur 17 og Tabell 8). Sensitivitetsanalyse viser numerisk forbedret effekt av atezolizumab vs kjemoterapi enn base caseanalyse.



Figur 17 Hasardratio for PFS for atezolizumab sammenlignet med kjemoterapi (øverst) og pembrolizumab (nederst) mellom 0 og 60 måneder, for random effects FP-modellen, førsteorden, $P1=0$ (Weibull). Verdier under 1 er i favør av atezolizumab. Høyt PD-L1 uttrykk ble identifisert med 22C3 i IMpower 110 og pembrolizumab-studiene.

Tabell 8 Hasardratio for PFS for atezolizumab sammenlignet med kjemoterapi og pembrolizumab mellom 0 og 60 måneder, for random effects FP-modellen, førsteorden, $P1=0$ (Weibull). Verdier under 1 er i favør av atezolizumab. 95 % kredibilitetsinterval i parentes. Høyt PD-L1 uttrykk ble identifisert med 22C3 i IMpower 110 og pembrolizumab-studiene.

PFS; HR of comparators relative to ATZ (95% CrI);
HR < 1 favours ATZ

Time (months)	Chemo	PEMB
3	0.5 (0.1, 1.5)	0.7 (0.2, 2.6)
6	0.5 (0.1, 1.4)	0.8 (0.2, 3.2)
12	0.4 (0.1, 1.4)	1.0 (0.2, 4.0)
18	0.4 (0.1, 1.4)	1.1 (0.3, 4.6)
24	0.4 (0.1, 1.4)	1.2 (0.3, 5.0)
36	0.4 (0.1, 1.3)	1.4 (0.3, 5.8)

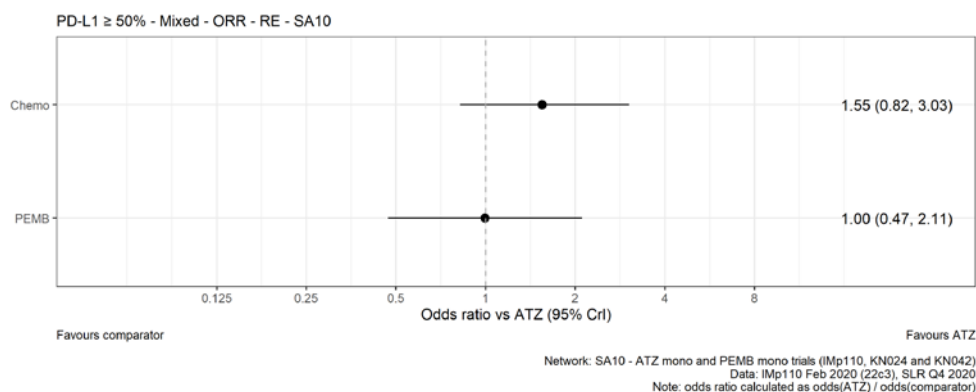
PFS; HR of comparators relative to ATZ (95% CrI);
HR < 1 favours ATZ

Time (months)	Chemo	PEMB
48	0.4 (0.1, 1.3)	1.5 (0.3, 6.6)
60	0.4 (0.1, 1.3)	1.6 (0.3, 7.2)

The first number indicates the median posterior estimate, while the numbers in brackets indicates the 95% posterior credible interval.

3.4.3 Objektiv responsrate

Resultatene er lik base caseanalysen. Random effects analysen av objektiv responsrate ga ikke nok data til å konkludere med at det er en forskjell mellom atezolizumab og hverken kjemoterapi eller pembrolizumab (Figur 18).



