

## **Tecentriq (atezolizumab)** som andra linjens behandling av icke-småcellig lungcancer (NSCLC)

### *En preliminär bedömning*

Datum för färdigställande av rapport: 2017-07-05

Datum för leverans: 2017-09-22

Denna bedömningsrapport är utformad för att ge en bild av ett kommande läkemedels eller ny indikations potentiella värde och dess sannolika konsekvens för sjukvården. Rapporten är inte en läkemedelsvärdering utan ett tidigt underlag ämnat för landstingens förberedelser. Informationen om ett nytt läkemedel är vanligen begränsad innan det godkänts och slutsatserna som dras i detta dokument måste därför betraktas som preliminära. Rapporten gäller vid den tidpunkt den skrevs och revideras inte. Komplettering sker dock vad gäller viss regulatorisk information, såsom godkännandedatum för läkemedlet.

Den tidiga bedömningsrapporten tas fram av 4-länsgruppen (VGR, SLL, RÖ och RS) på uppdrag av SKL.

Bedömningsrapporten är främst ämnad för läkemedelsstrategiskt arbete i Sveriges regioner och landsting. Om annan organisation önskar tillgång till materialet ska denna kontakta koordinatören (Anna Bergkvist Christensen) i Region Skåne.

### **Rapport**

#### **Allmänt om substansen**

Atezolizumab (Tecentriq) från Roche/Genentech är en monoklonal antikropp mot liganden för programmerad celledöd (PD-L1), som binder till PD-1-receptorn [1]. PD-L1 uttrycks bland annat hos vissa typer av icke-småcellig lungcancer (NSCLC). Genom att neutralisera PD-L1 uteblir inaktiveringen av PD-1-receptorn på T-celler och det antitumorala T-cellsmedierade immunsvaret förstärks, en mekanism som även kallas ”check point inhibition”[2].

Förväntad dosering av atezolizumab är 1200 mg var tredje vecka under dag ett av en treveckorscykel [3, 4].

#### **Förväntat godkännande**

Företaget lämnade in ansökan för den nya indikationen till EMA i september 2016 och godkännandet kom i sept 2017.

#### **Kliniskt behov och patientpopulation**

I Sverige drabbas cirka 3 800 personer av lungcancer varje år [5]. Sjukdomen har de senaste decennierna minskat bland män och ökat bland kvinnor. I dag får lika många kvinnor som män lungcancer. De flesta patienterna är 69 år eller äldre. Färre än fem procent är under 50 år vid diagnos. Den totala femårsöverlevnaden vid lungcancer är 16 procent. Trots att 30–40 procent av patienterna initialt svarar på cytostatikabehandling fortskrider sjukdomen så småningom under eller efter avslutad behandling hos samtliga patienter. Omkring 3 500 personer dör årligen i lungcancer som är den cancerformen som tar flest liv i Sverige [5].

Lungcancer delas in i två huvudgrupper: NSCLC respektive småcellig lungcancer (SCLC). NSCLC utgör cirka 80 procent och delas in i flera undergrupper där adenocarcinom och skivepitelcancer är de vanligaste typerna [6].

Om atezolizumab blir godkänt av EMA för patienter med NSCLC med sjukdomsprogress under eller efter platinabaserad kemoterapi, det vill säga samma indikation godkändes av FDA [7], skulle i Sverige maximalt 2 700 patienter om året kunna bli aktuella för behandling (beräknat på att 10-15 procent av patienterna med NSCLC blir kurativt behandlade med kirurgi eller strålning [8]).

### Förskrivarkategori

Läkare med specialistkompetens inom onkologi eller lungmedicin.

### Rekommenderad behandling idag

Behandlingsarsenalen vid NSCLC har under senare år utökats med så kallade riktade terapier mot mutationer av receptorgenom för epidermal tillväxtfaktor (EGFR), vaskulär endotelial tillväxtfaktor (VEGF) eller translokation av anaplastiskt lymfomkinas ALK [9]. Dessa förändringar ses dock endast hos en mindre andel av patienterna [10]. I övriga fall är kirurgisk resektion, radioterapi och cytostatikabehandling första linjens behandling [11].

Enligt ett vårdprogram från regionala cancercentrum i samverkan är cytostatikabehandling vid NSCLC normalt en kombination av två läkemedel [12]. Bäst dokumenterad är en kombination av cis- eller karboplatin med något av läkemedlen docetaxel, gemcitabin, paklitaxel, pemetrexed eller vinorelbin ('tredje generationens' läkemedel).