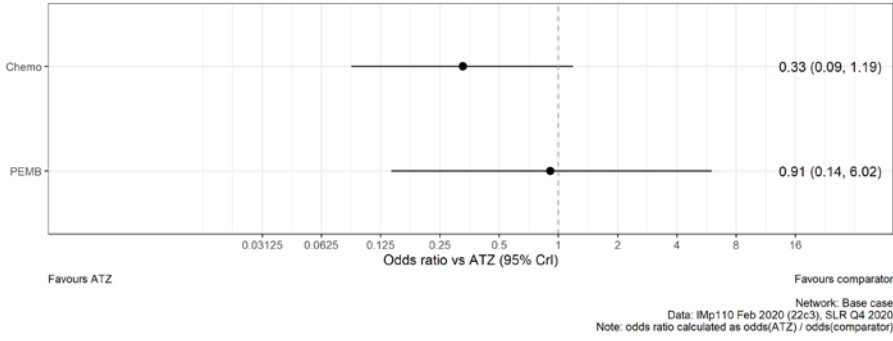
Figur 18 Objektiv responsrate av kjemoterapi og pembrolizumab sammenlignet med atezolizumab, random effects modell, OR>1 er i favør av atezolizumab. Høyt PD-L1 uttrykk ble identifisert med 22C3 i IMpower 110 og pembrolizumab-studiene.

3.4.4 Bivirkninger

Sammenligningen viser at kjemoterapi hadde flere behandlingsrelaterte uønskede hendelser (TRAE) av grad 3 eller høyere enn atezolizumab, men det var signifikant forskjell i alle behandlingsrelaterte uønskede hendelser for sammenlikning av atezolizumab med hverken kjemoterapi eller pembrolizumab. For stans i behandlingen grunnet uønskede hendelser var det signifikante forskjeller og i favør atezolizumab (Figur 19).

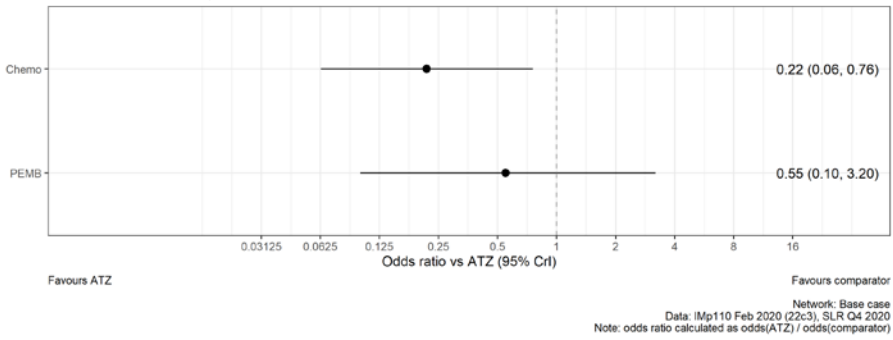
A.

PD-L1 ≥ 50% - Mixed - Any TRAE - RE - Base case



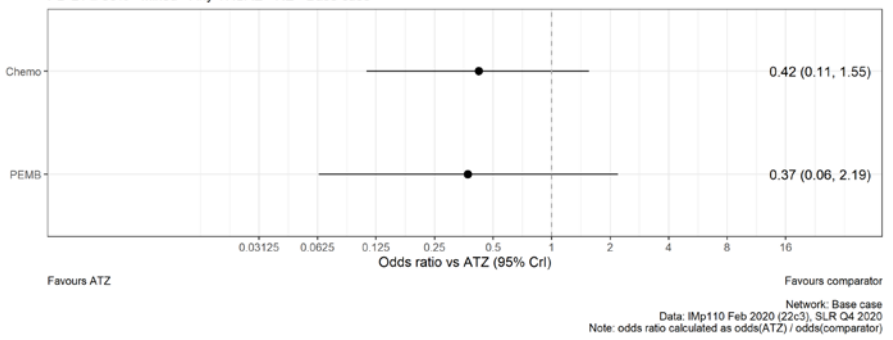
B.

PD-L1 ≥ 50% - Mixed - Any TRAE Grade 3+ - RE - Base case

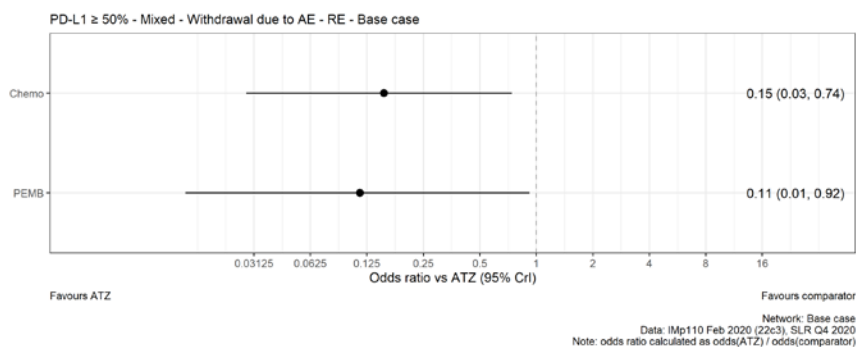


C.

PD-L1 ≥ 50% - Mixed - Any TRSAE - RE - Base case



D.



Figur 19 Oddsratio for alle TRAE av alle grad (A), grad 3+ (B), TRSAE (C) eller stans i behandlingen grunnet uønskede hendelser (D) for PD-L1 \geq 50% eller TC3/IC3 undergruppen, uavhengig av histologi. Oddsratio < 1 er i favør av atezolizumab. Høyt PD-L1 uttrykk ble identifisert med 22C3 i IMpower 110 og pembrolizumab-studiene.

3.5 LEGEMIDDELVERKETS VURDERING AV DEN INDIREKTE SAMMENLIGNINGEN

På grunn av at hasarden ikke var proporsjonal brukte Roche FP- modellering i den indirekte sammenligningen. Legemiddelverket er enige i at antagelsen om proporsjonal hasard ikke holder, hverken innad i studiene eller mellom studiene. Derfor er ikke en vanlig indirekte sammenligning basert på en konstant hasardratio metodisk korrekt. FP metodologi tillater en fleksibel modellering av hasardfunksjonene og er en akseptabel metodikk for nettverksmetaanalyser (23). Roche har beskrevet metoden og prespesifiserte priors for en Bayesiansk tilnærming grundig. Bruken av en publisert prior for variansen av β intercept mellom studier (hentet fra (24)) har tidligere blitt akseptert i metodevurderingen for atezolizumab i andrelinje NSCLC (25).

Modellene ble valgt basert på beste matematiske tilpasning (lavest DIC) og ved å ta hensyn til konsistens mellom de ulike endepunktene. Den visuelle tilpasningen for de parametriske funksjonene er presentert i Figur 10 og Figur 11. Legemiddelverket mener at Roche sin hovedmodell ($p_1=0$, random effects) for OS gir en fornuftig visuell tilpasning til atezolizumab, men overestimerer OS for kjemoterapi og pembrolizumab. Derfor er det rimelig å anta at ITC-en-resultater basert på disse parametriske funksjonene ikke går i favør atezolizumab. Når det gjelder PFS, tilpasset Roche sin hovedmodell ($p_1 = 0$, random effects) kjemoterapi og pembrolizumab KM-data godt. Den parametriske modellen overvurderer imidlertid PFS i atezolizumabarmen de første 20 månedene, og undervurderer den etter 24 måneder. Usikkerheten rundt resultatene er derfor stor.

Basecase i den indirekte sammenligningen (basert på SP142-testen i IMpower 110) gir ikke grunnlag for å konkludere med at det er en forskjell i effekten mellom atezolizumab og enten pembrolizumab eller kjemoterapi. Når det gjelder OS, blir atezolizumab lik kjemoterapi over tid, noe som er i samsvar med

IMpower 110. Samtidig viser analysene at atezolizumab er numerisk dårligere enn pembrolizumab, noe som delvis kan forklares med overvurderingen av pembrolizumab-effekten. Når det gjelder PFS, synes atezolizumab å være numerisk bedre enn kjemoterapi, men også numerisk dårligere enn pembrolizumab over tid. Det er vanskelig å fastslå om dette er en reel trend, men det er klart at den dårlige tilpasningen av en parametrisk funksjon til atezolizumab-data tilfører usikkerhet. I tillegg er det forskjeller i oppfølgingstiden og PFS-definisjonen på tvers av studiene. Resultatene av en sensitivitetsanalyse (basert på 22C3-testen i IMpower 110) viser en mer lik PFS-effekt mellom atezolizumab og pembrolizumab, men ettersom pasningen av parametriske funksjoner ikke ble vist, er det vanskelig å tillegge disse resultatene mer vekt enn basecaseanalysen. Aatezolizumab viser en numerisk bedre ORR og bivirkningsprofil mot kjemoterapi og lignende ORR og bivirkningsprofil som pembrolizumab (både basecase og sensitivitetsanalyse).