Terapirekommendationer enligt översikt i Läkemedelsboken [8] finns i **Tabell 1**.

**Tabell 1. Terapirekommendationer – Icke-småcellig lungcancer [8].**

Stadium I–II	Kirurgisk resektion (lobektomi, pulmektomi) + adjuvant cytostatikabehandling, i första hand cisplatin + vinorelbin
Stadium III – Performance status 0–2	Radioterapi + konkomitant cisplatinbaserad cytostatikabehandling
Stadium IV – WHO performance status 0–1, ej aktiverande EGFR-mutation	Cytostatikabehandling, 1:a linjen: cisplatin + gemcitabin, vinorelbin, docetaxel, paklitaxel eller pemetrexed*
Ej skivepitelcancer, ej CNS-metastaser	Tillägg av bevacizumab kan övervägas
WHO performance status 2, ej aktiverande EGFR-mutation	Cytostatikabehandling, 1:a linjen: karboplatin + gemcitabin, vinorelbin, docetaxel, paklitaxel eller pemetrexed*
Performance status 0–3, aktiverande EGFR-mutation	Målriktad terapi, 1:a linjen: erlotinib eller gefitinib
Stadium IV, recidiv/progression – Performance status 0–2	Cytostatikabehandling, 2:a linjen: docetaxel, pemetrexed* eller erlotinib
Performance status 3–4	Palliativ vård

\* Pemetrexed rekommenderas ej vid NSCLC av skivepiteltyp [11]

### Klinisk effekt

Atezolizumab har jämförts mot docetaxel på patienter med tidigare behandlad NSCLC i en fas III-studie med 1 225 patienter [4] och i en fas II-studie med 287 patienter [3].

Den öppna fas III-multicenterstudien (OAK) hade huvudsyftet att analysera om atezolizumab medför en bättre total överlevnad (OS) uttryckt som tiden från randomisering till död oavsett dödsorsak – både i den primära analyspopulationen (ITT) och i en subpopulation med PD-L1-uttryck  $\geq 1$  procent i tumörceller (TC1/2/3) och tumörinfiltrerande immunceller (IC1/2/3; tabell 2) [4].

Totalt randomiserades 613 patienter till 1200 mg atezolizumab var tredje vecka och 612 till 75 mg/m<sup>2</sup> docetaxel var tredje vecka [4]. De inkluderade patienterna hade fått en eller två omgångar med cytotoxisk platinabaserad kemoterapi för NSCLC av stadium IIIB eller IV. Inför behandlingen analyserades samtliga patienter avseende PD-L1-uttryck, men något tröskelvärde av PD-L1 för att kunna inkluderas i studien användes inte. PD-L1-uttryck och subgrupper baserade på förekomst av infiltrerande immunceller (IC) eller tumörceller (TC), liksom subgrupper baserade på mutation (EGFT, EML4-ALK eller KRAS) samt histologisk cancertyp (skivepitel eller ej) redovisas. Patienter med autoimmuna sjukdomar eller patienter som behandlats med docetaxel, CD137 agonister, anti CTLA4 eller med terapier mot PD-L1 och PD-1 exkluderades.

Av de totalt inkluderade 1225 patienterna var 61 procent män och 39 procent kvinnor. Totalt behandlades 609 med atezolizumab och 578 med docetaxel [11]. Effektdata redovisas för den så kallade primära analyspopulationen (ITT-populationen), som består av de 850 patienter som inkluderades mellan den 11/3 2014 och den 28/11 2014(14). I denna population erhöll 425 patienter atezolizumab och 425 patienter docetaxel. De patienter som inkluderats senare, fram till 29/4 2015, har på grund av den kortare behandlingstiden bara ingått i säkerhetsanalysen. Av patienterna i ITT-populationen hade 222/850 (26 %) NSCLC av skivepiteltyp och 628/850 (74 %) NSCLC av icke-skivepiteltyp.

I ITT-populationen var medianöverlevnaden (OS) 13,8 månader (95 % KI: 11,8–15,7) med atezolizumab och 9,6 månader (8,6–11,2) med docetaxel. Hazardkvot (HR) 0,73 (95 % KI: 0,62–0,87),  $p=0,0003$ . I populationen med PD-L1 uttryck  $\geq 1$  procent (TC1/2/3 eller IC1/2/3-populationen) var medianöverlevnaden med atezolizumab ( $n=241$ ) 15,7 månader (95 % KI: 12,6–18,0) jämfört med 10,3 månader (8,8–12,0) med docetaxel ( $n=222$ ). HR 0,74 (95 % KI: 0,58–0,93),  $p=0,0102$ .