Oppsummert viser den indirekte sammenligningen ingen statistisk signifikante forskjeller mellom atezolizumab og pembrolizumab for OS, PFS, ORR eller bivirkninger. Samtidig er det store begrensninger i den innsendte analysen, blant annet mulig bias i vurdering av respons, forskjeller i etterfølgende behandling og dårlig visuell tilpasning til de empiriske dataene.

4 OPPSUMMERING OG DISKUSJON

I denne rapporten har Legemiddelverket vurdert om det er rimelig å anta sammenlignbar effekt og sikkerhet mellom atezolizumab og pembrolizumab monoterapi til pasienter med høyt PD-L1-uttrykk. Legemiddelverket har gjort en vurdering av de tilgjengelige dataene og beskrevet styrker og svakheter med dokumentasjonen.

I all hovedsak er studiepopulasjonene tilstrekkelig like til at det er rimelig å sammenligne studiene i en indirekte sammenligning (ITC). Siden Legemiddelverket tidligere har konkludert med at pasientpopulasjonen fra Keynote-024 er tilstrekkelig lik norsk klinisk praksis (26), er det rimelig å si at dette også gjelder for populasjonen i IMpower 110.

Noen forskjeller mellom studiene ble identifisert, men det er ingen klar retning av skjevhet i ITC-resultatene. De viktigste er:

- Høy grad av behandlingsbytte i Keynote-024, sammenlignet med IMpower 110, noe som vil gjøre OS-effektestimatet for pembrolizumab sammenlignet med kjemoterapi dårligere. På den annen side, var andel pasienter som fikk immunterapi i kjemoterapiarmen lavere i Keynote-042 enn i IMpower 110.
- Utprøvervurdert PFS i IMpower 110 og Keynote-024, mens den var vurdert av en blindet komité i Keynote-42. Utprøvervurdert PFS øker faren for bias i favør av intervensjon innen studier, men det er uklart hvordan dette påvirker resultatene av ITC-en.

Den indirekte sammenligningen gir ikke grunnlag for å konkludere med at det er en forskjell i effekten mellom atezolizumab og enten pembrolizumab eller kjemoterapi. Når det gjelder OS, blir atezolizumab lik kjemoterapi over tid, noe som er i samsvar med IMpower 110. Samtidig virker atezolizumab numerisk dårligere enn pembrolizumab, noe som delvis kan forklares at effekten av pembrolizumab overestimeres i analysene. Når det gjelder PFS, synes atezolizumab å være numerisk bedre enn kjemoterapi, men også numerisk dårligere enn pembrolizumab over tid. Det er vanskelig å fastslå om dette er en reel trend, men den dårlige tilpasningen av en parametrisert funksjon til atezolizumab-data tilfører usikkerhet. I tillegg er det forskjeller i oppfølgingstiden og PFS-definisjonen på tvers av studiene. Atezolizumab viser en numerisk bedre ORR og bivirkningsprofil mot kjemoterapi og lignende ORR og bivirkningsprofil som pembrolizumab (både basecase og sensitivitetsanalyse).

Forskjeller i testmetoder for PD-L1-uttrykk (mindre sensitiv SP142 i IMpower 110 enn 22C3 i pembrolizumab-studier) kunne også ha bidratt til skjevhet i ITC-resultatene, muligens til fordel for atezolizumab. Imidlertid bekreftet den etterspurte sensitivitetsanalysen (basert på 22C3-testing i IMpower 110) robustheten til basecases resultatene. Samtidig brukes det i hovedsak en annen test (SP263) i norsk klinisk praksis. De tilgjengelige dataene tyder på at flere pasienter med høyt PD-L1-uttrykk er selektert med SP263 enn med 22C3 eller SP142, og at fordelene med atezolizumab er den minste når SP263 brukes (17). Selv om dette ikke påvirker resultatet av den indirekte sammenligningen, øker det usikkerheten rundt generaliserbarheten av IMpower 110 til norsk klinisk praksis.