Den största skillnaden mellan atezolizumab och docetaxel avseende OS noterades i gruppen TC3 (PD-L1 uttryck  $\geq 50$  % av tumörcellerna) eller IC3 (PD-L1  $\geq 10$  % av tumörinfiltrerande immunceller). I denna subgrupp som bestod av 137 patienter var medianöverlevnaden 20,5 månader med atezolizumab jämfört med 8,9 månader med docetaxel HR 0,41(0,27 – 0,64). Effektdata presenteras i tabell 2 och tabell 3 [4].

Den öppna fas II-studien (POPLAR) [3] hade ett liknade upplägg och samma doseringsregim som OAK. I denna studie randomiserades 144 patienter till atezolizumab och 143 till docetaxel. Man inkluderade patienter med avancerad NSCLC och sjukdomsprogress efter platinabaserad kemoterapi [3]. Av de inkluderade patienterna hade 97/287 (34 %) NSCLC av skivepiteltyp och 190/287 (66 %) NSCLC av icke-skivepiteltyp. De flesta patienterna 189/287 (66 %) hade behandlats med en linje med kemoterapi medan 98/287 (34 %) hade behandlats med två linjer med kemoterapi före inklusion i studien [3].

Det primära effektmåttet var OS i hela populationen och i subgrupper med olika grad av PD-L1-uttryck. Sekundära utfallsmått inkluderade bland annat objektiva behandlingsvar, enligt RESIST v1.1 progressionsfri överlevnad (PFS), och responsduration (tid från behandlingsvar

till sjukdomsprogress eller död) samt säkerhet. Dessutom analyserades behandlingssvaret avseende uttryck av PD-L1 på tumörceller. Med atezolizumab var OS 12,6 månader (9,7-16,4) jämfört med 9,7 månader (8,6-12,0) med docetaxel. HR 0,73 (0,53–0,99) p=0,04.

Man såg ingen skillnad i PFS i vare sig ITT-populationen eller i TC1/2/3 eller IC1/2/3-gruppen i någon av studierna. Båda studierna visade ökad responsduration i ITT-populationen till atezolizumabs fördel. Studieupplägg och resultat sammanfattas i tabell 2 och tabell 3 [3].

### **Kliniska observanda**

I OAK-studien noterades inga behandlingsrelaterade dödsfall med atezolizumab och ett dödsfall med docetaxel (pneumoni) [4]. Risken för allvarliga biverkningar (SAE) var lika hög med atezolizumab 194/609 (32 %) som med docetaxel 181/578 (31 %). Däremot avbröt färre patienter med atezolizumab behandlingen på grund av biverkningar 46/609 (8 %) jämfört med 108/578 (19 %) med docetaxel. Det noterades även färre biverkningar av grad 3 eller 4 med atezolizumab 227/609 (37 %) jämfört med docetaxel 310/578 (54 %). Incidensen av immunrelaterade biverkningar inklusive pneumonit var mindre än en procent [4].

I POPLAR-studien noterades SAE hos 50/142 (35 %) med atezolizumab och hos 46/135 (34 %) med docetaxel [3]. Även i denna studie var det färre patienter som avbröt på grund av biverkningar med atezolizumab 11/142 (8 %) jämfört med 30/135 (22 %) med docetaxel. Grad 5-biverkningar noterades hos 6/142 (4 %) med atezolizumab (pneumoni, ulkusblödning, pneumothorax, lungembolism och embolism) och hos 5/135 (4 %) med docetaxel (sepsis i två fall, död av oklar anledning i två fall samt ett fall med akut respiratorisk distress syndrom) [3].

Biverkningar och studieavbrott sammanfattas i tabell 4.

### **Andra avslutade och pågående studier med aktuell substans**

Atezolizumab prövas för närvarande i en fas III-studie som första linjens behandling av NSCLC jämfört med gemcitabin i kombination med karboplatin eller cisplatin [14].

Kombinationsbehandling med karboplatin och etoposid med och utan atezolizumab studeras i en fas I/III studie [15] vid småcellig lungcancer. Atezolizumab jämfört med docetaxel prövas i en fas III studie på icke småcellig lungcancer som inte svarat på platinainnehållande kemoterapi [16].

FDA-godkännande finns av atezolizumab som andrahandsbehandling för avancerad urinblåsecancer baserat på data från en fas II-studie på patienter med metastaserande blåscancer [17]. Ansökan om marknadsföringsgodkännande för atezolizumab vid blåscancer finns också inne hos EMA.

I clinicaltrials finns ett trettiotal fas III-studier med atezolizumab registrerade på olika onkologiska indikationer som endokrina tumörer, buktumörer, kolorektala-, renala- och ovariala adenocarcinom, bröstcancer, maligna melanom och prostatacancer [18]. Vissa av studierna är på atezolizumab som förstalinjesbehandling, bland annat vid urotelialcancer, trippelnegativ bröstcancer och maligna melanom. De flesta studier är dock atezolizumab använt som adjuvant behandling bland annat vid urotelialcancer, koloncancer, trippelnegativ bröstcancer och ovarialcancer [19].

### **Andra substanser i pipeline för samma indikation**

Det pågår även fas III-studier med den icke-ATP-selektiva c-Met-hämmaren tivantinib (ARQ197) i kombinationsbehandling med erlotinib [19] och med EGFR-tyrosinkinashämmaren osimertinib (AZD9291) [20].

Det pågår både fas II- och fas III-studier på durvalumab som andra linjens behandling av NSCLC [21, 22]. Dessutom prövas durvalumab i kombination med tremelimumab i en fas III-studie som första linjens behandling av NSCLC jämfört med standardbehandling [23].

För avelumab, pågår rekrytering av patienter till en fas III-studie som andra linjens behandling av NSCLC jämfört [24] och som första linjens behandling av NSCLC jämfört med kemoterapi [25].

### **PD-1 antikroppar**

Såväl nivolumab (Opdivo) som pembrolizumab (Keytruda) är anti PD-1-antikroppar med redan godkänd indikation behandling av vuxna med lokalt avancerad eller metastaserande icke-småcellig lungcancer (NSCLC) efter tidigare kemoterapi [26].

### **Kostnad**

Det saknas uppgifter om planerad prissättning i Sverige.

Enligt Drugs.com kostar atezolizumab under vissa förutsättningar ungefär 12 500 US-dollar per månad i USA [27], alltså ungefär samma pris som de godkända PD-1-hämmarna, Opdivo (nivolumab) och Keytruda (pembrolizumab).

### **Kostnadsmässiga och andra konsekvenser för vården**

Med tanke på möjligheten att indikationen verkar kunna bli bred kan kostnaderna bli betydande. PD-L1-testning kan behöva införas generellt för att selektera fram rätt patientpopulation. Om användning rekommenderas kommer det sannolikt finnas behov av prissförhandling. Dessutom kommer riktlinjerna att behöva ses över och justeras eftersom det kan komma att bli konkurrerande behandlingar på denna indikation.

### **Uppföljningsmöjligheter**

Cancerregistret. INCA läkemedelsregister kan användas av dem som valt att fortsätta med detta register. Sedvanlig läkemedelsstatistik. Nationellt kvalitetsregister för lungcancer.

### **Andra marknader**

Den 18:e oktober 2016 godkände FDA atezolizumab (Tecentriq) för behandling av patienter med NSCLC med sjukdomsprogress under eller efter platinabaserad kemoterapi [7].

### **Troliga framtida försäljningsargument**

Signifikant bättre överlevnad med atezolizumab jämfört med docetaxel oberoende av PD-L1-status [28].

**Författare**

Carl-Olav Stiller  
Överläkare, docent  
Klinisk farmakologi  
Karolinska Universitetssjukhuset  
Stockholm

Alan Fotoohi  
Specialistläkare i klinisk farmakologi,  
Karolinska Universitetssjukhuset,  
Stockholms läns läkemedelskommittés  
Expertråd för onkologiska och hematologiska sjukdomar