Det er heller ikke grunn til å anta at andre kostnader enn legemiddelkostnader og administrasjonskostnader vil være forskjellig mellom atezolizumab og pembrolizumab, eventuelle forskjeller i administrasjonskostnader kan tas hensyn til i et mulig anbud.

Legemiddelverket mener det er stor usikkerhet knyttet til om effekten av atezolizumab og pembrolizumab er tilstrekkelig like til å kunne vurderes som faglig likeverdige. Samtidig har vi heller ikke identifisert statistisk signifikante forskjeller mellom atezolizumab og pembrolizumab. Kliniske eksperter påpeker at pembrolizumab fortsatt ved siste datakutt viser statistisk signifikant økt totaloverlevelse mot kjemoterapi, mens ved siste datakutt fra IMpower 110 var ikke totaloverlevelsen statistisk signifikant mot kjemoterapi. Den endelige vurderingen av dette bør gjøres av de kliniske ekspertene i LIS spesialistgruppen for onkologi, basert på en helhetsvurdering der usikkerheten i analysen veies opp mot fordelene med å ha flere tilgjengelige legemidler i anbudet.

Statens legemiddelverk, 01-06-2021

Elisabeth Bryn
enhetsleder

Navn på alle saksutreder/e
Ania Urbaniak
Randi Krontveit
Bjørn Oddvar Strøm

REFERANSER

1. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom 2020 [Available from: https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/lungekreft-mesoteliom-og-thymom-handlingsprogram/Nasjonalt%20handlingsprogram%20for%20lungekreft%20mesoteliom%20og%20thymom.pdf/_attachment/inline/f06d10a9-1ca8-441c-bca0-cd419794def7:310c8f10952899f311f736f4aba19409e340c085/Nasjonalt%20handlingsprogram%20for%20lungekreft%20mesoteliom%20og%20thymom.pdf].
2. Legemiddelverk S. Preparatomtale- Tecentriq 2021 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecentriq-epar-product-information_no.pdf].
3. Cancer Registry of Norway. Cancer in Norway 2019 - Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway. Oslo; 2020.
4. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom. 2020.
5. Krefregisteret. Lungekreft 2020 [Available from: <https://www.krefregisteret.no/Temasider/kreftformer/Lungekreft>].
6. Legemiddelverk S. Hurtig metodevurdering - Pembrolizumab (Keytruda) til førstelinjebehandling av metastatisk ikke-småcelletlungkreft med tumor som uttrykker PD-L1 med $\geq 50\%$. 2017 [Available from: https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/K/Keytruda_%20lungekreft_1L%20%202017.pdf].
7. Sykehusinnkjøp HF. LIS ANBEFALINGER FOR ONKOLOGISKE OG KOLONISTIMULERENDE LEGEMIDLER 2020 [Available from: <https://sykehusinnkjop.no/seksjon/avtaler-legemidler/Documents/Onkologi/Anbefalinger%20for%20onkologi%20pr%2006.11.2020.pdf>].
8. Statens Legemiddelverk. Preparatomtale - Keytruda 2020 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_no.pdf].
9. Herbst RS, Giaccone G, de Marinis F, Reinmuth N, Vergnenegre A, Barrios CH, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of PD-L1–Selected Patients with NSCLC. 2020;383(14):1328-39.
10. Herbst R, De Marinis F, Giaccone G, Vergnenegre A, Barrios C, Morise M, et al. FP13.03 IMpower110: Updated OS Analysis of Atezolizumab vs Platinum-Based Chemotherapy as First-Line Treatment in PD-L1–Selected NSCLC. Journal of Thoracic Oncology. 2021;16(3):S224-S5.
11. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1–Positive Non–Small-Cell Lung Cancer. 2016;375(19):1823-33.
12. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or Greater.

Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2019;37(7):537-46.