**Potentiella bindningar eller jävsförhållanden**

Inga

**Tabell 2** Studieupplägg samt utfall primär effektvariabel, POPLAR och OAK

Studie	POPLAR [3]	OAK [4]
<b>Upplägg</b>		
Studietyper	Öppen multicenter RCT, fas II	Öppen multicenter RCT, fas III
Antal patienter	n=287: atezolizumab (n=144), docetaxel (n=143)	Säkerhetspopulationen (n=1225): atezolizumab (n=613 varav 609 behandlade), docetaxel (n= 612 varav 578 behandlade) Primära analyspopulationen (n = 850): atezolizumab (n=425), docetaxel (n=425)
Datansamling	rekrytering: 5/8 2013 till 31/3 2014 avslut: 8/5 2015 Medianuppföljning 14,8 månader	rekrytering: 11/3 2014 till 28/11 2014 (primära analyspopulationen) eller 29/4 2015 (säkerhetspopulationen) avslut: 7/7 2016 Medianuppföljning 21 månader – 569 patienter hade avlidit (271 med atezolizumab, 298 med docetaxel)
Inklusionskriterier i urval	Metastaserande NSCLC av skivepiteltyp eller icke skivepiteltyp, en eller två tidigare linjer av kemoterapi, varav minst en platinabaserad	Metastaserande NSCLC av skivepiteltyp eller icke skivepiteltyp och tidigare behandling mot grad IIIB eller IV NSCLC med en eller två linjer av kemoterapi, varav minst en platinabaserad.
Exklusionskriterier i urval	CNS-metastaser, tidigare pneumonit, autoimmuna eller kroniska virussjukdomar, tidigare behandling med något av följande: docetaxel, CD137 agonister, anti- CTLA4, anti-PD-L1- eller anti-PD-1-antikroppar eller preparat riktade mot PD-L1-PD-1-vägen.	Autoimmuna sjukdomar, tidigare behandling med docetaxel, CD137-agonister, anti- CTLA4 eller terapier riktade mot PD-L1- eller PD-1-vägen.
Primär utfallsvariabel	OS, OS (subgrupper med olika grad av PD-L1-uttryck)	OS, OS (PD-L1-uttryck $\geq$ 1 %)
Sekundära utfallsvariabler	PFS, ORR, responsduration, säkerhet m.fl.	PFS, ORR, responsduration, säkerhet
Jämförelsearmar	docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> iv var 3:e vecka, dag ett av en 3-veckorscykel	docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> iv var 3:e vecka
Dos	1200 mg var iv 3:e vecka, dag ett av en 3-veckorscykel	1200 mg iv var 3:e vecka

<b>Resultat primär utfallsvariabel</b>				
Totalöverlevnad (OS) median (95 % KI)	<b>ITT</b>		<b>ITT</b>	
	atezolizumab (n=144)	docetaxel (n=143)	atezolizumab (n=425)	docetaxel (n=425)
	12,6 månader (9,7–16,4)	9,7 månader (8,6–12,0)	13,8 månader (11,8–15,7)	9,6 månader (8,6–11,2)
	HR 0,73 (0,53–0,99) p=0,04		HR 0,73 (0,62–0,87) p=0,0003	
	<b>TC1/2/3 eller IC 1/2/3</b> PD-L1 ≥ 1 % av tumörceller (TC1/2/3) PD-L1 ≥ 1 % av tumörinfiltrerande immunceller (IC1/2/3)		<b>TC1/2/3 eller IC 1/2/3</b> PD-L1 ≥ 1 % av tumörceller (TC1/2/3) PD-L1 ≥ 1 % av tumörinfiltrerande immunceller (IC1/2/3)	
	atezolizumab (n=93)	docetaxel (n=102)	atezolizumab (n=241)	docetaxel (n=222)
	15,5 månader (11-NE)	9,2 månader (7,3–12,8)	15,7 månader (12,6–18,0)	10,3 månader (8,8–12,0)
	HR 0,59 (0,40-0,85) p=0,005		HR 0,74 (0,58–0,93) p=0,0102	

NE: (non-estimable) icke uppskattningsbar, dvs. det övre intervallet var inte uppnått vid datarapportering, ITT: samtliga patienter som randomiserades (till primära analyspopulationen) och erhöll behandling. TC: tumörceller IC: tumörinfiltrerande celler



**Tabell 3** Sekundära effektmått POPLAR och OAK

	POPLAR (uppföljning minst 13 månader) [3]		OAK [4]	
Total överlevnad (OS) olika subgrupper	TC3 eller IC3 <b>PD-L1 ≥ 50 % av tumörceller (TC3)</b> <b>PD-L1 ≥ 10 % av tumörinfiltrerande immunceller (IC3)</b>		TC3 eller IC3 <b>PD-L1 ≥ 50 % av tumörceller (TC3)</b> <b>PD-L1 ≥ 10 % av tumörinfiltrerande immunceller (IC3)</b>	
	<b>Atezolizumab</b> (n=24)	<b>Docetaxel</b> (n=23)	<b>Atezolizumab</b> (n=72)	<b>Docetaxel</b> (n=65)
	15,5 månader (9,8 – NE)	11,1 månader (6,7 -14,4)	20,5 månader (17,5 – NE)	8,9 månader (5,6 – 11,6)
	HR 0,49 (0,22-1,07) ns		HR 0,41 (0,27-0,64) p<0,0001	
	TC2/3 eller IC2/3 <b>PD-L1 ≥ 5 % av TC (TC 2/3)</b> <b>PD-L1 ≥ 5 % av IC (IC2/3)</b>		TC2/3 eller IC2/3 <b>PD-L1 ≥ 5 % av TC (TC 2/3)</b> <b>PD-L1 ≥ 5 % av IC (IC2/3)</b>	
	<b>Atezolizumab</b> (n=50)	<b>Docetaxel</b> (n=55)	<b>Atezolizumab</b> (n=129)	<b>Docetaxel</b> (n=136)
	15,1 månader (8,4 – NE)	7,4 månader (6,0 -12,5)	16,3 månader (13,3 – 20,1)	10,8 månader (8,8 – 12,7)
	HR 0,54 (0,33-0,89) p=0,014		HR 0,67 (0,49 – 0,90) p =0,008	
	TC0 eller IC0 <b>PD-L1 &lt; 1 % av TC (TC0)</b> <b>PD-L1 &lt; 1 % av IC (IC0)</b>		TC0 eller IC0 <b>PD-L1 &lt; 1 % av TC (TC0)</b> <b>PD-L1 &lt; 1 % av IC (IC0)</b>	
	<b>Atezolizumab</b> (n=51)	<b>Docetaxel</b> (n=41)	<b>Atezolizumab</b> (n=180)	<b>Docetaxel</b> (n=199)
9,7 månader (8,6 – 12,0)	9,7 månader (6,7 – 12,0)	12,6 månader (9,6-15,2)	8,9 månader (7,7 – 11,5)	
HR 1,04 (0,62 – 1,75) ns		HR 0,75 (0,59-0,96) p = 0,0215		
Progressfri överlevnad (PFS) Median (95 % KI)	<b>ITT</b>		<b>ITT</b>	
	<b>Atezolizumab</b> (n=144)	<b>Docetaxel</b> (n=143)	<b>Atezolizumab</b> (n=425)	<b>Docetaxel</b> (n=425)
	2,7 månader (2,0-4,1)	3,0 månader (2,8-4,1)	2,8 månader (2,6 – 3,0)	4,0 månader (3,3 – 4,2)
	HR 0,94 (0,72–1,23) ns		HR 0,95 (0,82 – 1,1) ns	
	TC1/2/3 eller IC 1/2/3 <b>PD-L1 ≥ 1 % (n=195)</b>		TC1/2/3 eller IC 1/2/3 <b>PD-L1 ≥ 1 %</b>	
	<b>Atezolizumab</b>	<b>Docetaxel</b>	<b>Atezolizumab</b> (n=241)	<b>Docetaxel</b> (n=222)
2,8 månader (2,6-5,5)	3,0 månader (2,8-4,1)	2,8 månader (2,6 – 4,0)	4,1 månader (2,9 – 4,3)	
HR 0,85 (0,63-1,16) ns		HR 0,91 (0,74 – 1,12) ns		
Responsduration Median (95 % KI) (n=antal patienter/patientandel med OR)	<b>ITT</b>		<b>ITT</b>	
	<b>Atezolizumab</b> (n=144)	<b>Docetaxel</b> (n=143)	<b>Atezolizumab</b> (n=58/425)	<b>Docetaxel</b> (n=57/425)
	14,3 månader (11,6 – NE)	7,2 månader (5,6-12,5)	16,3 månader (10,0 – NE)	6,2 månader (4,9 – 7,6)
			HR 0,34 (0,21 – 0,55) p < 0,0001	
			<b>PD-L1 ≥ 1 %</b>	
	<b>Atezolizumab</b> (n=43/241)	<b>Docetaxel</b> (n=36/222)		
16,0 månader (9,7 – NE)	6,2 månader (4,9 – 9,2)			
		HR 0,38 (0,22 – 0,65) p = 0,0003		

NE: (non-estimable) icke uppskattningsbar, dvs. det övre intervallet var inte uppnått vid datarapportering, ITT: samtliga patienter som randomiserades (till primära analyspopulationen) och erhöll behandling. TC: tumörceller IC: tumörinfiltrerande celler

**Tabell 4** Biverkningar i POPLAR och OAK

	POPLAR [3]		OAK [4]	
	<b>Atezolizumab</b> (n=142)	<b>Docetaxel</b> (n=135)	<b>Atezolizumab</b> (n=609)	<b>Docetaxel</b> (n=578)
Allvarliga biverkningar (SAE)	50 (35 %)	46 (34 %)	194 (32 %)	181 (31 %)
Studieavbrott pga biverkningar	11(8 %)	30 (22%)	46 (8 %)	108 (19 %)
Behandlingsrelaterade biverkningar grad 3 eller 4	16 (11 %)	52 (39 %)	90 (15 %)	247 (43 %)
Behandlingsrelaterade biverkningar grad 5	1 (1 %)	3 (2%)	-	-

## Referenser

1. Markham A. Atezolizumab: First Global Approval. *Drugs*. 2016;76(12):1227-32.
2. Valecha GK, Vennepureddy A, Ibrahim U, Safa F, Samra B, Atallah JP. Anti-PD-1/PD-L1 antibodies in non-small cell lung cancer: the era of immunotherapy. *Expert review of anticancer therapy*. 2016:1-13.
3. Fehrenbacher L, Spira A, Ballinger M, Kowanetz M, Vansteenkiste J, Mazieres J, et al. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387(10030):1837-46.
4. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, von Pawel J, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2016.
5. RCC. Regionalt cancercentrum Stockholm-Gotland: Lung- och lungsäckscancer 2016 [cited 2016 11 15]. Available from: <http://www.cancercentrum.se/stockholm-gotland/cancerdiagnoser/lunga-och-lungsack/>.
6. Ekman S. • Luncancer Internetmedicin.se2017 [cited 2017 March, 17]. Available from: <https://internetmedicin.se/page.aspx?id=618>.
7. FDA. Atezolizumab (TECENTRIQ) 2016 [cited 2016 12 29]. Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm525780.htm>.
8. Läkemedelsverket. Läkemedelsboken: Behandling icke-småcellig lungcancer Terapirekommendationer 2016 [cited 2016 11 22]. Available from: [http://lakemedelsboken.se/kapitel/onkologi/lungcancer.html#j4\\_15](http://lakemedelsboken.se/kapitel/onkologi/lungcancer.html#j4_15).
9. RCC. Regional cancercentrum i samverkan: Biologisk behandling vid icke-småcellig lungcancer 2015 [cited 2016 11 15]. Available from: <http://www.cancercentrum.se/samverkan/cancerdiagnoser/lunga-och-lungsack/vardprogram/gallande-vardprogram/14.-biologisk-behandling-vid-icke-smacellig-lungcancer/>.
10. Minguet J, Smith KH, Bramlage P. Targeted therapies for treatment of non-small cell lung cancer--Recent advances and future perspectives. *International journal of cancer*. 2016;138(11):2549-61.
11. Regionala cancercentrum i samverkan. Lungcancer Nationellt vårdprogram 2015 [cited 2016 12 13]. Available from: [http://www.cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/lunga-och-lungsack/vardprogram/natvp\\_lungcancer\\_2015-03-10.pdf](http://www.cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/lunga-och-lungsack/vardprogram/natvp_lungcancer_2015-03-10.pdf).
12. RCC. Regionala cancercentrum i samverkan. Cytostatikabehandling av icke småcellig lungcancer 2015 [cited 2016 11 15]. Available from: <http://www.cancercentrum.se/samverkan/cancerdiagnoser/lunga-och-lungsack/vardprogram/gallande-vardprogram/13.-cystostatikabehandling#13.1-cytostatikabehandling-av-icke-smacellig-lungcancer>.
13. Imai H, Murakami H, Yoshino R, Mori K, Sumita K, Ono A, et al. Comparison of the efficacy of radiotherapy between postoperative mediastinal lymph node recurrence and stage III disease in non-small cell lung cancer patients. *Journal of BUON : official journal of the Balkan Union of Oncology*. 2016;21(2):333-40.
14. [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov). NCT02409355 A Study of Atezolizumab (MPDL3280A) Compared With Gemcitabine + Cisplatin or Carboplatin in Patients With Stage IV Squamous Non-Small Cell Lung Cancer [IMpower111] 2016 [cited 2016 11 25]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02409355?term=atezolizumab&cond=NSCLC&rank=15>.

15. Clinicaltrials.gov. A Phase I/III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Carboplatin Plus Etoposide With or Without Atezolizumab (Anti PD-L1 Antibody) in Patients With Untreated Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer: U.S. National Institute of Health; 2017 [cited 2017 June 9]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02763579?term=atezolizumab&type=Intr&cond=%22Bronchial+Neoplasms%22&phase=23&rank=5>.
16. Clinicaltrials.gov. A Phase III, Open-Label, Multicenter, Randomized Study to Investigate the Efficacy and Safety of Atezolizumab (Anti-PD-L1 Antibody) Compared With Docetaxel in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer After Failure With Platinum-Containing Chemotherapy 2017.
17. Inman BA, Longo TA, Ramalingam S, Harrison MR. Atezolizumab: a PD-L1 blocking antibody for bladder cancer. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2016.
18. Clinicaltrials.gov. Search för atezolizumabm interventional studies, Phase 3 or 4: U.S. National Institutet of Health; 2017 [cited 2017 June, 9]. Available from: [https://clinicaltrials.gov/ct2/results/browse?term=atezolizumab&type=Intr&phase=23&brwse=cond\\_alpha\\_all](https://clinicaltrials.gov/ct2/results/browse?term=atezolizumab&type=Intr&phase=23&brwse=cond_alpha_all).
19. Clinicaltrials.gov. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of ARQ197 Plus Erlotinib Versus Placebo Plus Erlotinib in Previously Treated Subjects With Locally Advanced or Metastatic, Non-Squamous, Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) [cited 2017 June, 9]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01244191?term=non+small+cell+lung+cancer&rank=45>.
20. Clinicaltrials.gov. A Phase III, Double-blind, Randomised Study to Assess the Safety and Efficacy of AZD9291 Versus a Standard of Care Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor as First Line Treatment in Patients With Epidermal Growth Factor Receptor Mutation Positive, Locally Advanced or Metastatic Non Small Cell Lung Cancer.: U.S. National Institutes of Health; [cited 2017 June, 9]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02296125?term=non+small+cell+lung+cancer&rank=95>.
21. [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov). NCT02087423 A Global Study to Assess the Effects of MEDI4736 in Patients With Locally Advanced or Metastatic Non Small Cell Lung Cancer (ATLANTIC) 2016 [cited 2017 01 08]. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show?term=durvalumab&cond=NSCLC&rank=10>.
22. [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov). NCT02352948 A Global Study to Assess the Effects of MEDI4736, Given as Monotherapy or in Combination With Tremelimumab Determined by PD-L1 Expression Versus Standard of Care in Patients With Locally Advanced or Metastatic Non Small Cell Lung Cancer (ARCTIC) 2016 [cited 2017 0108]. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show?term=durvalumab&cond=NSCLC&rank=14>.
23. [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov). NCT02453282 Phase III Open Label First Line Therapy Study of MEDI 4736 (Durvalumab) With or Without Tremelimumab Versus SOC in Non Small-Cell Lung Cancer (NSCLC). (MYSTIC 2016 [cited 2016 11 25]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02453282?term=durvalumab&cond=NSCLC&rank=2>.
24. [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov). NCT02395172 Avelumab in Non-Small Cell Lung Cancer (JAVELIN Lung 200) 2016 [cited 2017 0108]. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02395172?term=avelumab&cond=NSCLC&rank=3>.

25. [www.clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02576574?term=avelumab&cond=NSCLC&rank=2). NCT02576574 Avelumab in First-line Non-Small Cell Lung Cancer (JAVELIN Lung 100) 2016 [cited 2016 11 25]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02576574?term=avelumab&cond=NSCLC&rank=2>.
26. FASS. Available from [www.fass.se](http://www.fass.se) [cited 2017, June 9]
27. Drugs.com: Tecentriq Prices, Coupons and Patient Assistance Programs. Available at: <https://www.drugs.com/price-guide/tecentriq> [cited 2017, June 21]
28. Roche Media release 19 oct 2016. FDA approves Roche's cancer immunotherapy TECENTRIQ (atezolizumab) for people with a specific type of metastatic lung cancer 2016 [cited 2017 0108]. Available from: <http://www.roche.com/media/store/releases/med-cor-2016-10-19.htm>.