13. Brahmer JR, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. LBA51 KEYNOTE-024 5-year OS update: First-line (1L) pembrolizumab (pembro) vs platinum-based chemotherapy (chemo) in patients (pts) with metastatic NSCLC and PD-L1 tumour proportion score (TPS) $\geq 50\%$. *Annals of Oncology*. 2020;31:S1181-S2.
14. Mok TSK, Wu Y-L, Kudaba I, Kowalski DM, Cho BC, Turna HZ, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. 2019;393(10183):1819-30.
15. Cho BC, Wu Y, Lopes G, Kudaba I, Kowalski DM, Turna HZ, et al. FP13.04 KEYNOTE-042 3-Year Survival Update: 1L Pembrolizumab vs Platinum-Based Chemotherapy for PD-L1+ Locally Advanced/Metastatic NSCLC. *Journal of Thoracic Oncology*. 2021;16(3):S225-S6.
16. Mok TSK, Wu YL, Kudaba I, Kowalski DM, Cho BC, Turna HZ, et al. Final analysis of the phase III KEYNOTE-042 study: Pembrolizumab (Pembro) versus platinum-based chemotherapy (Chemo) as first-line therapy for patients (Pts) with PD-L1+ positive locally advanced/metastatic NSCLC. *Annals of Oncology*. 2019;30:i38.
17. Brahmer J, Rodríguez-Abreu D, Robinson A, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. OA 17.06 Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab vs Platinum-Based Chemotherapy for Advanced NSCLC With PD-L1 TPS $\geq 50\%$. *Journal of Thoracic Oncology*. 2017;12(11):S1793-S4.
18. Brahmer JR, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. LBA51 KEYNOTE-024 5-year OS update: First-line (1L) pembrolizumab (pembro) vs platinum-based chemotherapy (chemo) in patients (pts) with metastatic NSCLC and PD-L1 tumour proportion score (TPS) $\geq 50\%$. *Annals of Oncology*. 2020;31:S1181-S2.
19. Norum J, Nieder C. Tobacco smoking and cessation and PD-L1 inhibitors in non-small cell lung cancer (NSCLC): a review of the literature. *ESMO Open*. 2018;3(6):e000406-e.
20. Koomen BM, Badrising SK, van den Heuvel MM, Willems SM. Comparability of PD-L1 immunohistochemistry assays for non-small-cell lung cancer: a systematic review. *Histopathology*. 2020;76(6):793-802.
21. Herbst RS, de Marinis F, Giaccone G, Reinmuth N, Vergnenègre A, Barrios C, et al. LBA1 Clinical efficacy of atezolizumab (atezo) in biomarker subgroups by SP142, SP263 and 22C3 PD-L1 immunohistochemistry (IHC) assays and by blood tumour mutational burden (bTMB): Results from the IMpower110 study. *Annals of Oncology*. 2019;30:xi62-xi3.
22. Julian PT Higgins JS, Matthew J Page, Roy G Elbers, Jonathan AC Sterne. Chapter 8: Assessing risk of bias in a randomized trial. In: Higgins JPT TJ, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA, editor. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 61 (updated September 2020) 2020.
23. Jansen JP. Network meta-analysis of survival data with fractional polynomials. *BMC Medical Research Methodology*. 2011;11(1):61.
24. Turner RM, Jackson D, Wei Y, Thompson SG, Higgins JP. Predictive distributions for between-study heterogeneity and simple methods for their application in Bayesian meta-analysis. *Statistics in medicine*. 2015;34(6):984-98.

25. Statens Legemiddelverk. Hurtig metodevurdering - Atezolizumab (Tecentriq) for lokalavansert eller metastatisk PD-L1 positiv ikke-småcellet lungekreft – etter tidligere behandling med kjemoterapi 2018 [Available from:

https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/T/Tecentriq_lungekreft_2018.pdf.

26. Legemiddelverk. S. Hurtig metodevurdering - Pembrolizumab (Keytruda) til førstelinjebehandling av metastatisk ikke-småcellet lungekreft med tumor som uttrykker PD-L1 med ≥ 50 % . . 2017.

VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT
