



UiT Norges arktiske universitet

Det helsevitenskapelige fakultetet

## Behandling av ikke-småcellet lungekreft med kombinasjonen av immunterapi og angiogenesehemmere

*Et systematisk litteraturstudium*

Oda Eidem Jensen og Veronica Julie Sund

Masteroppgave i profesjonsstudiet medisin MED-3950, juni 2022

Hovedveileder Erna-Elise Paulsen IKM, UiT Norges Arktiske Universitet

Biveileder Tom Dønnem IKM, UiT Norges Arktiske Universitet



## Forord

Denne oppgaven er skrevet som en masteroppgave i emnet MED-3950 som del av profesjonsstudiet i medisin ved Universitet i Tromsø. Utformingen av oppgaven ble påbegynt høsten 2020, og har blitt kontinuerlig arbeidet med parallelt med studier siden dette og frem til innlevering våren 2022.

Lungekreft er forbundet med en dyster prognose, og er på verdensbasis den kreftformen som tar flest liv. Derfor forskes det iherdig for å utvikle nye behandlingsmetoder som kan bedre overlevelse og livskvalitet hos lungekreftpasienter. Vår nysgjerrighet vedrørende immunterapi og lungekreft startet allerede på andre studieår, da vi skrev en oppgave sammen som en del av valgfri fordypning. Oppgaven omhandlet temaet «immunostatus og TNM-klassifisering» hos lungekreftpasienter. Allerede da gjorde veileder oss oppmerksomme på en ny type behandling innen lungekreft som var under utprøving i klinikken. Dette var et for omfattende tema den gang, men vi så på masteroppgaven som en anledning til å fordype oss ytterligere. Hensikten med masteroppgaven ble da å presentere en oversikt over nylig gjennomførte kliniske studier som omhandler kombinasjonsbehandling med angiogenesehemmere og immunterapi for pasienter med ikke-småcellet lungekreft.

En masteroppgave som denne har vært utfordrende å skrive, men vi ønsker å takke universitet for muligheten til å fordype oss. Vi sitter igjen med en bedre forståelse av kompleksiteten til samspillet mellom komponentene i tumormikromiljø og hvordan dette kan utnyttes terapeutisk i klinikken. I tillegg har denne type oppgave vært svært lærerik med tanke på å forstå bakgrunnen for kvalitetssikring av forskningsresultater, statistiske analyser og prosessen i legemiddelutvikling. Til tross for at vi studerer, bor i kollektiv og skrev masteroppgave sammen, har vi klart å holde på det gode vennskapet løpet gjennom og samarbeidet godt om alle deler av oppgaven. Vi ønsker å takke vår hovedveileder Erna Elise Paulsen og biveileder Tom Dønnem (som også var vår veileder under valgfri fordypning på andre studieår) for god oppfølging og veiledning, samt interessante diskusjoner under utarbeidelse og skriving av masteroppgaven.

*Oda E. Jensen*

Oda Eidem Jensen

*Veronica Julie Sund*

Veronica Julie Sund

Bodø 28.05.2022

# Innholdsfortegnelse

<b>Forord</b> .....	<b>1</b>
i. <i>Sammendrag</i> .....	4
ii. <i>Forkortelser</i> .....	5
<b>1.  Introduksjon</b> .....	<b>7</b>
1.1 <i>Kreftutvikling</i> .....	7
1.1.1  Angiogenese og tumorvekst .....	8
1.1.2  Immunforsvarets rolle .....	10
1.2 <i>Lungekreft</i> .....	12
1.2.1  Epidemiologi .....	12
1.2.2  Histologi .....	12
1.2.3  Stadieinndeling .....	13
1.2.4  Behandling .....	13
1.2.5  Overlevelse .....	15
1.3 <i>Kombinasjon av immunterapi og angiogenesehemmere ved NSCLC</i> .....	15
1.3.1  Immunterapi .....	15
1.3.2  Angiogenesehemmere .....	16
1.3.3  Synergistisk effekt av immunterapi og angiogenesehemmere .....	17
<b>2.  Problemstilling</b> .....	<b>18</b>
<b>3.  Materiale og metode</b> .....	<b>19</b>
3.1 <i>Studiedesign</i> .....	19
3.2 <i>Databaser</i> .....	19
3.3 <i>Søkestrategi</i> .....	19
3.4 <i>Inklusjons- og eksklusjonskriterier</i> .....	21
3.4.1  Inklusjonskriterier .....	21
3.4.2  Eksklusjonskriterier .....	22
<b>4.  Resultater</b> .....	<b>23</b>
4.1 <i>Fase I/II studier</i> .....	25
4.1.1  Effekt .....	27
4.1.2  Sikkerhet .....	28
4.2 <i>Fase III studier</i> .....	28
4.2.1  IMpower 150 .....	28
4.2.2  TASUKI-52 .....	31
4.3 <i>Observasjonsstudier</i> .....	32
4.3.1  Effekt .....	34
4.3.2  Sikkerhet .....	35
<b>5.  Diskusjon</b> .....	<b>36</b>
5.1 <i>Fase I/II studier</i> .....	36
5.1.1  Effekt .....	36
5.1.2  Sikkerhet .....	38
5.2 <i>Fase III studier</i> .....	38
5.2.1  IMpower 150 .....	38
5.2.2  TASUKI 52 .....	39

5.3	<i>Observasjonsstudier</i> .....	40
5.3.1	Effekt.....	40
5.3.2	Sikkerhet .....	41
5.4	<i>Potensiale og utfordringer</i> .....	41
5.5	<i>Styrker og svakheter ved masteroppgaven</i> .....	42
<b>6</b>	<b>Konklusjon</b> .....	<b>44</b>
<b>7</b>	<b>Referanseliste</b> .....	<b>46</b>
<b>8</b>	<b>Vedlegg</b> .....	<b>49</b>
8.1	<i>Stadieinndeling og TNM-klassifisering</i> .....	49
8.2	<i>Søkelogg Medline</i> .....	50
8.3	<i>Søkelogg EMBASE</i> .....	51
8.4	<i>Gradeskjema</i> .....	52

## i. Sammendrag

**Bakgrunn:** Innen ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) forskes det på en potensiell synergistisk effekt av kombinasjonen av angiogenesehemmere og immunterapi (med eller uten kjemoterapi). Immunterapi ansees som en av de største nyvinningene innen kreftbehandling, imidlertid vil ikke alle pasientgrupper dra nytte av behandlingen. Man tenker at angiogenesehemmere kan fremme antitumoreffekter via oppregulering av immunforsvaret, og vice versa.

**Problemstilling:** Vårt ønske med oppgaven var å lære mer om den tumorbiologiske bakgrunnen for kombinasjonsbehandling med angiogenesehemmere og immunterapi ved NSCLC. Videre ønsket vi å undersøke hvilke resultater klinisk forskning så langt har vist for denne kombinasjonsbehandlingen hos NSCLC-pasienter.

**Materiale og metode:** Vi utførte et systematisk litteratursøk i databasene EMBASE og MEDLINE med definerte inklusjons- og eksklusjonskriterier. Dette avgrenset arbeidet til kliniske observasjons- og intervensjonsstudier som utforsket behandlingskombinasjonen gitt konkomitant hos NSCLC-pasienter, med fokus på behandlingens sikkerhet og effekt.

**Resultater:** Etter litteraturgjennomgangen gjenstod 18 artikler som ble inkludert i resultatdelen. Av disse var 10 prospektive intervensjonsstudier, hvorav to var randomisert kontrollert studie (RCT) og resterende fase I/II studier, og åtte retrospektive kohortstudier.

**Fortolkning:** Samtlige studier viser til en håndterbar og akseptabel sikkerhetsprofil for de ulike behandlingskombinasjonene. Hovedvekten av studier konkluderer med lovende tumorrespons for de enkelte pasientgrupper og flere finner assosiasjoner med bedret overlevelse. Unntakene er to kohortstudier, hvor man så bedre effekt av immunterapi i kombinasjon med kjemoterapi, sammenlignet med behandlingskombinasjonen med immunterapi og angiogenesehemmere. Imidlertid sees noe usikkerhet ved resultatenes validitet. Fase I/II og kohortstudier er kun hypotese-fremmende, og det trengs ytterligere prospektive, RCT-er med lengre oppfølgingstid og større studiepopulasjoner for å konkludere. Fremtidige utfordringer knyttet til å finne behandlingens fulle kliniske potensiale inkluderer prediksjon av hvilke undergrupper av pasienter som best vil nyttiggjøre seg av behandlingen, optimal legemiddeldosering, når i behandlingsforløpet behandlingen bør gis og problematikk vedrørende resistensutvikling.

## ii. Forkortelser

ADC - adenokarsinom (adenocarcinoma)  
AI - angiogenesehemmer (angiogenesis inhibitor)  
ALK – anaplastic lymphoma kinase  
aNSCLC – avansert NSCLC  
APC - antigenpresenterende celler  
CD – cluster of differentiation  
CR - komplett respons (complete response)  
CTCAE - Common Terminology Criteria for Adverse Events  
CTLA-4 - Cytotoxic T-lymfocyt-Assosiated antigen 4  
DC - dendritiske celler  
DLT – dose-limiting-toxicity  
ECOG - Eastern Cooperative Oncology Group  
EGFR - epidermal vekstfaktorreseptor (epidermal growth factor receptor)  
EMBASE - Excerpta Medica dataBASE  
FGF - fibroblastvekstfaktor (fibroblast growth factors)  
FGFR - FGF reseptor  
IO - immunterapi (immunotherapy)  
ITT - Intention To Treat  
LA - lokalavansert  
LCC - storcellet karsinom (large-cell carcinoma)  
MeSH - Medical Subject Headings  
mFU – median oppfølgingstid (median follow-up)  
MHC - Major Histocompatibility Complex  
mOS - median overall overlevelse (median overall survival)  
mPFS - median progresjonsfri overlevelse (median progression survival)  
MSI - mikrosattelitt instabilitet  
NCI - National Cancer Institute  
NK celler - natural killer cell  
NSCLC - ikke-småcellet lungekreft (non-small cell lung cancer)  
ORR - objektiv responsrate  
OS - overall overlevelse (overall survival)  
PD - progressiv sykdom (progressive disease)  
PDGF - platederiverende vekstfaktorer (platelet-derived growth factor)

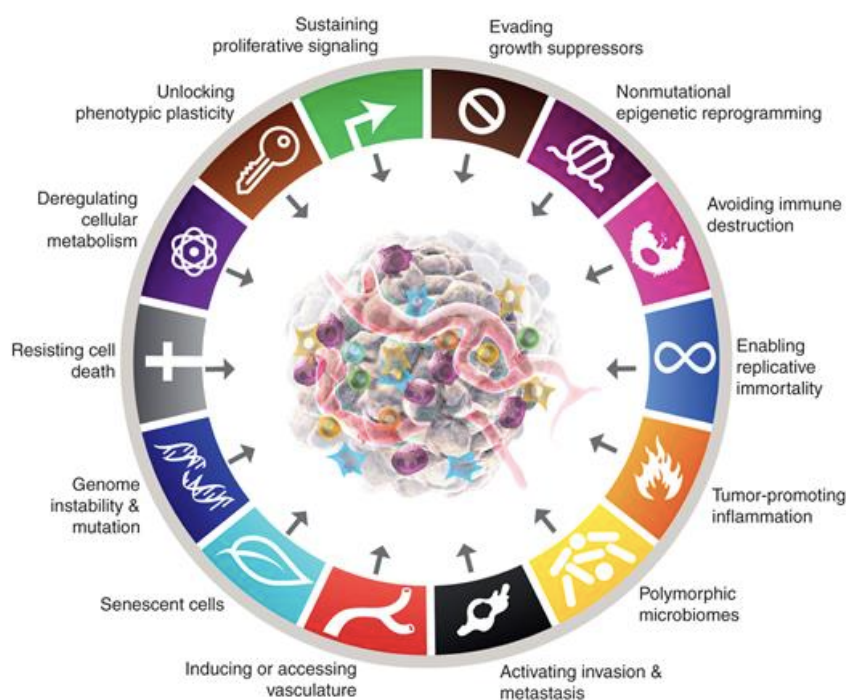
PDGFR - PDGF reseptorer  
PD-1 - Programmed Cell Death protein-1  
PD-L1 - Programmed Cell Death Ligand 1  
PD-L1+ - PD-L1 positiv  
PFS - progresjonsfri overlevelse (progression free survival)  
PR - partiell respons  
RCT - randomisert kontrollert studie (randomized controlled trial)  
RECIST - Response Evaluation Criteria In Solid Tumors  
ROS1 - ROS proto-oncogene 1  
SCC - plateepitelkarsinom (squamous cell carcinoma)  
SCLC - småcellet lungekreft (small cell lung cancer)  
SD - stabil sykdom (stable disease)  
TILs - tumorinfiltrerende lymfocytter  
TMB - tumor mutasjonsbyrde  
TME - tumormikromiljø (tumor microenvironment)  
TNM - tumor, node, metastasis  
TPS - tumor proportion score  
trAE - behandlingsrelaterte uønskede hendelser (treatment-related Adverse Events)  
Tregs - T-regulatoriske celler  
VEGF - vaskulære endoteliale vekstfaktorer (vascular endothelial growth factor)  
VEGFR - VEGF reseptorer  
WT - wild type  
1L – førstelinje  
2L - andrelinje  
2L+ - andrelinje og senere linjer  
3L - tredje linje

# 1. Introduksjon

## 1.1 Kreftutvikling

Kreft er en vid sykdomsgruppe som kjennetegnes ved ukontrollert celledeling, infiltrasjon av omkringliggende vev og/eller spredning til fjerntliggende områder i kroppen (metastasering). Sykdomsutviklingen er forårsaket av ulike DNA-mutasjoner. (1) Alle tumorer, både maligne og benigne, består av to hovedkomponenter: neoplastiske celler og tumormikromiljø (tumor microenvironment, TME). TME består av stromale celler, inkludert fibroblaster, blod- og lymfekar og immunceller, samt ekstracellulær matrix, og utgjør den dominerende delen av tumorvevet. De stromale cellene er sentrale i både stimulering og hemming av kreftutvikling. (2)

Kreftutvikling oppstår i alle kroppens vev og organer og gir opphav til en rekke ulike krefttyper. Tumorvevets sammensetning og hvorledes en kreftsykdom arter seg, er svært varierende. (1) Imidlertid vil det være gitte egenskaper som kjennetegner de fundamentale endringene i kreftceller. Disse egenskapene kalles på verdensbasis «hallmarks of cancer». Per nå er det foreslått 14 hallmarks og karakteristika ved utvikling av kreft, som vist i figur 1. Ikke alle karakteristika er definert som hallmarks, da noen er «enabling characteristics». (3)



Figur 1 Oversikt over foreslåtte hallmarks og karakteristika ved kreftutvikling. Disse er henholdsvis; 1) Opprettholde prolifererende signaler, 2) Unngå inhiberende vekstsignaler, 3) Ikke-mutasjonell epigenetisk reprogrammering, 4) Unngå immunforsvaret, 5) Tillate uendelig celledeling, 6) Tumor-promoterende inflammasjon, 7) Polymorfe mikrobiomer, 8) Aktivering av invasjon og metastasering, 9) Induksjon av eller tilgang til karnettverk, 10) Irreversibel celledødd, 11) Genetisk instabilitet, 12) Motstå celledødd, 13) Deregulert cellulær metabolisme og 14) Fenotypisk plastisitet. (3)



### 1.1.1 Angiogenese og tumorvekst

En tumor har behov for forsyning av oksygen og næringsstoffer, samt eliminering av avfallsstoffer. Man har lenge tenkt seg at den tidlige veksten av en primærtumor baserer seg på allerede eksisterende blodkar. En tumor vil imidlertid nå en kritisk størrelse hvor det oppstår hypoksi og tilgjengeligheten av oksygen og næringsstoffer er mindre enn behovet. Dette trigger sekresjon av en rekke ulike pro-angiogenetiske signalstoffer. Her står hypotesen til J Folkman sentralt. Den hevder at tumorvekst og metastasering alltid vil være avhengig av neovaskularisering. (4)

Angiogenese er en fysiologisk prosess som defineres som utvekst av nye blodkar fra allerede eksisterende blodkar. (4) Denne prosessen sees ofte oppregulert ved tumorvekst, da økt vaskulatur som følge av angiogenese tillater økt blodsirkulasjon til tumor. I tillegg er angiogenese en sentral prosess ved blant annet sårtilhelning og vevsreparasjon, samt ved utvikling av kollateral sirkulasjon ved iskemi. (1)

Angiogenese kontrolleres av en rekke promoterende og inhiberende faktorer. For å dekke de økte behovene for en tumor i vekst, er balansen mellom disse oftest dominert av angiogenesepromoterende faktorer; en «angiogenesebryter» som er kronisk påslått og fører til kontinuerlig nydannelse av blodkar. Angiogenese virker inn både på tilgang til næringsstoffer, samt ved å skille ut vekstfaktorer som påvirker vekst av rundtliggende kreftceller. (1)

En sentral molekylgruppe i reguleringen av angiogenese er såkalte vaskulære endoteliale vekstfaktorer (vascular endothelial growth factors, VEGFs). Disse er hovedmediatorene for både fysiologisk og patologisk angiogenese. Det er tre hovedgrupper transmembrane VEGF-reseptorer (VEGFR); 1, -2 og -3. Ved binding av ligand til reseptor trigges en iboende tyrosinkinase aktivitet via blant annet dimerisering og ulike intracellulære signalveier. VEGFs virker inn på angiogenese ved blant annet å indusere epitel migrering, proliferasjon og dannelse av basallamina. VEGFs induserer i tillegg økt vaskulær dilatasjon og permeabilitet. Hypoksi er den viktigste stimulerende faktoren for økt produksjon av VEGFs. Andre sentrale molekylgrupper for regulering av angiogenese inkluderer platederiverte vekstfaktorer (platelet-derived growth factor, PDGF) og fibroblastvekstfaktor (fibroblast growth factor, FGF) -familien, samt en rekke andre inflammatoriske faktorer. Forståelsen av VEGFs signalveier og rolle i tumorangiogenese har gitt opphav til ulike angiogenesehemmere (angiogenesis inhibitor, AI). Hovedgrupper av disse står nærmere omtalt under 1.3.2. (5, 6).

Strukturen til de nydannede karene er lekke, uorganiserte og dilaterte. Dette medfører redusert perfusjon av tumorvev, hypoksi og paradoksalt samtidig forstyrret immuncelle-infiltrasjon. Hypoksi fasiliterer igjen metastasering av kreftceller og fremmer immunsuppresjon via påvirket T-cellefunksjon (blant annet via økt infiltrasjon av T-regulatoriske celler (Tregs) og nedsatt T-cellemodning) og suppresjon av modning av dendrittiske celler (DCs). Motsatt har man også sett at immunforsvaret kan påvirke balansen mellom inhiberende og aktiverende angiogenesesignaler. (1, 7)

Man har lenge hatt hypotesen om at tumorer kun kan vokse og utvikle seg dersom de kan inducere utvikling av nye blodkar via angiogenese, og inntil nylig har en tumors evne til å inducere angiogenese vært regnet som en «hallmark of cancer». (3) Stadig mer litteratur peker nå i retning mot flere tumorer med ikke-angiogenetisk tumorvekst. Det trekkes i hovedsak frem to mekanismer som muliggjør dette. «Vessel-Co-option» hvor kreftceller utnytter seg av allerede eksisterende blodkar, er den vanligste. Her sees ingen angiogenese, i tillegg er både oppbyggingen og topografien til blodkarene bevart. Den minst vanlige mekanismen «vaskulær etterlikning» baserer seg på at kreftceller evner å differensiere til endotelceller og tilegne seg samme egenskaper som blodkar. Dette er en metode for å sikre seg adekvat nærings- og oksygentilførsel, men uten å benytte seg av eksisterende blodkar eller angiogeneseprosesser. (4)

Det er også blitt observert forskjeller i forekomst av ikke-angiogenetiske mekanismer knyttet til tumorlokalisasjon, og det sees særlig hyppigere i organer som opprinnelig har et tett vaskulært nettverk; herunder organer som lever, hjerne og lunger. Mange tumorer kan ha et vekstmønster som inneholder en kombinasjon av angiogenese og ikke-angiogenetisk vekst, mens en liten andel tumorer har utelukkende et ikke-angiogenetisk vekstmønster. Sistnevnte er forbundet med økt invasiv vekst, metastasering og generelt dårligere overlevelse hos pasienter. (4, 7)

Tumorer med ikke-angiogenetisk vekstmønster blir i litteraturen trukket frem som en av flere årsaker til resistensutvikling mot ulike typer behandling med AI. Ikke-angiogenetisk fenotype som resistensmekanisme hos kreftceller oppfattes å være enten en iboende eller ervervet egenskap. Enkelte tumorer kan sannsynligvis skifte fra å utelukkende benytte seg av

angiogenese til en vaskulatur levert av ikke-angiogenetiske mekanismer underveis i behandling med AI. (4, 7)

### 1.1.2 Immunforsvarets rolle

Formålet til immunforsvaret er å bekjempe alt kroppen vurderer som fremmed, og dermed hindre skade på celler og vev. Immunforsvaret utgjør en sammensatt kopling av celler og molekyler, og kan inndeles i to hoveddeler; medfødt og ervervet immunforsvar. (8)

Det medfødte immunforsvaret er til stede i kroppen fra fødselen av, og innehar nedarvede egenskaper. Ved møte med et patogen vil det medfødte immunforsvaret reagere raskt. Imidlertid vil det være en uspesifikk respons, uavhengig av patogen. Viktige komponenter i det medfødte immunforsvaret er; kroppens fysiske barrierer, makrofager, granulocytter, DC og komplementsystemet. (8)

Det ervervede immunforsvaret utvikler seg gjennom livet, og har evnen til å danne en spesifikk immunrespons og utvikle hukommelse mot et gitt antigen. Alle deler av immunforsvaret samarbeider og utfyller hverandre, men det ervervede immunforsvaret aktiveres av det medfødte og vil derfor inntre senere i inflammasjonsprosessen. Viktige komponenter i det ervervede immunforsvaret er B-lymfocytter, T-lymfocytter og Natural-Killer cell (NK-celler). B- og T-celler har spesifikke reseptorer på cellemembranen som gjenkjenner og binder antigen. Stimulering av B- og T-celler fører til dannelse av effektorceller, som er avgjørende for spesifikk immunrespons. B-celler differensierer til plasmaceller og hukommelsesceller. Plasmacellene har antigenreseptorer kalt immunglobuliner. Immunglobuliner kan skilles ut fra cellen, og kalles da for antistoffer. (8)

Det finnes flere undergrupper av T-celler; cytotoksiske T-celler, T-hjelpeceller og Treg. Cytotoksiske T-celler har en koreseptor kalt «cluster of differentiation» (CD)- 8 (CD8+ T-celler), og kan utføre celledrap. T-hjelpeceller har en annen koreseptor, CD4 (CD4+ T-celler), og bidrar til en sterkere immunrespons ved å aktivere B-celler og cytotoksiske CD8+ T-celler. Både CD4+ og CD8+ T-celler kan utvikles til hukommelsesceller. T-hukommelsesceller er viktige ved fremtidige møter med allerede bekjempede antigen/patogener. (8)

Aktiveringen av T-celler er kompleks, men antigenpresenterende celler (APC) spiller en viktig rolle. I prinsippet kan alle kjerneholdige celler presentere et antigen, men enkelte celler

er såkalte «profesjonelle» APC. Makrofager, DC og B-celler er eksempler på slike. Alle kjerneholdige celler har et molekyl kalt «major histocompatibility complex (MHC)» klasse I, men APC har i tillegg et MHC klasse II molekyl. Infiserte celler kan ved hjelp av MHC I molekylet presentere endogent antigen på overflaten av cellen, og på den måten aktivere CD8<sup>+</sup> T-celler. APC kan i tillegg presentere eksogent antigen på MHC II og aktivere CD4<sup>+</sup> T-celler. (8)

Den tredje undergruppen av T-celler er Treg (CD4<sup>+</sup> celler), og spiller en viktig rolle ved både inhibering og fremming av immunrespons. Disse regulatoriske cellene kan hindre autoimmunitet mot eget vev ved å supprimere virkningen av T-celler. Slik inhibering av T-celle aktivitet kan også bidra til en adekvat og modulerende immunrespons, ved at immunresponsen ikke blir for «kraftig» og skader kroppens friske celler. (9)

En annen viktig regulator i immunforsvaret er immune sjekkpunkt. Immune sjekkpunkt er inhiberende signalveier i immunforsvaret som er viktige for å opprettholde toleranse mot eget vev, samt modulere varighet av immunrespons. «Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated antigen 4» (CTLA-4) og «Programmed Cell Death protein-1» (PD-1) er eksempler på to immune sjekkpunkt;

- CTLA-4 er en reseptor uttrykt på T-celler som kan binde spesifikke koreseptorer på APC kalt CD80 og CD86 og derved nedregulere T-celle aktiviteten. T-celler aktiveres vanligvis av at T-celle reseptoren binder antigen presentert av en APC via et MHC-molekyl, og samtidig ko-stimuleres ved at CD28 på T-cellen binder CD80 eller CD86 på APC. CTLA-4 uttrykkes imidlertid også av T-celler og kan binde sterkere til CD80 og CD86 på APC, og dermed utkonkurrere CD28 og utløse et inhiberende signal til T-cellen. Det vil si at bindingen hindrer aktivering av T-celler til effektorceller. Dessuten er molekylet også uttrykt på Treg, hvor binding sørger for ytterligere inhibering av immunresponsen ved å indusere apoptose av effektor T-celler.
- PD-1 er en reseptor som uttrykkes på aktiverte effektor T-celler. Liganden til PD-1, «Programmed Cell Death-ligand 1» (PD-L1) oppreguleres normalt i et inflammatorisk miljø. Binding mellom PD-1 og PD-L1 gir et inhibitorisk signal til T-cellen, som igjen hemmer T-cellenes immunrespons blant annet ved å inhibere utskillelsen av signalstoffer som er nødvendig for celledrap. I tillegg kan binding sørge for konvertering av T-hjelperceller til Treg. (10, 11)

På lik linje med patogene mikrober, kan også kreftceller virke fremmed for kroppen. For at kreftceller skal kunne dele seg og vokse til en tumor, er det nødvendig å unngå angrep fra immunforsvaret. Unnslippelse fra immunforsvaret kan sammenfattes i tre faser; eliminering, likevekt og unnslippelse.

- Eliminering: immunforsvarets celler har evne til å oppdage og drepe kreftceller før de utvikler seg, kalles også for «immunovervåkning».
- Likevekt: en fase som kjennetegnes ved at enkelte kreftceller drepes, og andre får nye mutasjoner som gjør dem ugjenkjennelige for immunforsvaret. Kreftceller kan for eksempel nedregulere MHC I, som gjør dem til dårlige APC og dermed hindrer stimulering av CD8+ T-celler.
- Unnslippelse: ved hjelp av flere ulike prosesser unnslipper kreftcellene immunforsvaret, for eksempel ved nedregulering av MHC I, sekresjon av immunsupprimerende faktorer og rekruttering av immunsupprimerende celletyper som Treg. (2)

## 1.2 Lungekreft

### 1.2.1 Epidemiologi

Lungekreft er den vanligste kreftformen i verden og den nest hyppigste kreftformen i Norge for både kvinner og menn etter henholdsvis brystkreft og prostatakreft. Årlig utgjør sykdommen i Norge rundt 10% av alle nye krefttilfeller. Det ble i 2020 diagnostisert 3331 nye tilfeller av lungekreft i Norge. Samme år døde rundt 2168 mennesker som følge av sykdommen. I Norge har man de siste årene sett en viss fallende aldersjustert insidens av lungekreft blant menn. Insidens av lungekreft blant kvinner i Norge har imidlertid steget kraftig i den samme tidsperioden. Generelt regner man tobakkkonsum som den største risikofaktor for å utvikle lungekreft, og i Norden antar man at insidens kan forklares av dette i 80-90% av sykdomstilfellene. (12)

### 1.2.2 Histologi

Histologisk er de fire største gruppene av karsinomer i lunge adenokarsinomer (adenocarcinoma, ADC), plateepitelkarsinomer (squamous cell carcinoma, SSC), storcellet karsinom (large-cell carcinoma, LCC) og småcellet lungekarsinom (small cell lung cancer, SCLC). Klinisk brukes hovedgruppene ikke-småcellet lungekreft (non-small cell lung cancer, NSCLC) (inkludert ADC, SCC og LCC) og SCLC, som samlet står for 97% av alle

karsinomer lokalisert i lungene. Av nevnte histologiske undergrupper er SCC og ADC de desidert største, med en stadig økende andel ADC som per i dag er den dominerende histologiske undergruppen i Norge. ADC omfatter rundt 50-60% av NSCLC. (12)

### 1.2.3 Stadielinndeling

Lungekreft er en høymalign krefttype og i >70% av tilfeller påvises spredning på diagnosetidspunktet. Spredning skjer oftest først lymfogen til lymfeknuter lokalisert i lungehilus, mediastinum og supraklavikulære lymfeknuter. Hematogen spredning skjer hyppigst til hjerne, binyrer, skjelett, lever eller annen lungelapp. Primærtumoren kan også spres via direkte innvekst gjennom mediastinum, diafragma, pleura, vertebrae eller brystvegg. (1) Generelt deles lungekreft inn i stadie I-IV. Inndelingen baserer seg i hovedsak på «tumor, node, metastasis» (TNM)-klassifiseringen. (1, 12) Vedlegg 1 viser stadielinndeling NSCLC.

### 1.2.4 Behandling

Prognose og valg av behandling er i hovedsak avhengig av stadium ved diagnosetidspunkt, i tillegg til andre prognostiske faktorer som blant annet pasientens allmenntilstand/funksjonsnivå («Eastern Cooperative Oncology Group» (ECOG)-status og vekttap). (12) I det videre gjennomgås behandling av NSCLC, den største histologiske undergruppen av lungekreft, da immunterapi (immunotherapy, IO) og AI er derav av størst relevans for denne undergruppen.

#### **Kurativ behandling NSCLC**

Kurativ behandling ved NSCLC er i hovedsak kirurgisk reseksjon, med eller uten adjuvant kjemoterapi. Dette gjelder i hovedsak medisinsk operable pasienter med NSCLC stadium I-III A. Medisinsk inoperable pasienter og pasienter som ikke ønsker kirurgi kan ofte tilbys kurativ strålebehandling med eller uten kjemoterapi. (12)

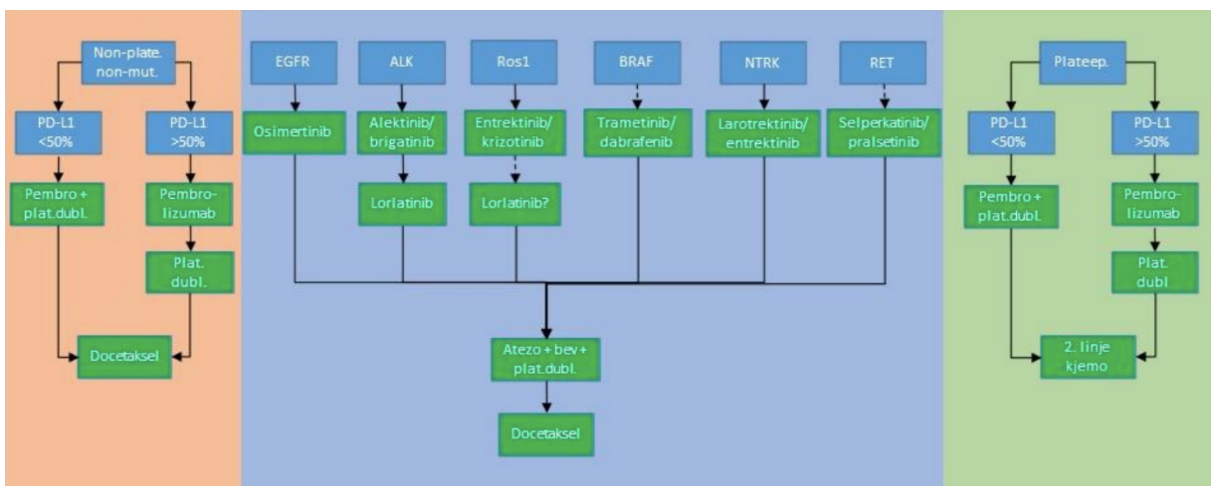
Pasienter med stadium III-sykdom som ikke kan opereres, vurderes til konkomitant eller sekvensiell kjemoradioterapi med kurativ intensjon, og de med PD-L1 positiv (PD-L1+) sykdom tilbys adjuvant IO. Ved negative prognostiske faktorer som ECOG-status og vekttap, ved høy alder eller alvorlig komorbiditet, vil palliativ behandling være mer aktuelt. (12)

## Palliativ behandling NSCLC

Den største pasientgruppen NSCLC vil imidlertid ha et avansert sykdomsbilde hvor behandling med kurativ intensjon ikke er mulig. Medikamentell palliativ behandling varierer ut fra histologisk klassifisering, immunologiske markører (som PD-L1 uttrykk) og påviste mutasjoner som det finnes målrettet behandling for («anaplastic lymphoma kinase», ALK), «epidermal growthfactor» (EGFR), «ROS proto-oncogene 1» (ROS1). Stråleterapi vil også være aktuelt for de fleste innen denne pasientgruppen. I vurderingen av type behandling står prognose, allmenntilstand, livskvalitet, alder, komorbiditet og pasientens egne ønsker sentralt. (12)

Generelt er medikamentell førstelinje (1L) behandling en kombinasjonsbehandling med kjemoterapi og IO. Ved høyt PD-L1 uttrykk er monoterapi med IO aktuelt. For pasienter som er mutasjonspositive, i hovedsak ADC, gis målrettet behandling med perorale signalhemmere. Pasienter med andre histologier behandles særskilt og nevnes ikke ytterligere her. (12)

Når det gjelder valg av eventuell andrelinjes (2L) behandling ved sykdomsprogresjon, er tidligere behandlingsregimer, respons, samt mutasjonsstatus viktige momenter. Generelt er ikke AI anbefalt som 2L behandling ved NSCLC per i dag i Norge, med unntak av en undergruppe pasienter med påvist ALK- eller EGFR-mutasjon og progresjon på målrettet behandling. AI gis da i kombinasjon med kjemoterapi og IO. (12) Figur 2 illustrerer algoritme for palliativ medikamentell behandling i NSCLC.



Figur 2 Behandlingsalgoritme for palliativ medikamentell behandling av undergrupper pasienter med NSCLC i Norge. (12)

### 1.2.5 Overlevelse

Lungekreft hadde en 5-års relativ overlevelse i Norge i 2020 på 30,7% for kvinner og 24,6% for menn for alle stadier samlet. Til sammenlikning lå 5-års relativ overlevelse for alle sykdomsstadier samlet i 2010 på 13,7% og 17,3% hos henholdsvis menn og kvinner. For pasienter med langt kommet sykdom (stadium IV) er prognosen imidlertid fortsatt dystert, og median overlevelse for denne pasientgruppen lå i tidsperioden 2016-2020 på 14,3 mnd. (13)

## 1.3 Kombinasjon av immunterapi og angiogenesehemmere ved NSCLC

### 1.3.1 Immunterapi

Tilstedeværelsen av immunceller i og rundt tumor varierer mellom pasienter og ulike krefttyper. Type, lokalisasjon og organisering av immunceller i tumor har vist seg å være avgjørende for tumoregenskaper og sykdommens prognose. Ved å definere mekanismer som fører til at kreftceller unnslipper immunforsvaret, har det blitt utviklet en rekke IO som potensielt kan reaktivere vertens immunrespons mot en gitt krefttumor. (2) Immune sjekkpunkt er eksempel på mekanismer som kreftceller kan utnytte. Ettersom flere av immune sjekkpunktene er initiert av ligand-reseptor interaksjoner, kan man blokkere dem ved hjelp av spesifikke antistoffer som hindrer binding mellom reseptor og ligand. (10) Det er blitt utviklet mange typer immune sjekkpunkthemmere som brukes i kreftbehandling, blant annet:

- CTLA-4-antagonister: inhiberer binding mellom CTLA-4 uttrykt på T-celler, og CD80/CD86 uttrykt på APC. Inhiberingen kan føre til økt dannelse av effektor T-celler i lymfeknuter, som igjen kan øke CD8+ T-celler som spesifikt angriper kreftceller. Eksempel er ipilimumab og tremelimumab..
- PD-1/PD-L1-inhibitor: PD-1/L1-inhibitorer kan hindre inhiberingen av T-celler, som igjen kan øke T-cellenes antitumoraktivitet. Eksempler på PD-1-hemmer er pembrolizumab og nivolumab. Eksempler på PD-L1 hemmer er atezolizumab og durvalumab. (10, 11)

En annen type IO er antikreft-vaksiner. En type kreftvaksiner inneholder tumorspesifikke antigen, som kan bistå immunforsvaret til å danne en større og direkte rettet immunrespons mot kreftceller som uttrykker disse antigenene. Andre inneholder onkolytiske virus som infiserer kreftceller og kan stimulere immunresponsen mot de infiserte cellene. (11)



Behandlinger som aktiverer immunforsvaret til å angripe tumor er mest effektiv mot tumorer med et inflammatorisk TME. Vi skiller mellom tre typer av inflammatorisk miljø rundt tumor; 1) høyt nivå av tumorinfiltrerende lymfocytter (TILs) («varm tumor»), 2) tumor med rand av ekskluderte lymfocytter rundt tumor eller 3) mangel på TILs og ekskluderte lymfocytter («kald tumor»). Dersom tumor er en såkalt «kald tumor», vil IO ofte ha dårlig effekt. (11)

### 1.3.2 Angiogenesehemmere

Man har den siste tiden fått et økt fokus på TME som regulator for tumorvekst og stadig flere legemiddelgrupper har TME som hovedmål ved behandling. En av de første godkjente legemiddelgruppene for avansert NSCLC (aNSCLC) med fokus på TME var AI. AI ble utviklet for å hindre nydannelse av blodkar i tumor og dermed hindre videre tumorvekst. Medikamentene er i hovedsak rettet mot VEGF-familien, som per i dag er den eneste veldefinerte signalveien for vaskulær utvikling og patologisk angiogenese. (7) Generelt kan man dele AI inn i to hovedgrupper ut fra deres virkningsmekanismer:

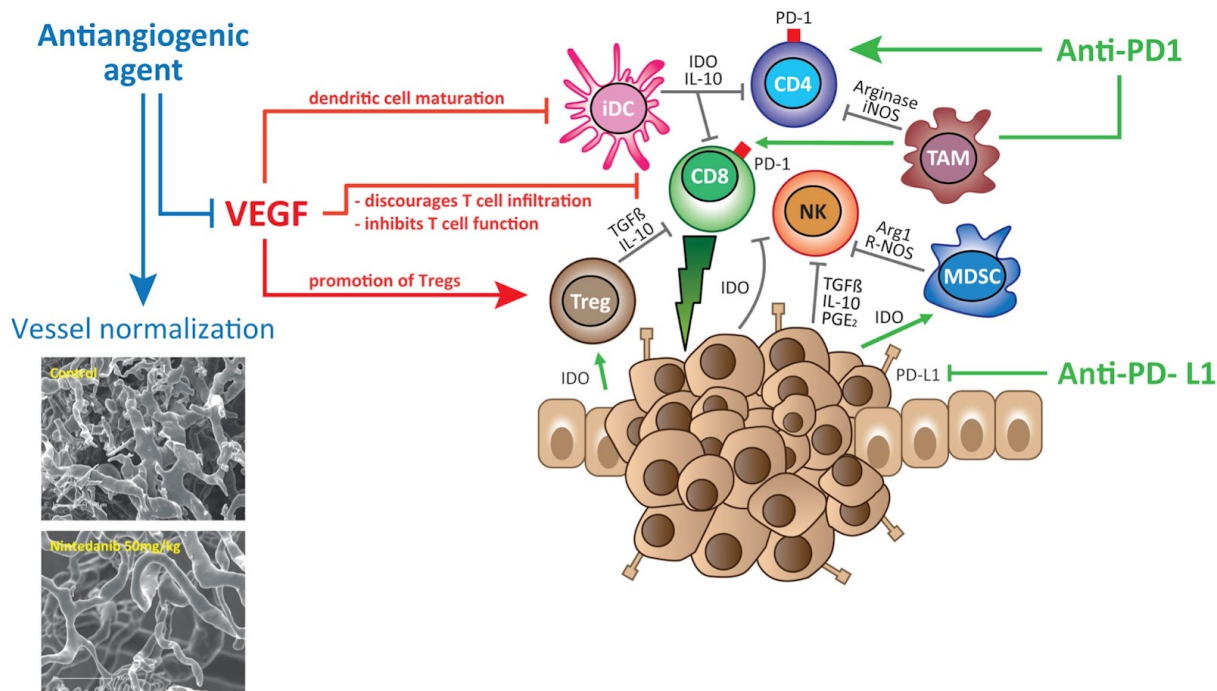
- 1) Monoklonale antistoffer: antistoffer som via ulike mekanismer binder selektivt med høy affinitet til spesifikke vekstfaktorer eller reseptorer. Dette inhiberer videre interaksjoner og signalveier som er nødvendige for initiering av angiogenese. Herunder finner man blant annet bevacizumab (VEGF) og ramucirumab (VEGFR2). Medikamentene administreres intravenøst. (5)
- 2) Intracellulære signalstoff-hemmere: små molekyler som er rettet mot intracellulære signalveier. De fleste av disse inhiberer VEGFR-tyrosin-kinaser. Flere av de småmolekylære inhibitorene er rettet mot flere ulike signalveier og reseptorer, og kalles for multikinasehemmere. Nintedanib er en slik inhibitor og binder selektivt til VEGFR, FGF-reseptor (FGFR) og PDGF-reseptor (PDGFR). En annen sentral AI som hører til under denne gruppen er anlotinib, som binder til både VEGFR2 og VEGFR3. Medikamentene administreres peroralt. (7)

Utfallet av kliniske studier med AI har imidlertid ikke levd opp til forventningene og man har sett en høy forekomst av resistensutvikling mot legemidlene. En ny tilnærming for bruk av denne gruppe medikamenter er nødvendig, og den siste tiden har AI igjen havnet i søkelyset. (7)

### 1.3.3 Synergistisk effekt av immunterapi og angiogenesehemmere

Generelt vil IO gi størst sannsynlig effekt hos pasienter med inflammatorisk TME. Det tilstrebes ulike strategier som kan øke mengden immunceller i TME, som igjen kan øke effekten av IO. (11) Forskning har vist at pro-angiogenetiske faktorer, slik som VEGF, i tillegg til å indusere angiogenese også har immunsuppressiv effekt. VEGF-signaler gir immundempende effekt ved flere mekanismer, og kan sammenfattes i to hoveddeler; 1) nedregulering av adhesjonsmolekyler på endotelceller og påfølgende nedsatt leukocyttheadesjon. Dette resulterer i nedsatt lymfocytinfiltrasjon til tumor. 2) Indusere proliferasjon av immunsupprimerende celler, som for eksempel Tregs, samt inhibert modning av DC og T-celler. (5)

AI er vist å medføre fysiske endringer i strukturen til blodkarene i tumor. Denne prosessen kalles for “vaskulær normalisering” og går ut på at tumorvaskulaturen blir mer lik oppbyggingen til ikke-maligne blodkar. Normalisering av blodkar under AI-behandling kan videre føre til bedre perfusjon og oksygenering, noe som vil bidra til økt infiltrasjon av TILs til tumor. I tillegg vil AI inhibere VEGF-signalveier og på denne måten fremme anti-tumorrespons via et oppregulert immunforsvar. Man tenker seg også at ulike IO kan bedre virkningen av AI. Dette står imidlertid mindre omtalt i litteraturen. (5, 11) Figur 3 illustrerer virkningsmekanismer ved hemming av angiogenese og immune sjekkpunkt. Figuren er kompleks, men det viktigste for denne oppgaven er hvordan AI og immune sjekkpunkthemmere inhiberer henholdsvis VEGF og PD-1/PD-L1.



Figur 3 Illustrasjon av virkningsmekanismer ved hemming av angiogenese og immune sjekkpunkt. (5)

Med bakgrunn i dette tenker man at det er en potensiell synergistisk effekt av kombinasjonen med AI og IO. Dette er støttet av flere prekliniske og kliniske studier innen en rekke krefttyper. Imidlertid er det en utfordringer knyttet til å finne behandlingens fulle kliniske potensial.

## 2. Problemstilling

Formålet med vår masteroppgave var å lære mer om den tumorbiologiske bakgrunnen for kombinasjonsbehandling med IO og AI ved NSCLC. Basert på denne kunnskapen ønsket vi å utføre et systematisk litteratursøk og presentere en oversikt over resultater fra nylig gjennomførte kliniske studier som omhandlet kombinasjonsbehandlingen hos NSCLC-pasienter. Avslutningsvis ble resultatene diskutert og drøftet med tanke på behandlingens kliniske potensial.

## 3. Materiale og metode

### 3.1 Studiedesign

For å få frem en systematisk oversikt og oppsummere relevant forskning jamfør vår problemstilling, besluttet vi og gjennomføre et strukturert litteratursøk ved hjelp av to anerkjente databaser; Excerpta Medica dataBASE (EMBASE) og Ovid Medline. Vi benyttet to uavhengige databaser for å ikke gå glipp av relevant forskning publisert om tema, samt identifisere alle studier som imøtekom våre inklusjonskriterier (under avsnitt 3.4).

### 3.2 Databaser

Medline og EMBASE er begge databaser i Ovid og er tilgjengelige via universitetsbiblioteket ved Universitetet i Tromsø. Begge databasene inneholder referanser fra en rekke ulike tidsskrifter med god internasjonal dekning, blant annet innen fagområdene preklinisk og klinisk medisin. EMBASE har registrering av en rekke tidsskrifter utover de som dekkes av Medline. De to databasene benytter seg av to ulike emneordsystemer. Medline bruker systemet «Medical Subject Headings» (MeSH) og EMBASE bruker systemet Emtree. Det er en del overlapp i referanser mellom de to systemene, imidlertid er det anbefalt å søke eksternt i de to databasene, da det er variasjoner i hvilke tidsskrift som dekkes av den enkelte database.

### 3.3 Søkestrategi

For å sikre at det endelige søket inneholdt et representativt utvalg av artikler som kunne brukes for å svare på problemstillingen, ble datainnsamlingen nøye optimalisert og litteratursøket omformet flere ganger. Det ble gjennomført innledende søk i databasen PubMed for å finne aktuelle begreper og MeSH-termer, samt hentet inspirasjon fra oversiktsartikler. Relevante begreper og termer som ble funnet nyttige ble inkludert i litteratursøket.

Til tross for at det ble brukt to ulike databaser, er søkefunksjonen relativt likt bygd opp. I begge databasene ble det utført tre eksterne, avanserte søk med termene «immunotherapy», «antiangiogenic therapy» og «non small cell lung cancer». Avansert søk er anbefalt søkefunksjon dersom man søker på bestemt emne, da Ovid hjelper til med å finne relevante emneord. I tillegg ble det benyttet funksjonen «explode». Dette er en funksjon som inkluderer underordnede emneord til det aktuelle søkeordet. Som et supplement til de eksterne søkene,

ble det inkludert ytterligere tekstordsøk for å sikre at relevante artikler ble inkludert. Det ble søkt etter tekstord som nevnes i tittel, sammendrag og/eller forfatterens emneord.

Det endelige søket ble gjennomført 04.02.22 i Medline og EMBASE. Dette ble gjort ved å søke på et begrep av gangen, for deretter å kombinere disse. Søkelinjene ble kombinert i «Search History» ved å bruke operatorene «AND» og «OR». Det er små forskjeller i oppbyggingen av søket i Medline og EMBASE, dette fordi databasene som nevnt benytter seg av ulike emneordsystem. Tabell 1 og 2 viser oversikt over søkeord og søkestring i henholdsvis Medline og Embase. Vedlegg 2 og 3 viser søkelogg/treff.

Tabell 1: Oversikt søkeord og søkestring Medline

Hovedterm:	Exp Carcinoma, Non-Small-Cell Lung		Exp Immunotherapy		Exp Angiogenesis Inhibitors
	<b>OR</b>		<b>OR</b>		<b>OR</b>
<b>Tekstord:</b> (ti, ab, kw)	NSCLC Adenocarcinoma lung Squamous Cell Carcinoma* lung Large Cell Carcinoma* lung Non Small Cell lung Cancer*	<b>AND</b>	Cancer Immunotherapy*, Immune Checkpoint Inhibition/Inhibitor*/Blockade/Therapy*, PD-1 inhibitor*, PD-L1 inhibitor*, CTLA-4 inhibitor*, Anti-programmed death-1 Therapy*/Agent*, Anti-programmed death-ligand 1 Therapy*/Agent* Immunostimulatory Cytokine*, Cancer Vaccine*, Bispecific T-Cell engager*, Dendritic Cell Therapy*, Adoptive Cell Therapy*, Adoptive Cell Therapy*, T-Cell transfer Therapy*, Chimeric antigen reseptor T-Cell Therapy*, CAR-T Therapy*, Immune Vaccination*, Immune Cell Therapy*, Pembrolizumab, Nivolumab, Atezolizumab, Durvalumab, Avelumab, Ipilimumab, Tremelimumab, Camrelizumab og Sintilimab	<b>AND</b>	Anti-Angiogenic Therapy*/Agent* Angiogenic Inhibition Bevacizumab Ramucirumab Nintedanib Sunitinib Apatinib Endostar Pazopanib Cabozantinib Anlotinib
<b>Søkestring i MEDLINE:</b>	((exp Carcinoma, Non-Small-Cell Lung/ OR adenocarcinoma lung.ti,ab,kw. OR squamous cell carcinoma* lung.ti,ab,kw. OR large cell carcinoma* lung.ti,ab,kw. OR non small cell lung cancer*.ti,ab,kw. OR NSCLC.ti,ab,kw. OR non small cell lung carcinoma*.ti,ab,kw.) AND (exp Immunotherapy/ OR cancer immunotherapy*.ti,ab,kw. OR immune checkpoint inhibition.ti,ab,kw. OR immune checkpoint inhibitor*.ti,ab,kw. OR immune checkpoint blockade.ti,ab,kw. OR immune checkpoint therapy*.ti,ab,kw. OR PD-1 inhibitor*.ti,ab,kw. OR PD-L1 inhibitor*.ti,ab,kw. OR CTLA-4 inhibitor*.ti,ab,kw. OR anti-programmed death-1 therapy*.ti,ab,kw. OR anti-programmed death-1 agent*.ti,ab,kw. OR anti-programmed death-ligand 1 therapy*.ti,ab,kw. OR anti-programmed death-ligand 1 agent*.ti,ab,kw. OR immunostimulatory cytokine*.ti,ab,kw. OR cancer vaccine*.ti,ab,kw. OR bispecific T-cell engager*.ti,ab,kw. OR dendritic cell therapy*.ti,ab,kw. OR adoptive cell therapy*.ti,ab,kw. OR T-cell transfer therapy*.ti,ab,kw. OR chimeric antigen receptor T-cell therapy*.ti,ab,kw. OR CAR-T therapy*.ti,ab,kw. OR immune vaccination*.ti,ab,kw. OR immune cell therapy*.ti,ab,kw. OR Pembrolizumab.ti,ab,kw. OR Nivolumab.ti,ab,kw. OR Atezolizumab.ti,ab,kw. OR Durvalumab.ti,ab,kw. OR Avelumab.ti,ab,kw. OR Ipilimumab.ti,ab,kw. OR Tremelimumab.ti,ab,kw. OR Camrelizumab.ti,ab,kw. OR Sintilimab.ti,ab,kw.) AND (exp Angiogenesis Inhibitors/ OR anti-angiogenic therapy*.ti,ab,kw. OR anti-angiogenic agent*.ti,ab,kw. OR angiogenic inhibition.ti,ab,kw. OR Bevacizumab.ti,ab,kw. OR Ramucirumab.ti,ab,kw. OR Nintedanib.ti,ab,kw. OR Sunitinib.ti,ab,kw. OR Apatinib.ti,ab,kw. OR Endostar.ti,ab,kw. OR Pazopanib.ti,ab,kw. OR Cabozantinib.ti,ab,kw. OR anlotinib.ti,ab,kw.))				

Ti; tittel, ab; abstract, kw; keyword

Tabell 2: Oversikt søkerord og søkestreng EMBASE

Hovedterm:	Exp Non Small Cell Lung Cancer		Exp Immunotherapy		Exp Antiangiogenic Therapy
Tekstord: (ti, ab, kw)	OR	AND	OR	AND	OR
	NSCLC Adenocarcinoma lung Squamous Cell Carcinoma* lung Large Cell Carcinoma* lung Non Small Cell lung Carcinoma*		Cancer Immunotherapy*, Immune Checkpoint Inhibition/Inhibitor*/Blockade/Therapy*, PD-1 inhibitor*, PD-L1 inhibitor*, CTLA-4 inhibitor*, Anti-programmed death-1 Therapy*/Agent*, Anti-programmed death-ligand 1 Therapy*/Agent*, Immunostimulatory Cytokine*, Cancer Vaccine, Bispecific T-Cell engager, Dendritic Cell Therapy*, Adoptive Cell Therapy*, Adoptive Cell Therapy*, T-Cell transfer Therapy*, Chimeric antigen receptor T-Cell Therapy*, CAR-T Therapy*, Immune Vaccination*, Immune Cell Therapy*, Pembrolizumab, Nivolumab, Atezolizumab, Durvalumab, Avelumab, Ipilimumab, Tremelimumab, Camrelizumab og Sintilimab		Anti-Angiogenic Agent* Angiogenic Inhibition/Inhibitor* Angiogenesis Inhibitor* Bevacizumab Ramucirumab Nintedanib Sunitinib Apatinib Endostar Pazopanib Cabozantinib Anlotinib
Søkestreng i EMBASE:	((exp non small cell lung cancer/ OR NSCLC.ti,ab,kw. OR adenocarcinoma lung.ti,ab,kw. OR squamous cell carcinoma* lung.ti,ab,kw. OR large cell carcinoma* lung.ti,ab,kw. OR non small cell lung carcinoma*.ti,ab,kw. AND (exp Immunotherapy/ OR cancer immunotherapy*.ti,ab,kw. OR immune checkpoint inhibition.ti,ab,kw. OR immune checkpoint inhibitor*.ti,ab,kw. OR immune checkpoint blockade.ti,ab,kw. OR immune checkpoint therapy*.ti,ab,kw. OR PD-1 inhibitor*.ti,ab,kw. OR PD-L1 inhibitor*.ti,ab,kw. OR CTLA-4 inhibitor*.ti,ab,kw. OR anti-programmed death-1 therapy*.ti,ab,kw. OR anti-programmed death-1 agent*.ti,ab,kw. OR anti-programmed death-ligand 1 therapy*.ti,ab,kw. OR immunostimulatory cytokine*.ti,ab,kw. OR cancer vaccine*.ti,ab,kw. OR bispecific T-cell engager*.ti,ab,kw. OR dendritic cell therapy*.ti,ab,kw. OR adoptive cell therapy*.ti,ab,kw. OR T-cell transfer therapy*.ti,ab,kw. OR chimeric antigen receptor T-cell therapy*.ti,ab,kw. OR CAR-T therapy*.ti,ab,kw. OR immune vaccination*.ti,ab,kw. OR immune cell therapy*.ti,ab,kw. OR Pembrolizumab.ti,ab,kw. OR Nivolumab.ti,ab,kw. OR Atezolizumab.ti,ab,kw. OR Durvalumab.ti,ab,kw. OR Avelumab.ti,ab,kw. OR Ipilimumab.ti,ab,kw. OR Tremelimumab.ti,ab,kw. OR Camrelizumab.ti,ab,kw. OR Sintilimab.ti,ab,kw.) AND (exp antiangiogenic therapy/ OR anti-angiogenic agent*.ti,ab,kw. OR angiogenic inhibition.ti,ab,kw. OR angiogenesis inhibitor*.ti,ab,kw. OR Bevacizumab.ti,ab,kw. OR Ramucirumab.ti,ab,kw. OR Nintedanib.ti,ab,kw. OR Sunitinib.ti,ab,kw. OR Apatinib.ti,ab,kw. OR Endostar.ti,ab,kw. OR Pazopanib.ti,ab,kw. OR Cabozantinib.ti,ab,kw. OR anlotinib.ti,ab,kw.))				

Ti; tittel, ab; abstract, kw; keyword

### 3.4 Inklusjons- og eksklusjonskriterier

For å inkludere de mest relevante studiene innen valgt tema, samt begrense oppgavens bredde, valgte vi inklusjons- og eksklusjonskriterier som står nevnt under avsnitt 3.4.1 og 3.4.2.

En oversikt over fastsatte inklusjons- og eksklusjonskriterier er fremstilt i tabell 3.

#### 3.4.1 Inklusjonskriterier

For å svare på problemstillingen valgte vi å inkludere kun studier som omhandler konkomitant (ikke sekvensiell) kombinasjonsbehandling med IO og AI hos NSCLC-pasienter. Alle histologiske undergrupper av NSCLC ble inkludert. Behandlingskombinasjonen er relativt ny, og vi begrenset tidsperioden til artikler som var publisert etter 2010. For å vurdere effekt av behandlingen ønsket vi hovedsakelig å inkludere randomisert kontrollert studie (randomized controlled trial, RCT), da det er det best egnede studiedesignet. I innledende søk fant vi imidlertid få RCT og prospektive kliniske studier om tema, og valgte derfor å inkludere kliniske studier i tidligere faser og retrospektive observasjonsstudier i det endelige søket.

### 3.4.2 Eksklusjonskriterier

Vi ønsket å finne kliniske studier med utprøvende behandling, som undersøkte effekt av kombinasjonsbehandlingen hos NSCLC-pasienter. Grunnet dette ble translasjonelle studier, metaanalyser og review-artikler, tverrsnittstudier og case-kontrollstudier ekskludert. Vi valgte å ekskludere observasjonsstudier som ikke hadde kontrollgruppe med monoterapi.

Tabell 3: Oversikt inklusjons og eksklusjonskriterier

Inklusjonskriterier	Eksklusjonskriterier
a) Artikler skrevet på engelsk.	a) Artikler med annet språk enn engelsk.
b) Studier publisert etter 2010.	b) Studier publisert før 2010.
c) Studier omhandler kombinasjonsbehandlingen IO+AI.	c) Studier omhandler ikke kombinasjonsbehandlingen IO+AI.
d) Studier utført på pasienter med NSCLC	d) Studier utført på annen pasientgruppe enn NSCLC.
e) Artikler basert på kliniske intervensjonsstudier eller observasjonsstudier.	e) Artikler basert på andre studiedesign.
f) Kombinasjonsbehandlingen er gitt konkomitant.	f) Kombinasjonsbehandlingen er gitt sekvensielt.
g) Dersom observasjonsstudier: sammenligningsgruppe IO/AI.	g) Dersom observasjonsstudier: ingen sammenligningsgruppe IO/AI

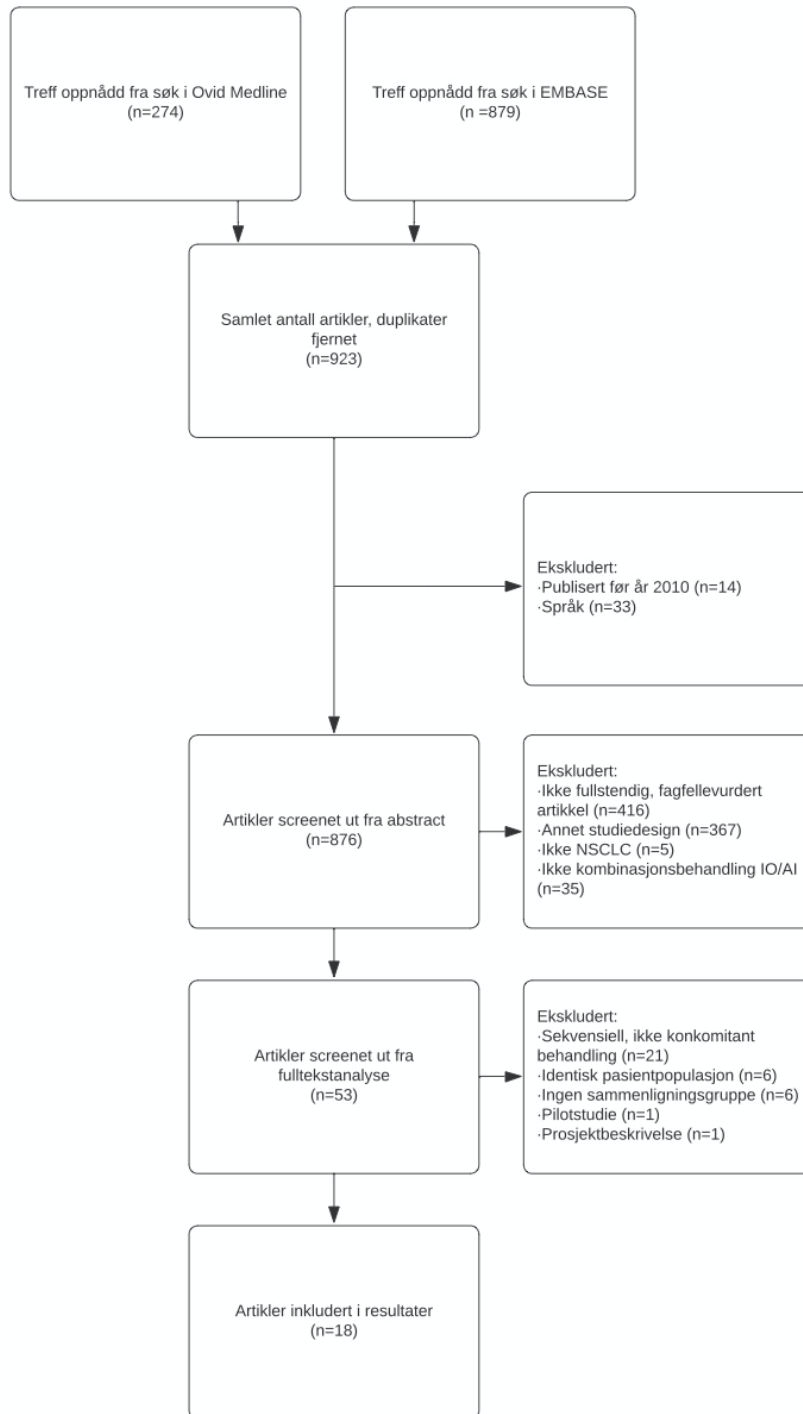
## 4. Resultater

Figur 4 viser flytskjema over inklusjons- og eksklusjonsprosessen basert på de fastsatte inklusjons- og eksklusjonskriteriene under 3.4. Det gjenstod til slutt 18 artikler fra litteratursøkene. 10 av disse var prospektive kliniske intervensjonsstudier, hvorav to studier var fase III RCT-studier og åtte artikler omhandlet fase I/II-studier. Resterende åtte artikler omhandlet retrospektive kohortstudier.

Samtlige av inkluderte studier baserte sine analyser av respons på standardiserte «Response Evaluation Criteria In Solid Tumors» (RECIST). Radiologiske vurderinger ble utført av fullstendig eller delvis uavhengige investigatorene. Respons på behandling ble basert på dette definert som komplett respons (complete response, CR), partiell respons (PR), stabil sykdom (stable disease, SD) eller progressiv sykdom (progressive disease, PD). Objektiv responsrate (ORR) ble definert som andel deltakere med påvisbar radiologisk CR eller PR basert på RECIST. Alle studiene benyttet Kaplan-Meier metode for overlevelsesanalyser av overall overlevelse (overall survival, OS) og progresjonsfri overlevelse (progression-free survival, PFS). PFS ble definert som tid fra rekruttering til påvist sykdomsprogresjon ved RECIST eller død uansett årsak. OS ble definert som tid fra rekruttering til død uansett årsak.

Sikkerhet ble i alle studiene vurdert ut fra det anerkjente deskriptive terminologisystemet «Common Terminology Criteria for Adverse Events» (CTCAE) utformet av National Cancer Institute (NCI). Uønskede hendelser satt i relasjon til behandling omtales her som behandlingsrelaterte uønskede hendelser (treatment-related Adverse Events, trAE) og graderes fra 1-5 ut fra alvorlighetsgrad, hvor grad 5 innebærer død. Vi valgte å skille mellom forekomst av trAE og alvorlige trAE (grad 3-5). I de videre avsnitt vil resultatene fra inkluderte studier presenteres etter studiedesign og faser.





Figur 4 Flytskjema som viser utvelgesprosessen av artikler fra litteratursøkene.

## 4.1 Fase I/II studier

Åtte av treffene i litteratursøket omhandlet fase I/II-studier. Blant disse var to studier fase Ia/b, to studier fase Ib, én studie fase Ib/II og tre studier fase II. Samtlige studier var ikke-blindet og alle studiene var uten kontrollgruppe. Studie 4 var den eneste studien med flere behandlingsarmer, hvor dose apatinib varierte mellom de ulike armene. Median studiepopulasjon var 36. Samtlige studier omfattet pasienter med lokalavansert (LA) og/eller aNSCLC med varierende histologiske karakteristika; tre studier inkluderte kun deltakere med ikke-plateepitel (non-squamous, NS)-aNSCLC, én av studiene inkluderte kun EGFR-mutasjonspositive pasienter, fire studier inkluderte kun EGFR/ALK/ROS1 mutasjonsnegative og to studier inkluderte kun pasienter med PD-L1+ eller høy PD-L1 «tumor proportion score» (TPS) påvist immunohistokjemisk. Flere av studiene undersøkte PD-L1 uttrykk, tumor mutasjonsbyrde (TMB), T-cellesignaturer og mikrosattelitt instabilitet (MSI) for subgruppeanalyser.

Tre av studiene tok for seg kombinasjonen som 1L og i fire studier ble behandlingen gitt som 2L og senere linjer (2L+) behandling. I studie 6 ble kombinasjonsbehandlingen gitt adjuvant etter radiokjemoterapi med kurativ intensjon. I denne studien inkluderte man pasienter med LA-NS-NSCLC (stadium III) som hadde mottatt kurativ intendert radiokjemoterapi med to kurer konsoliderende kjemoterapi og hadde PR eller SD. De mottok så AI (bevacizumab) og IO (anti-kreftvaksinen tecemotide) som vedlikeholdsbehandling. Studie 8 er den eneste av fase I/II studiene hvor AI og IO ble gitt i kombinasjon med kjemoterapi (pemetrexed og carboplatin). Tabell 4 viser en oversikt over resultater fra de inkluderte prospektive kliniske fase I/II studiene.

Tabell 4: Prospektive kliniske studier i fase I/II

Studie (kilde)	Fase	Populasjon (n)	Behandlingslinje, medikamenter	PD-L1 TPS (n)	Effektivitet			Sikkerhet	
					mOS, mnd	mPFS, mnd	ORR	trAE	trAE grad 3-5
1: Herbst RS et al., 2020 (14)	Ia/b	aNSCLC (26) PD-L1 TPS $\geq$ 1%, EGFR/ALK-	1L Ramucirumab + pembrolizumab	Totalt (26) Negativ (1) 1-49% (9) $\geq$ 50% (16)	NR - NR NR	9.3 - 4.2 NR	42.3% - 56.3% 22.2%	84.6%	42.3%
2: Bang. YJ et al., 2020 (15)	Ia/b	aNSCLC (28)	2L+ Ramucirumab + durvalumab	Totalt (28) Ukjent (6) <25% (17) $\geq$ 25% (5)	11 - 7.5 16.4	2.7 - 2.6 4.1	11% - 12% 20%	67.9%	32.1%
3: Chu. T et al., 2020 (16)	Ib	aNSCLC (22) EGFR/ALK/ROS1-	1L Anlotinib + sintilimab	Totalt (22) Ukjent (1) <1% (8) $\geq$ 1% (13)	NR - NR NR	15 - 14 NR	72.7% - 75% 69.2%	100%	54.5%
4: Zhou. N et al., 2021 (17)	Ib	aNSCLC (51)	2L+ Anlotinib (8mg/10mg/12mg) + camrelizumab	Totalt (51) Ukjent (33) Negativ (5) Positiv (13)	10.9 (8mg), 20.9 (10mg), 13.1 (12mg) - - -	5.6 (8mg), 4.2 (10mg), 11.0 (12mg) - - -	11.1%(8mg), 11.1%(10mg), 14.8% (12mg) - - -	-	3.7%*
5: Zhou. C et al., 2020 (18)	Ib/II	NS-aNSCLC (105) EGFR/ALK-	2L+ Apatinib + camrelizumab	Totalt (105) Ukjent (14) <1% (66) $\geq$ 1% (25) $\geq$ 50% (3)	15.5 - 11.4 NR -	5.7 - 5.1 6.8 -	30.9% - 22.7% 36% -	99%	69.5%
6: Patel. JD et al., 2020 (19)	II	St. III LA-NS-NSCLC (33)	Post radiokjemo** Bevacizumab + tecemotide	-	42.7	14.9	40.6%	-	33.3%
7: Seto. T et al., 2020 (20)	II	NS-aNSCLC (39) PD-L1 TPS $\geq$ 50%, EGFR/ALK/ROS1-	1L Bevacizumab + atezolizumab	Totalt (39) 50-74% (13) 75-100% (26)	NR - -	15.9 15.9 NR	64.1% - -	97.4%	30.8%
8: Lam. TC et al., 2021 (21)	II	aNSCLC (40) EGFR+, Progresjon TKI	2L+ Bevacizumab + atezolizumab + pemetrexed + carboplatin	Totalt (40) Ukjent (6) <1% (21) 1-49% (9) $\geq$ 50% (4)	NR - - - -	9.4 - - - -	62.5% - - - -	80%	37.5%

*mOS; median OS. mPFS; median PFS. -; ikke rapportert. NR; ikke nådd (not reached). EGFR+; EGFR-mutasjonspositive. EGFR/ALK/(ROS1)-; EGFR/ALK/(ROS1)-mutasjonsnegative. TKI; tyrosin kinase inhibitor. \*; trAE kun rapportert for anlotinib-arm med 12mg. \*\*Kombinasjonsbehandlingen gitt som adjuvant behandling. Pasientene mottok innledende strålebehandling og konkomitant paklitaksel+carboplatin og konsoliderende paklitaksel+carboplatin.*

#### 4.1.1 Effekt

ORR ble analysert og rapportert i samtlige av fase I/II-studier. Blant studiene som omhandlet kombinasjonsbehandlingen i en 1L setting varierte ORR fra 42,3% i studie 1 til 72,7% i studie 3. For studier med 2L+ behandling varierte dette endepunktet fra 11,1% i studie 2 og for to av behandlingsarmene i studie 4, til 62,5% i studie 8. ORR lå på 40,6% i studie 6 (adjuvant). Alle studiene analyserte og rapporterte endepunktet PFS. Blant 1L studiene varierte median PFS (mPFS) fra 9,3 mnd i studie 1 til 15,9 mnd i studie 7. For 2L+ studiene varierte endepunktet fra 2,7 mnd i studie 2 til 9,4 mnd i studie 8. I studie 6 ble det oppnådd en mPFS på 14,9 mnd. OS ble analysert i alle de åtte studiene. Median OS (mOS) ble ikke nådd i noen 1L studier. Blant 2L+ studiene varierte endepunktet fra 10,9 mnd i studie 4 til ikke nådd i studie 8. I studie 6 lå mOS på 42,7 mnd.

Samtlige av de åtte studiene, med unntak av studie 6, inkluderte vurdering av PD-L1 uttrykk fra vevsprøver i sine subgruppeanalyser. Blant 1L studiene sees i studie 1 en ORR på 56,3% for PD-L1+ sammenliknet med 22,2% for PD-L1 negative (PD-L1-). I studie 3 og 7 konkluderes det med at det ikke sees en nevneverdig assosiasjon mellom biomarkør-uttrykk og ORR. mPFS ble ikke nådd for PD-L1+ i studie 1 og 3 eller for pasienter med høy PD-L1 TPS i studie 7. Endepunktet ble nådd i alle de tre studiene for tilsvarende subgrupper som var PD-L1- eller med lavere PD-L1 TPS. mOS ble ikke nådd for noen av subgruppene i de tre studiene, uavhengig av PD-L1 uttrykk.

For subgruppeanalyser i 2L+ studiene sees i studie 2 en ORR på 20% for pasienter med høyt PD-L1 uttrykk, sammenlignet med 12% ved lavt. mPFS lå på henholdsvis 4,1 og 2,6 mnd. For pasienter med lav PD-L1 TPS lå mOS på 7,5 mnd, sammenlignet med 16,4 mnd for pasienter med høyt uttrykk. Studiene 4, 5 og 8 konkluderer med at det ikke sees noen assosiasjon mellom kliniske utfallsmål og uttrykk av biomarkøren. Det er ikke rapportert noen resultater fra subgruppeanalyser i studie 4 og 8. Det er imidlertid kun studie 4 og 5 som utfører formelle statistiske analyser av subgrupper med ulike PD-L1 uttrykk.

#### 4.1.2 Sikkerhet

Samtlige inkluderte artikler har sikkerhetsanalyser som en del av studien. Studie 2, 4, og 5 bestod av to distinkte behandlingstrinn, hvorav trinn 1 i alle studiene omfattet et dose-eskaleringstrinn etterfulgt av et ekspansjonstrinn. I trinn 1 ble forekomst av «dose-limiting-toxicity» (DLT) vurdert før eventuell initiering av ekspansjonstrinnet.

Kombinasjonsbehandlingen ble i alle de nevnte studiene vurdert til å ha en akseptabel toleranse i dose-eskaleringstrinnet og ekspansjonstrinnet ble initiert.

Forekomst av trAE varierte fra 67,9% i studie 2 til 100% i studie 3. Når man ser på forekomst av alvorlige trAE varierte dette fra 32,1% i studie 2 til 69,5% i studie 5. Det var store variasjoner i hyppighet av de ulike trAE. Generelt var hyppigste rapporterte trAE grad 1-2 på tvers av studiene hypertensjon, etterfulgt av fatigue og proteinuri. Hyppigste alvorlige trAE var hypertensjon. Det ble til sammen rapportert om seks dødsfall i de åtte studiene. Ett i studie 1 (hjertesvikt), 3 (respirasjonssvikt) og 6 (ikke spesifisert) samt to i studie 8 (hemoptyse+malign ascites og hjerteinfarkt).

### 4.2 Fase III studier

#### 4.2.1 IMpower 150

IMpower150 er en multisenter, randomisert, ikke-blindet, fase III studie. Inkluderte artikkel fra 2021 er publisert av Socinski et al. Tre tidligere publiserte artikler rapporterte resultater fra analyser for den samme populasjonen. (22-24) Formålet med IMpower150 var å analysere og sammenligne sikkerhet og effekt av kombinasjonsbehandlingen atezolizumab + paclitaxel + carboplatin (APC-arm) +/- bevacizumab (ABCP-arm) med kombinasjonsbehandlingen bevacizumab + carboplatin + paclitaxel (BCP-arm). Den endelige studiepopulasjonen omfattet 1202 kjemoterapi-naive pasienter med NS-aNSCLC. Alle 1202 pasientene på tvers av behandlingsarm omfattet «intention to treat» (ITT) populasjonen. Av disse var 1047 mutasjonsnegative for ALK/EGFR og benevnt som ITT- «wild-type» (WT) populasjonen.

Artikkelen fra 2018 omfattet effektanalyser og interimanalyser av mOS i ITT-WT populasjonen. Studien sammenlignet kun resultatene fra ABCP- og BCP-armen, med en median oppfølgingstid (mFU) på 15,4 mnd. (22) Artikkelen fra 2019 omhandlet resultater fra effektanalyser i ITT-populasjonen (mFU 39,8 måneder). (23) Artikkelen fra 2020 omhandlet forekomst av trAE og pasientrapporterte utfall. (24) Den inkluderte artikkelen fra 2021 tok for

seg endelige overlevelsesanalyser i ITT-WT populasjonen. Artikkelen sammenlignet resultater fra ACP- og BCP-armen, samt presenterte oppdaterte resultater for ABCP- og BCP-armen. Det ble også gjennomført subgruppeanalyser fra ITT-populasjonen og PD-L1 undergrupper. Resultater fra inkluderte artikkel er fremstilt i tabell 5.

## **Effekt**

### WT-ITT populasjonen:

mOS var numerisk, men ikke signifikant bedre (19 mnd) i ACP-armen enn i BCP-armen (14,7 mnd). Ved sammenligning av ABCP med BCP-armen var mOS signifikant bedre i ABCP-armen (henholdsvis 19,5 og 14,7 mnd). mPFS lå på 6,3 mnd i ACP sammenlignet med 6,8 mnd i BCP-armen. mPFS var 8,4 mnd i ABCP-armen.

For subgruppeanalyser av PD-L1 uttrykk i ITT-WT populasjonen ble det sett en lengre mOS for undergrupper med høyt PD-L1 uttrykk for ACP- og ABCP- sammenliknet med BCP-armen (26,3, 30,0 vs. 15,0 mnd) i ITT-WT populasjonen. For PD-L1+ lå mOS på henholdsvis 24,4, 22,5 og 16,0 mnd. For PD-L1- ble det sett liknende mOS i ACP- og BCP-arm, og en liten overlevelsesgevinst i ABCP-armen sammenlignet med BCP-armen (16,9 vs 14,1 mnd). For mPFS ble det generelt sett lignende trender som for mOS.

### ITT-populasjonen:

mOS var 19 mnd for ACP - sammenlignet med 15 mnd for BCP-armen (ikke signifikant). Ved sammenlikning av ABCP- og BCP-armen var mOS bedre for kombinasjonsbehandlingen (henholdsvis 19,8 og 15 mnd).

## **Sikkerhet**

Insidens av alle grader trAE i APC-, ABCP- og BCP-arm var henholdsvis 94,3%, 94,1% og 95,9%. Blant disse ble det rapportert om henholdsvis 43%, 57,3% og 49% alvorlige trAE. I APC-arm ble det rapportert fire dødsfall. I ABCP-arm ble dette rapportert for 12 pasienter og i BCP-arm for 10 pasienter.

Tabell 5 Prospektive kliniske studier i fase III

Forfattere (kilde)	Populasjon (n)	Behandlingslinje, medikamenter	Arm	Effektivitet			Sikkerhet		PD-L1 TPS (n)
				mOS, mnd (HR, p-verdi)	mPFS, mnd (HR, p-verdi)	ORR (HR, p-verdi)	trAE	trAE grad 3-5	
9. Socinski MA et al, 2021 (25)	NS-aNSCLC (1202)	1L. Atezolizumab (A) Bevacizumab (B) Carboplatin (C) Paclitaxel (P)	ITT-WT ACP vs BCP	ITT-WT 19.0 vs 14.7 (HR= 0.84, p= 0.05)	ITT-WT 6.3 vs 6.8 (HR=0.82,-)	ITT-WT -	ITT-WT -	ITT-WT -	ACP, ABCP vs BCP-arm SP142 TC3+IC3 (68, 75 vs 73)
			ABCP vs BCP	19.5 vs 14.7 (HR= 0.80,-)	-	-	-	-	TC1/2/3+IC1/2/3 (213, 209 vs 195)
			ITT ACP vs BCP	ITT 19.0 vs 15.0 (HR=0.86, p=0.07)	ITT -	ITT -	ITT 94.3% vs 95.9%	ITT 43.0% vs 49.0%	TC0/IC0 (188, 191 vs 205)
			ABCP vs BCP	19.8 vs 15.0 (HR=0.80,-)	-	-	94.1% vs 95.5%	57.3% vs 49.0%	SP263 ≥50% (71, 72 vs 63)
10. Sugawara S et al, 2021 (26)	NS-aNSCLC (550) EGFR/ALK/ ROS1-	1L. Carboplatin Paclitaxel Bevacizumab + Nivolumab eller Placebo	Nivolumab-arm vs Placebo-arm	NR	12.1 vs 8.1 (HR=0.56, p=0.001)	61.5% vs 50.5% (-,-)	98.5% vs 99.6%	Grad 3-4: 31.1% vs 22.9% Grad 5: 1.8% vs 1.5%	Nivolumab vs Placebo-arm ≥ 50% (73 vs 74) 1%-49% (82 vs 81) <1%/ukjent (120 vs 120)

-; ikke rapportert. NR; ikke nådd (not reached). HR; Hazard Ratio. EGFR/ALK/ROS1-; EGFR/ALK/ROS1mutasjonsnegativ.

IMpower150: ACP; atezolizumab+carboplatin+paclitaxel, ABCP;atezolizumab+bevacizumab+carboplatin+paclitaxel., BCP; bevacizumab+carboplatin+paclitaxel. SP263/SP142; to ulike VENTANA immunohistokjemiske assay. IC; PD-L1 uttrykk i immunceller. TC; PD-L1 uttrykk i tumorceller. PD-L1+ definert som PD-L1 uttrykk ≥1% i IC eller TC ved SP142 (IC1/2/3 og TC1/2/3) eller ≥1% i IC ved SP263. Høyt PD-L1 uttrykk definert som PD-L1 uttrykk ≥10% i IC eller ≥50% i TC ved SP142 (IC3 og TC3) eller PD-L1 uttrykk ≥50% i IC ved SP263. PD-L1- definert som PD-L1 uttrykk <1% i IC eller TC ved SP142 (IC0 og TC0) eller PD-L1 uttrykk <1% i IC ved SP263.

TASUKI-52: Nivolumab-arm; nivolumab+bevacizumab+carboplatin+paclitaxel. Placebo-arm; placebo+bevacizumab+carboplatin+paclitaxel.

#### 4.2.2 TASUKI-52

TASUKI-52 er en multisenter, randomisert, placebo-kontrollert og dobbelt-blindet studie av Sugawara et al. Formålet med studien var å evaluere effekt og sikkerhet av nivolumab gitt i kombinasjon med bevacizumab og kjemoterapi (carboplatin og paclitaxel) hos pasienter med aNSCLC som 1L. Det ble inkludert 550 pasienter med NS-aNSCLC, uten EGFR/ALK/ROS1 mutasjoner, hvorav alle mottok bevacizumab og kjemoterapi. Intervensjonsgruppen mottok nivolumab, og kontrollgruppen et placebo-preparat. Primært endepunkt var mPFS.

#### **Effekt**

Effekt mål ble utført for alle pasienter på grunnlag av ITT. Det ble utført planlagte interim-analyser for utfallsmål. OS i ITT-populasjonen ble ikke nådd ved avsluttet datainnsamling etter 13,7 mFU. Resultatene viste signifikant lengre mPFS i intervensjonsgruppen sammenlignet med kontrollgruppen, respektivt 12,1 mnd og 8,1 mnd. ORR lå på henholdsvis 61,5% og 50,5% i intervensjonsgruppe og kontrollgruppe (signifikant). Ved subgruppeanalyser av PD-L1 uttrykk sees mPFS lengre hos pasienter i intervensjonsgruppen som var PD-L1- (TPS <1% eller ukjent), sammenlignet med kontrollgruppen. Her var mPFS 13,6 mnd i intervensjonsgruppen og 8,4 mnd i kontrollgruppen. Dessuten så man lignende resultater for pasienter med TPS 1-49% og >50%, imidlertid ikke like lang mPFS med henholdsvis 11,0 og 9,9 mnd.

#### **Sikkerhet**

Ut fra sikkerhetsanalyser forekom trAE av alle grader hos 98,5% av pasienter i intervensjonsgruppen og 99,6% i kontrollgruppen. De vanligste trAE av grad 3-4 var, i begge grupper, nøythropeni, nøythropen feber, leukopeni og hypertensjon. Alvorlige trEAs forekom hos 31,1% i intervensjonsgruppen, og 5 dødsfall som følge av dette. I kontrollgruppen forekom 22,9% alvorlige trAE og 4 dødsfall.



### 4.3 Observasjonsstudier

Det ble inkludert åtte observasjonsstudier, alle retrospektive kohortstudier. Tabell 6 viser oversikt over resultater fra inkluderte observasjonsstudier. Artikkene er publisert i 2019-2021. Hovedsakelig ble det inkludert pasienter med aNSCLC uavhengig av histologisk undergruppe, men studie 11 tok kun for seg ADC og studie 14 kun EGFR-mutasjonspositive. Median studiepopulasjon var 80 pasienter. Seks studier tok for seg kombinasjonsbehandling i 2L+ eller i tredjelinje (3L), én studie inkluderte pasienter i 1L og 2L+ og én studie inkluderte pasienter uavhengig av hvilken linjebehandling de mottok. Tre av observasjonsstudiene rapporterer PD-L1 uttrykk hos inkluderte pasienter, hvorav kun én av disse har gjennomført subgruppeanalyser basert på PD-L1 uttrykk. Vi har derfor ikke grunnlag for å diskutere PD-L1 nivå for inkluderte observasjonsstudier i masteroppgaven.

Samtlige observasjonsstudier sammenlignet monoterapi IO eller AI med kombinasjonsbehandling med IO og AI. I fire av studiene ble det i tillegg gitt kjemoterapi for en undergruppe av pasienter (studie 13, 14, 16 og 18). Imidlertid varierte det hvilken medikamentgruppe som ble gitt i monoterapi. Seks av studiene sammenlignet kombinasjonsbehandlingen med IO gitt i monoterapi, mens i to av studiene ble AI gitt som monoterapi. I de videre avsnitt vil resultater presenteres først for studiene som har IO som monoterapi-gruppe, og deretter for studiene som har AI som monoterapi-gruppe.

Tabell 6: Retrospektive observasjonsstudier

Studie	Populasjon (n)	Behandlingslinje, medikamenter (n)	Effektivitet			Sikkerhet	
			mOS, mnd (HR, p-verdi)	mPFS, mnd (HR, p-verdi)	ORR (HR, p-verdi)	trAE	trAE grad 3-5
11: Huang, D et al., 2020 (27)	aNSCLC (74) ADC	2L+. Anti-PD-(L)1 + AI (25) vs anti-PD-(L)1 (49)	14.3 vs 8.4 (HR=0.55 p=0.046)	5.1 vs 2.0 (HR=0.55, p=0.002)	16% vs 4.1% (-, p=0.17)	80% vs 73%	(Grad 3-4) 12% vs 6%
12: Zhang, X et al., 2021 (28)	aNSCLC (115)	1L-WT: anti-PD-1 +/- anlotinib (12) vs 2L: anti-PD-1 +/- Anlotinib (103)	NR	1L: 8.0 vs 3.0 (HR= 0.32, p=0.07) 2L+, WT (n=92): 8.0 vs 2.0 (NR, p<0,001)	1L: 16.7% vs 0% (-) 2L+: 19.3% vs 2,4% (-, p=0.013)	-	-
13: Zhang, T et al., 2021 (29)	aNSCLC (101)	2L+. Anti-PD-(L)1 (75) vs anti-PD-(L)1 + AI (26) eller anti-PD-(L)1 + C (19)	22.7 vs 23.2 og NR (ns)	4.6 vs 4.1 og 8.5 (ns)	26.3% vs 31.8% og 57.9% (-, p=0.036)	65.3% vs 92.3% og 94.7%	4% vs 19.2% og 21.0%
14: Hu, R et al., 2021 (30)	aNSCLC (56) EGFR+	2L+. Anti-PD-1 (7) vs anti-PD-1 +/- C (21) +/- bevacizumab (20, 8)	-	ICI: 1,77 vs ICI+AI: 4,47 og ICI+C: 1,9 og ICI+C+AI: 3,5 (HR= 3,69, p=0,012)	ICI: 0% vs ICI+AI: 25% og ICI+C: 19% og ICI+AI+C: 0% (ns)	87.5%	42.9%
15: Xiong, Q et al., 2021 (31)	aNSCLC (54)	Anlotinib (24) vs anlotinib + anti-PD-(L)1 (30)	NR	3.1 vs 4.2 (ns)	10% vs 12.5% (ns)	99%	33% vs 47%
16: Chen, y et al., 2021 (32)	aNSCLC. (86)	2L+. Pembrolizumab (32) vs pembrolizumab+ anlotinib (28) eller pembrolizumab + C (26)	7.41 vs 14.92 (HR=0.40, p=0.019) eller 7.41 vs 15.97 (HR=0.35, p=0.035)	1.5 vs 3.24 (HR=0.31, p<0.001) eller 1.5 vs 4.3 (HR= 0.16, p<0.001)	3.1% vs 21.4% (-, p=0.041) eller 3.1% vs 23.1% (-, p= 0.038)	-	-
17: Zhang, W et al., 2021 (33)	aNSCLC (139)	3L. Anlotinib (66) vs anlotinib + anti-PD-1 (73)	8.7 vs 10.5 (-)	4.2 vs 5.8 (HR=0.68, p=0.022)	18.2% vs 20.5% (-,-)	-	15.2% vs 17.8%
18: Zhang, F et al., 2019 (34)	aNSCLC (55)	2L+. Pembrolizumab /nivolumab (33) vs pembrolizumab/nivolumab +/- bevacizumab +/- C (22)	-	3.3 vs 7.5 (HR=0.28, p<0.001)	10% vs 31,8% (-, p=0.075)	87.9% vs 95.5%	6.1% vs 22.7%

-; ikke rapportert. NR; ikke nådd (not reached). HR; Hazard Ratio. ns; ikke signifikant (not significant). C; kjemoterapi. EGFR+; EGFR-mutasjonspositiv.

### 4.3.1 Effekt

#### **IO-monoterapi sammenligningsgruppe**

Studie 11-14, 16 og 18 sammenlignet behandlingskombinasjonen IO+AI med IO gitt i monoterapi. I fire av studiene ble det i tillegg gitt kjemoterapi. Hovedsakelig mottok pasientpopulasjonen ulike PD-(L)1-inhibitorer. Hyppigst brukte IO var nivolumab og pembrolizumab, mens de hyppigste AI var bevacizumab og anlotinib. I tre av seks studier (11, 13 og 16, 2L+) ble mOS nådd som endepunkt. I studie 11 og 13 var mOS lengre for pasienter som mottok IO+AI, med henholdsvis mOS på 14,3 mnd og 23,2 mnd. I studie 16 så man imidlertid signifikant lengre mOS for gruppen som mottok IO + kjemoterapi, med mOS på 15,97 mnd.

En stor andel av studiene viste bedre mPFS ved kombinasjonsbehandling med IO+AI+/-kjemoterapi, sammenlignet med IO gitt alene. Her varierte mPFS fra 3,5 mnd i studie 14 (2L+) til 8,0 mnd i studie 12 (2L+). I studie 14 så man signifikant lengre mPFS for pasienter som mottok IO+AI, sammenlignet med de andre behandlingsarmene (n i gruppene var 7-21). I studie 12 sammenlignes behandlingen gitt hos pasienter i 1L og 2L+, og her så man signifikant lengre mPFS for pasienter behandlet med IO+AI, med mPFS 8,0 mnd i begge grupper. ORR var imidlertid bedre for pasienter behandlet i 2L+ (n i gruppene var henholdsvis 12 og 105 for 1L og 2L+). ORR ble analysert og rapportert i samtlige studier, og her så man fordelaktig ORR ved kombinasjonsbehandling med IO+AI+/-kjemoterapi i flere av studiene, hvor ORR varierte fra 16% i studie 11 til 31,8% i studie 18 (2L+). Imidlertid viste resultater i studie 13 og 16 lengre mPFS og bedre ORR hos pasienter som mottok IO+kjemoterapi sammenlignet med IO+AI eller IO alene.

Ingen av studiene viste bedre effektmål for pasienter som mottok IO alene. Unntaket er studie 13 som viste bedre mPFS for pasienter som mottok IO som monoterapi (4,6 mnd) i forhold til de som mottok IO+AI (4,1 mnd), imidlertid ses lengst mPFS for de som mottok IO+kjemoterapi (8,5 mnd).

#### **AI-monoterapi sammenligningsgruppe**

I studie 15 og 17 undersøkes AI som monoterapi-gruppe. I begge studiepopulasjonene mottas anlotinib som monoterapi, og sammenlignes med kombinasjonsbehandling bestående av ulike immune sjekkpunkthemmere. I studie 17 så man bedre mOS og ORR, samt signifikant lengre

mPFS i pasientgruppen som mottok kombinasjonsbehandlingen i 3L. Studie 15 inkluderte pasienter uavhengig av hvilken linjebehandling de mottok, og her så man fordelaktig mPFS og ORR for pasienter som mottok IO+AI.

#### 4.3.2 Sikkerhet

Sju av observasjonsstudiene tok for seg sikkerhet som utfallsmål, hvorav studie 12 ikke presenterte deskriptive tall for sine sikkerhetsanalyser og studie 14 ikke differensierte forekomst av trAE mellom behandlingsarmene. På tvers av alle observasjonsstudiene var de hyppigst rapporterte trAE (alle grader) hypertensjon, fatigue, feber, diare og kvalme, mens de hyppigst rapporterte alvorlige trAE var hypertensjon, fatigue, pneumonitt og leukopeni.

I studie 11, 13 og 18 ble det sett høyere forekomst av trAE for pasienter som mottok IO+AI +/- kjemoterapi, enn de som mottok IO alene. For pasienter som mottok kombinasjonsbehandlingen varierte trAE fra 80% i studie 11 til 95,5% i studie 18. Til sammenligning ble det i studie 11 og 18 rapportert om henholdsvis 73% og 87,9% trAE i gruppen som mottok IO alene. Når man ser på forekomst av alvorlige trAE i studie 11, 13 og 18, ble det også her rapportert om høyere andel i pasientgruppen som mottok kombinasjonsbehandlingen. I studie 13 ble det imidlertid rapportert om høyest andel trAE i gruppen som mottok IO + kjemoterapi, og i studie 18 ble det ikke differensiert forekomst av alvorlig trAE innad i kombinasjonsbehandlingsgruppen.

I studie 15 og 17 ble det sett høyest forekomst av alvorlige trAE i gruppen som mottok AI+IO, sammenlignet med de som mottok AI alene. I studie 15 er antall tilfeller med alvorlige trAE 33% for pasienter som mottok AI som monoterapi, og 47% for pasienter som mottok AI+IO. I studie 17 var forekomst henholdsvis 15,2% og 17,8%.

## 5. Diskusjon

Ut fra et strukturert litteratursøk endte vi opp med ulike artikler som var relevante for vår problemstilling. Artikkene omhandlet forskjellige typer studiedesign, og tok for seg en rekke behandlingskombinasjoner av IO/AI (med eller uten kjemoterapi) gitt i ulike behandlingslinjer. Det ble også observert varierende basiskarakteristika, mFU og typer subgruppeanalyser. Med bakgrunn i dette ble det ikke gjort vesentlige sammenligninger mellom de inkluderte studiene.

### 5.1 Fase I/II studier

Generelt er fase I studier designet for et lite utvalg pasienter med den hensikt å undersøke dose-toleranse, farmakokinetikk og interaksjoner ved en behandling. Fase II studier er designet for å undersøke den terapeutiske effekten hos en liten pasientgruppe, samt justering av behandlingsdoser. Fordelen med slike klinisk kontrollerte studier er at behandlingen og målingene som tas er prospektive. Samtlige av de inkluderte studiene hadde imidlertid små utvalg som bidro til redusert sannsynlighet for signifikante resultater fra statistiske analyser, samt usikre og mindre presise resultater. Mangel på sammenligningsgruppe og påfølgende ikke-blindet design kan medføre risiko for systematiske feil i form av utøverskjevhet. Seleksjonsskjevhet kan også tenkes å forekomme i studier med skjevhet i basiskarakteristika; som i studie 3 hvor det trekkes det frem at studiepopulasjonen i liten grad er representativ for den øvrige pasientgruppen med aNSCLC i Kina (menn og SCC histologi). Studie 7 omhandlet kun japanske pasienter.

#### 5.1.1 Effekt

Når man ser på resultatene fra effekt-analysene i de inkluderte fase I/II-studiene konkluderte samtlige med at det ble sett positive trender for objektiv respons i de ulike pasientgruppene. I studie 3 anga forfatterne klart bedre ORR ved behandling med sintilimab+anlotinib enn man har rapportert i tidligere studier med anlotinib og sintilimab alene, selv i en neoadjuvant setting. (35) I studie 7 (atezolizumab og bevacizumab, PD-L1 TPS over/lik 50%) sammenlignet forfatterne resultatene med IMpower110 (36), en fase III studie med atezolizumab monoterapi som 1L hos pasienter med aNSCLC med høyt PD-L1 uttrykk. ORR lå på 38,3% for atezolizumab-armen i IMpower110. Det samme endepunktet lå på 64% for kombinasjonsbehandlingen i studie 7.

Ved overlevelsesanalyser ble mPFS analysert og rapportert i alle de åtte studiene, og kombinasjonsbehandlingen syntes å gi bedre resultater enn hva historiske data for monoterapi med IO har vist. Nevnte IMpower110-studie viste en mPFS på 8,1 måneder for monoterapibehandlingen med atezolizumab, mot 15,9 mnd i studie 7. Forfatterne i studie 2 (2L+, ramucirumab+durvalumab) viste til en bedre mPFS enn resultater fra en fase I/II-studie av Antonia S et al. med monoterapi durvalumab (37). For pasienter med aNSCLC (alle linjer) lå mPFS på 1,7 mnd, sammenlignet med 2,7 mnd i studie 2.

Oppfølgingstiden var ikke tilstrekkelig lang for å rapportere mOS i de fleste fase I/II-studiene, men kunne vurderes for tre 2L+ studier (2, 4 og 5) i tillegg til studie 6. I den nevnte studien til Antonia S et al. lå mOS for en uselektert populasjon på 12,4 mnd ved monoterapi durvalumab (37). I studie 2 var mOS til sammenlikning 11 mnd. Det var imidlertid 21% av deltakerne hos Antonia S et al. som mottok behandlingen som 1L. Studie 6 var den eneste inkluderte studien som omhandlet kombinasjonsbehandlingen AI og IO (bevacizumab+tecemotide) i adjuvant setting. En tidligere fase III studie (38) omhandlet tecemotide som monoterapi i adjuvant setting etter kjemoradioterapi hos pasienter med LA-NSCLC. mOS lå på 30,8 mnd for en undergruppe som mottok denne behandlingen, mot 42,7 mnd i studie 6 - imidlertid påpekes en svært selektert populasjon, noe som gjør det vanskelig å sammenlikne resultatene.

Alle de nevnte sammenlikningene mellom resultater fra effektanalyser med tidligere monoterapi-studier er imidlertid kun indirekte, og dermed spekulative, og har generelt for små utvalg til å trekke slutninger. Resultatene omtales likevel som lovende og hypotese-fremmende med tanke på en eventuell synergistisk effekt av IO+AI.

Subgruppeanalyser av PD-L1 uttrykk i de syv studiene viste varierende resultater. Særlig i studie 1 (1L) og 2 (2L+) ble det sett lovende trender ved henholdsvis PD-L1+ og høyt PD-L1 TPS for ORR og mPFS. I studie 2 var mOS lengre for høye PD-L1 TPS. Studie 7 og 3 påpekte økt mPFS for pasienter med høye uttrykk, men det var i hovedsak kun studie 1 og 2 som konkluderte med en sannsynlig sammenheng mellom biomarkøruttrykk og klinisk respons. PD-L1 uttrykk er en veldefinert markør som er vist å ha betydning for respons ved monoterapi med immune sjekkpunkthemmere. Det er da interessant at flere av studiene konkluderte med en høy behandlingsrespons uavhengig av PD-L1 uttrykk, med tanke på hvilke pasientgrupper som kan ha nytte av kombinasjonsbehandlingen. Det må imidlertid poengteres stor grad av skjevfordeling mellom de ulike PD-L1 undergruppene.

### 5.1.2 Sikkerhet

De åtte studiene konkluderte med at rapporterte trAE i stor grad samsvarer med kjente sikkerhetsprofiler fra tidligere studier med de enkelte legemidlene hver for seg. Noen av studiene trekker frem numeriske forskjeller i trAE ved sammenlikning med tidligere gjennomførte studier, men på grunn av et lite utvalg blir dette i hovedsak spekulativt. Enkelte dødsfall ble vurdert å være knyttet til kombinasjonsbehandlingen, men ikke mer en forventet.

## 5.2 Fase III studier

RCT regnes som «gullstandarden» for prospektive kliniske intervensjonsstudier for å verifisere virkningen av en behandling. Randomisering og generelt velbalansert basiskarakteristika er med på å forhindre seleksjonsskjevhet. Begge studiene er multisenterstudier. Store utvalg er med på å styrke statistiske analyser og bidra til mer presise resultater. TASUKI-52 er dobbelt-blindet og placebokontrollert, som ytterligere styrker kvaliteten på studien. Dette skiller seg fra IMpower150, hvor studiedeltakere og ansatte ikke er blindet med tanke på gruppetilhørighet, som kan bidra til systematiske feil i form av utøverskjevhet.

### 5.2.1 IMpower 150

Tidligere rapporter fra IMpower150 har vist signifikant bedre resultater for mPFS og interim mOS for ABCP- sammenliknet med BCP-armen. Generelt var resultatene uavhengig av PD-L1 uttrykk og numerisk uavhengig av ALK/EGFR mutasjoner. Liknende resultater ble sett for ACP- sammenliknet med BCP-armen. (22, 23) Med bakgrunn i disse resultatene ble derfor kombinasjonsbehandlingen ABCP godkjent som 1L behandling for aNSCLC uten EGFR/ALK mutasjoner i USA, samt i flere europeiske land (inkludert Norge) ved EGFR/ALK mutasjoner og progresjon ved tidligere målrettet behandling. (22-24)

Den endelige rapporten fra IMpower150 bekrefter og bygger videre på tidligere analyser fra studien, hvor ABCP blir sett på som en lovende 1L behandling for NS-aNSCLC. Det sees også numerisk, ikke signifikant bedre mOS ved ACP – sammenlignet med BCP-arm. Det ble særlig sett økt overlevelse for atezolizumab-baserte behandlingsregimer for PD-L1+ og høyt PD-L1 uttrykk, i motsetning til minimale forskjeller for PD-L1-subgrupper. Man kan med

bakgrunn i dette tenke seg at forskjellene i overlevelse i ACP-kontra BCP-gruppen i stor grad utgjøres av andel pasienter med høyt/PD-L1+ uttrykk.

I alle de tre behandlingsarmene ble det sett en vesentlig stor andel subsekvent antitumorbehandling etter avsluttet studiebehandling, hvorav henholdsvis 10,3%, 8,3% og 46,4% mottok subsekvent immunterapi i ABCP, ACP og BCP-armen. Man tenker seg at dette kan ha påvirket resultatene. Studiens design og statistiske analyser var ikke utformet for å formelt kunne sammenlikne resultater fra ACP- og ABCP-armen. Det ble imidlertid sett en tidligere separasjon av Kaplan-Meier kurver ved sammenlikning mellom ABCP- og BCP-armene vs ACP- og BCP-armene. Dette trekker forfatterne frem som et mulig tegn på at bevacizumab kan virke positivt inn på overlevelse når den legges til ACP-behandlingsregime.

Tidligere resultater fra sikkerhetsanalyser avdekte ingen nye trAE i ABCP- sammenliknet med ACP- og BCP-armene. Det ble sett en høyere forekomst av trAE grad 3-4 i ABCP-gruppen. Imidlertid poengterer forfatterne at pasientene i denne behandlingsarmen hadde en lengre behandlingseksposering enn de to andre armene. Resultatene fra 2021 bekrefter tidligere rapporterte resultater. Det ble ikke sett noen nytilkomne bivirkninger som ikke tidligere har vært rapportert for hvert enkelt legemiddel og kombinasjonsbehandlingen blir vurdert til å ha en tolererbar sikkerhetsprofil.

### 5.2.2 TASUKI 52

Artikkelen omhandler resultater fra første interimanalyse av TASUKI-studien. Ved avsluttet datainnsamling ble primært endepunkt nådd, men ikke OS som sekundært endepunkt. Det trengs ytterligere oppfølgingstid for å validere OS for kombinasjonsbehandlingen.

Man fant signifikant lengre mPFS i nivolumab-gruppen i forhold til placebo-gruppen, henholdsvis 12,1 mnd og 8,1 mnd med hazard ratio på 0,56. Dette indikerer 44% lavere risiko for sykdomsprogresjon og død ved kombinasjonsbehandling med nivolumab. De positive resultatene sees uavhengig av PD-L1 uttrykk. Imidlertid så man at det var få av inkluderte deltakere, i begge grupper, som hadde PD-L1>50%. Effektmål ble utført for alle pasienter på grunnlag av ITT, og det var rapportert at pasienter i begge grupper mottok senere tumorrettet behandling. Her så man flest andel i placebo-gruppen, og en kan ikke utelukke at dette kan ha påvirket resultatene i studien. Imidlertid er ITT foretrukket analysestrategi i RCT- studier, da det minsker risiko for frafallsskjevhet.



Kombinasjonsbehandlingen var generelt tolererbar i både nivolumab- og placebogruppen, imidlertid forekom høyest andel alvorlige trAE for pasienter som mottok nivolumab-kombinasjonsbehandling. Det ble ikke observert nye bivirkninger i forhold til tidligere rapporter fra de enkelte medikamentene, og de mest hyppige AE var relatert til kjemoterapi.

### 5.3 Observasjonsstudier

Observasjonsstudier gir innblikk i hvordan en gitt intervensjon virker for en spesifikk gruppe pasienter i en klinisk hverdag, samt gir grunnlag til hypoteser for videre forskning. Alle inkluderte observasjonsstudier er retrospektive, singel-senter kohortstudier. For klinikere kan slike små-skala studier gi verdifull informasjon om hvordan behandlingen av deres pasienter fungerer. Det må utøves forsiktighet ved generalisering av forskningsresultater fra singel-senter studier. Ofte studeres en liten studiepopulasjon, slik som observert i inkluderte studier, med median studiepopulasjon på 80 pasienter. En liten studiepopulasjon kan gi opphav til seleksjonsskjevhet, mindre sjanse for statistisk signifikante resultater og generelt lavere validitet for resultatene. I retrospektive kohortstudier benyttes dokumentasjon som ligger tilbake i tid. Klinikere kan ikke kontrollere eksponering og utfall, og er dermed tvungen til å stole på at andre har rapportert pålitelig. Grunnet dette kan det gi opphav til ytterligere skjevhet, som for eksempel hukommelsesskjevhet og rapporteringsskjevhet.

I inkluderte observasjonsstudier er det benyttet et vidt spekter av ulike medikamenter i ulike behandlingslinjer. Effekten av behandling som gis i ulike behandlingslinjer kan ikke direkte sammenlignes, da forventet overlevelse er kortere for pasienter som mottar 2L+. En kan likevel si noe om effekt og sikkerhet av behandlingen, men ikke nødvendigvis for hvilken behandlingslinje den bør gis i og hvilke medikamenter som har mest gunstig effekt.

#### 5.3.1 Effekt

Uavhengig om det var IO eller AI som ble gitt som monoterapi i observasjonsstudiene, konkluderte nesten samtlige studier med at kombinasjonsbehandling med IO+AI+/- kjemoterapi ga lovende effekt, samt var assosiert med gunstige tumorresponser. Dette med unntak av to studier hvor det ble sett best effekt ved kombinasjonen av IO + kjemoterapi. Imidlertid er det varierende kvalitet på studiene og usikkerhet ved resultatenes validitet.

Det sees små studiepopulasjoner i mange av observasjonsstudiene, særlig for kombinasjonsbehandlingen (studie 11: n=25, studie 18: n=12). I studie 18 ble resultatene for kombinasjonsgruppen analysert samlet for IO+kjemoterapi og IO+AI+kjemoterapi. Effekten (økt mPFS) drives da sannsynligvis av den store andelen som mottok kjemoterapi.

Et annet aspekt som sees i flere av observasjonsstudiene, er ulikheter i basiskarakteristika. I studie 17 var det flere pasienter med ADC og færre med EGFR/ALK-mutasjoner i kombinasjonsgruppen som mottok IO+AI. Dette kan potensielt ha påvirket resultatene, da ADC generelt har bedre OS enn SCC, og pasienter med EGFR/ALK-mutasjoner ofte har bedre OS enn ikke-muterte. Ulik basiskarakteristika mellom gruppene gir mindre grunnlag for sammenligning. Dette er fordi skjevhet i gruppene generelt høyner risiko for at konfunderende faktorer preger resultatene. For eksempel i studie 16 så man mindre andel med lavt PD-L1+ uttrykk i kombinasjonsgruppen med best tumorrespons, hvor man ikke kan utelukke at dette kan ha påvirket resultatet.

### 5.3.2 Sikkerhet

I en vesentlig andel av observasjonsstudiene så man høyere forekomst av trAE for pasienter som mottok kombinasjonsbehandlingen sammenlignet med monoterapi (alle grader av trAE). Det var kun rapportert om ett tilfelle av grad 5 trAE (IO + kjemoterapi). Bivirkningene ved kombinasjonsbehandlingen var i hovedsak som forventet ut fra bivirkningsprofil av enkeltmedikamentene.

### 5.4 Potensiale og utfordringer

Bakgrunnen for kombinasjonsbehandling med IO+AI har sitt utgangspunkt i studier av kompleksiteten av TME. Man tenker seg at AI rettet mot VEGF-signalveier kan øke infiltrasjon av TILs. På denne måten kan AI virke inn som en mediator for å gjøre TME mer inflammatorisk («varm tumor») og via dette øke effekten av IO. Flere studier velger å gi cytotoxisk kjemoterapi som supplement til kombinasjonsbehandlingen med IO+AI. Man tenker at man på denne måten kan gjeninnsette immune overvåkning ved blant annet å dempe aktivitet av Tregs. (5, 11) Den potensielle effekten av denne kombinasjonen av medikamenter ble utforsket i flere av de inkluderte studiene i oppgaven vår.

Utfordringer som nevnes knyttet til å nå behandlingens fulle kliniske potensiale er blant annet å utforme prediktive faktorer for å bedre kunne forutsi pasienter som har nytte av

behandlingen. Faktorer som har gått igjen i de inkluderte studiene er blant annet EGFR/ALK/ROS1 mutasjoner, samt PD-L1 uttrykk (som ble vurdert i 10 av de 18 artiklene). Det er imidlertid utfordringer knyttet til forskjeller i hvilke immunohistokjemiske metoder og PD-L1 TPS-grenser som benyttes. Mange studier trekker også frem behandlingsfrekvens, optimal legemiddeldosering, samt når i behandlingsforløpet behandlingen bør gis som aktuelle problemstillinger knyttet til kombinasjonsbehandlingen.

En utfordring som ikke nevnes i inkluderte artikler er problemet med resistensutvikling. Som nevnt er den vanligste årsaken til resistens, rettet mot AI, et skifte mot en ikke-angiogenetisk tumorvekst under behandlingen. (4) En annen resistentmekanisme er dersom TME skifter til en annen mediator som fremmer tumorvekst for å kompensere for tapet av VEGF. På lik linje med AI kan resistensutvikling skje under behandling med immune sjekkpunkthemmere, hvor tumor kan utnytte andre immune sjekkpunkt. (11)

### 5.5 Styrker og svakheter ved masteroppgaven

En styrke ved vår masteroppgave er at vi gjennomførte et strukturert litteratursøk for å svare på problemstillingen. Dette ansees som den beste metoden for å innhente data til en litteraturoppgave. Det ble benyttet to anerkjente og uavhengige databaser, som publiserer forskning fra store deler av verden. Alle inkluderte artikler er publisert etter 2019. Med bakgrunn i dette mener vi at oppnådde artikler representerer tidsaktuelle, relevante studier om forskning på kombinasjonsbehandlingen. Ved at to personer samarbeidet om oppgaven, tillater dette en mer omfattende oppsummering om tema, samt en mulighet for internkontroll, noe som også kan sees på som en styrke. Oppgaven vi skrev som andreårsstudenter var til dels overlappende tematisk med denne masteroppgaven, noe som medførte at vi hadde en viss forkunnskap som gjorde det lettere å få oversikt over temaet.

En svakhet med oppgaven var at det kun var to RCT som innfridde inklusjonskriteriene. Tema for masteroppgaven er høyaktuelt og forskes mye på for tiden, noe som gjenspeiles i få treff på fase III studier. Med bakgrunn i dette måtte man også inkludere studier av lavere kvalitet i form av tidligere faser, mindre utvalg og retrospektivt ikke-intervensjonelt studiedesign. Dette medfører at man ikke kan dra sterke konklusjoner vedrørende effekt av behandlingen. Resultater fra sikkerhetsanalysene sees imidlertid som representative uavhengig av studiedesign.

En annen svakhet vi ønsker å trekke frem ved vår masteroppgave er at den, med unntak av enkelte subgruppeanalyser av PD-L1 uttrykk, ikke inkluderer flere subgruppeanalyser fra de enkelte studiene. Det blir heller ikke fokusert på medikamentdoser eller behandlingsvarighet. Dette ønsket vi i utgangspunktet å ta med i masteroppgaven, da det kunne vært interessant med tanke på hvilke pasienter som har mest nytte av behandlingen og optimal legemiddeldosering. Imidlertid så vi det nødvendig å begrense oss på denne måten, med tanke på oppnåelig arbeidsmengde for en masteroppgave.

## 6 Konklusjon

Innen NSCLC forskes det på en potensiell synergistisk effekt av kombinasjonen av AI+IO, spesielt immune sjekkpunkthemmere, og kjemoterapi. IO ansees som en av de største nyvinningene innen kreftbehandling, imidlertid vil ikke alle pasientgrupper dra nytte av behandlingen. Man tenker at AI kan fremme antitumoreffekter via oppregulering av immunforsvaret og vica versa. Med bakgrunn i dette ønsket vi å finne nylig gjennomførte studier gjennom et litteratursøk. Samlet gir de inkluderte artiklene fra søket vårt et godt grunnlag til å kunne presentere relevante kliniske resultater om kombinasjonsbehandlingen, spesielt med tanke på effekt og sikkerhet. Det er per dags dato mange publikasjoner fra studier i tidlig fase, men det viste seg å være få studier i senere faser som omhandlet validering av behandlingens kliniske potensiale.

Til tross for at det ble sett en noe høyere forekomst av trAE for kombinasjonsbehandlingen i fase III og observasjonsstudiene, konkluderer samtlige studier med en håndterbar og akseptabel sikkerhetsprofil for de ulike behandlingene. Det var generelt ingen nyttilkomne bivirkninger som ikke tidligere har vært rapportert for hvert enkelt legemiddel.

Ut fra effektanalyser i fase III studiene konkluderes det med at kombinasjonsbehandlingen med IO+AI+kjemoterapi er en lovende 1L-behandling for NS-aNSCLC, uavhengig av PD-L1 uttrykk. Med bakgrunn i dette ble denne behandlingen blant annet nylig innført i Norge for en undergruppe av pasienter med NSCLC i 2L. Det ble sett lovende trender for effekt i observasjons- og fase I/II-studiene. Det må imidlertid nevnes at et mindretall av observasjonsstudiene viste bedre overlevelse og/eller tumorrespons ved behandling med IO og kjemoterapi, sammenlignet med kombinasjonen av IO+/-AI. Flere av studiene er kun hypotese-fremmende, og det trengs ytterligere prospektive, RCT-er med lengre oppfølgingstid og større studiepopulasjon for å kunne validere resultatene.

Det er for tiden flere pågående fase III studier som omhandler kombinasjonsbehandlingen, og det blir spennende å se om studieresultater kan ha innvirkning på anvendelse av behandlingen i fremtiden. Det er imidlertid en rekke utfordringer ved å finne denne kombinasjonsbehandlingens fulle kliniske potensial, blant annet knyttet til valg av pasienter som vil ha nytte av behandlingen, medikamentdosering, behandlingsintervall og resistensproblematikk. Selv om det ikke har vært vektlagt i denne oppgaven, vil det

naturligvis også være en stor fordel å finne gode prediktive markører. Hverken IO eller AI har i utgangspunktet gode prediktive markører - og når det gjelder å finne gode markører for å forutsi effekt av kombinasjonsbehandlingen, er det fortsatt mye upløyd mark.

## 7 Referanseliste

1. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins Basic Pathology. 10th ed. Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier Health Sciences; 2018.
2. Bremnes RM, Busund L-T, Kilvær TL, Andersen S, Richardsen E, Paulsen EE, et al. The Role of Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Development, Progression, and Prognosis of Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2016;11(6):789-800.
3. Hanahan D. Hallmarks of Cancer: New Dimensions. *Cancer Discov.* 2022;12(1):31-46.
4. Donnem T, Reynolds AR, Kuczynski EA, Gatter K, Vermeulen PB, Kerbel RS, et al. Non-angiogenic tumours and their influence on cancer biology. *Nat Rev Cancer.* 2018;18(5):323-36.
5. Manegold C, Dingemans A-MC, Gray JE, Nakagawa K, Nicolson M, Peters S, et al. The Potential of Combined Immunotherapy and Antiangiogenesis for the Synergistic Treatment of Advanced NSCLC. *J Thorac Oncol.* 2017;12(2):194-207.
6. Manzo A, Montanino A, Carillio G, Costanzo R, Sandomenico C, Normanno N, et al. Angiogenesis Inhibitors in NSCLC. *Int J Mol Sci.* 2017;18(10):2021.
7. Cantelmo AR, Dejos C, Kocher F, Hilbe W, Wolf D, Pircher A. Angiogenesis inhibition in non-small cell lung cancer: a critical appraisal, basic concepts and updates from American Society for Clinical Oncology 2019. *Curr Opin Oncol.* 2020;32(1):44-53.
8. Parkin J, Cohen B. An overview of the immune system. *Lancet.* 2001;357(9270):1777-89.
9. Okeke EB, Uzonna JE. The Pivotal Role of Regulatory T Cells in the Regulation of Innate Immune Cells. *Front Immunol.* 2019;10:680-.
10. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer.* 2012;12(4):252-64.
11. Khan KA, Kerbel RS. Improving immunotherapy outcomes with anti-angiogenic treatments and vice versa. *Nat Rev Clin Oncol.* 2018;15(5):310-24.
12. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom. Oslo 2021.
13. Krefregisteret. Årsrapport 2020 med resultater og forbedringstiltak fra nasjonalt kvalitetsregister for lungekreft. Oslo; 2021.
14. Herbst RS, Arkenau HT, Bendell J, Arrowsmith E, Wermke M, Soriano A, et al. Phase 1 Expansion Cohort of Ramucirumab Plus Pembrolizumab in Advanced Treatment-Naive NSCLC. *J Thorac Oncol.* 2021;16(2):289-98.
15. Bang Y-J, Golan T, Dahan L, Fu S, Moreno V, Park K, et al. Ramucirumab and durvalumab for previously treated, advanced non-small-cell lung cancer, gastric/gastro-oesophageal junction adenocarcinoma, or hepatocellular carcinoma: An open-label, phase Ia/b study (JVDJ). *Eur J Cancer.* 2020;137:272-84.
16. Chu T, Zhong R, Zhong H, Zhang B, Zhang W, Shi C, et al. Phase 1b Study of Sintilimab Plus Anlotinib as First-line Therapy in Patients With Advanced NSCLC. *J Thorac Oncol.* 2021;16(4):643-52.
17. Zhou N, Jiang M, Li T, Zhu J, Liu K, Hou H, et al. Anlotinib combined with anti-PD-1 antibody, camrelizumab for advanced NSCLCs after multiple lines treatment: An open-label, dose escalation and expansion study. *Lung cancer* 2021;160:111-7.
18. Zhou C, Wang Y, Zhao J, Chen G, Liu Z, Gu K, et al. Efficacy and Biomarker Analysis of Camrelizumab in Combination with Apatinib in Patients with Advanced Nonsquamous NSCLC Previously Treated with Chemotherapy. *Clin Cancer Res.* 2021;27(5):1296-304.

19. Patel JD, Lee J-W, Carbone DP, Wagner H, Shanker A, de Aquino MTP, et al. Phase II Study of Immunotherapy With Tecemotide and Bevacizumab After Chemoradiation in Patients With Unresectable Stage III Non-Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer (NS-NSCLC): A Trial of the ECOG-ACRIN Cancer Research Group (E6508). *Clin Lung Cancer*. 2020;21(6):520-6.
20. Seto T, Nosaki K, Shimokawa M, Toyozawa R, Sugawara S, Hayashi H, et al. Phase II study of atezolizumab with bevacizumab for non-squamous non-small cell lung cancer with high PD-L1 expression (@Be Study). *J Immunother Cancer*. 2022;10(2).
21. Lam TC, Tsang KC, Choi HC, Lee VH, Lam KO, Chiang CL, et al. Combination atezolizumab, bevacizumab, pemetrexed and carboplatin for metastatic EGFR mutated NSCLC after TKI failure. *Lung cancer* 2021;159:18-26.
22. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F, Stroyakovskiy D, Nogami N, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med*. 2018;378(24):2288-301.
23. Reck M, Mok TSK, Nishio M, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F, et al. Atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy in non-small-cell lung cancer (IMpower150): key subgroup analyses of patients with EGFR mutations or baseline liver metastases in a randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2019;7(5):387-401.
24. Reck M, Wehler T, Orlandi F, Nogami N, Barone C, Moro-Sibilot D, et al. Safety and Patient-Reported Outcomes of Atezolizumab Plus Chemotherapy With or Without Bevacizumab Versus Bevacizumab Plus Chemotherapy in Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2020;38(22):2530-42.
25. Socinski MA, Nishio M, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F, Stroyakovskiy D, et al. IMpower150 Final Overall Survival Analyses for Atezolizumab Plus Bevacizumab and Chemotherapy in First-Line Metastatic Nonsquamous NSCLC. *J Thorac Oncol*. 2021;16(11):1909-24.
26. Sugawara S, Lee JS, Kang JH, Kim HR, Inui N, Hida T, et al. Nivolumab with carboplatin, paclitaxel, and bevacizumab for first-line treatment of advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol*. 2021;32(9):1137-47.
27. Huang D, Cui P, Huang Z, Wu Z, Tao H, Zhang S, et al. Anti-PD-1/L1 plus anti-angiogenesis therapy as second-line or later treatment in advanced lung adenocarcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2020;147(3):881-91.
28. Zhang X, Zeng L, Li Y, Xu Q, Yang H, Lizaso A, et al. Anlotinib combined with PD-1 blockade for the treatment of lung cancer: a real-world retrospective study in China. *Cancer Immunol Immunother*. 2021;70(9):2517-28.
29. Zhang T, Yang X, Zhao J, Xia L, Wang Q, Jin R, et al. The Application of Combined Immune Checkpoint Inhibitor Modalities in Previously Treated Non-Small Cell Lung Cancer Patients and the Associations Thereof With the Lung Immune Prognostic Index. *Front Oncol*. 2021;11:690093-.
30. Hu R, Zhao Z, Shi Y, Shi M, Xia G, Yu S, et al. Immune checkpoint inhibitors combined with chemotherapy/bevacizumab therapy for patients with advanced lung cancer and heavily treated with EGFR mutation: a retrospective analysis. *J Thorac dis*. 2021;13(5):2959-67.
31. Xiong Q, Qin B, Xin L, Yang B, Song Q, Wang Y, et al. Real-World Efficacy and Safety of Anlotinib With and Without Immunotherapy in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Front Oncol*. 2021;11:659380-.
32. Chen Y, Yang Z, Wang Y, Hu M, Zhang B, Zhang Y, et al. Pembrolizumab Plus Chemotherapy or Anlotinib vs. Pembrolizumab Alone in Patients With Previously Treated EGFR-Mutant NSCLC. *Front Oncol*. 2021;11:671228-.



33. Zhang W, Zhang C, Yang S, Chen Q, Wang C, Guo Q. Immune checkpoint inhibitors plus anlotinib versus anlotinib alone as third-line treatment in advanced non-small-cell lung cancer: a retrospective study. *Future Oncol.* 2021;17(31):4091-9.
34. Zhang F, Huang D, Li T, Zhang S, Wang J, Zhang Y, et al. Anti-PD-1 Therapy plus Chemotherapy and/or Bevacizumab as Second Line or later Treatment for Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *J Cancer.* 2020;11(3):741-9.
35. Gao S, Li N, Gao S, Xue Q, Ying J, Wang S, et al. Neoadjuvant PD-1 inhibitor (Sintilimab) in NSCLC. *J Thorac Oncol.* 2020;15(5):816-26.
36. 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. *N Engl J Med.* 2020;383(14):1328-39.
37. Antonia SJ, Balmanoukian A, Brahmer J, Ou SI, Hellmann MD, Kim SW, et al. Clinical Activity, Tolerability, and Long-Term Follow-Up of Durvalumab in Patients With Advanced NSCLC. *J Thorac Oncol.* 2019;14(10):1794-806.
38. Butts CD, Socinski MAP, Mitchell PLMD, Thatcher NP, Havel LMD, Krzakowski MP, et al. Tecemotide (L-BLP25) versus placebo after chemoradiotherapy for stage III non-small-cell lung cancer (START): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(1):59-68.

## 8 Vedlegg

### 8.1 Stadieinndeling og TNM-klassifisering

Vedlegg 1: Stadieinndeling og TNM-inndeling av lungekreft (12)

STAGE	T	N	M
Occult	TX	N0	M0
0	Tis	N0	M0
IA1	T1a(mi)/T1a	N0	M0
IA2	T1b	N0	M0
IA3	T1c	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
IIB	T1a-T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T1a-T2b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0/N1	M0
IIIB	T1a-T2b	N3	M0
	T3/T4	N2	M0
IIIC	T3/T4	N3	M0
IVA	Any T	Any N	M1a/M1b
IVB	Any T	Any N	M1c

	N0	N1	N2	N3	M1 a	M1 b	M1c
T1a	IA1	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T1b	IA2	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T1c	IA3	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T2a	IB	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T3	IIB	IIIA	IIIB	IIIC	IVA	IVA	IVB
T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC	IVA	IVA	IVB

## 8.2 Søkelogg Medline

Vedlegg 2: Søkelogg/treff 04.02.22

- 1 exp Carcinoma, Non-Small-Cell Lung/ (61869)
- 2 adenocarcinoma lung.ti,ab,kw. (236)
- 3 squamous cell carcinoma\* lung.ti,ab,kw. (103)
- 4 large cell carcinoma\* lung.ti,ab,kw. (8)
- 5 non small cell lung cancer\*.ti,ab,kw. (67285)
- 6 NSCLC.ti,ab,kw. (50884)
- 7 non small cell lung carcinoma\*.ti,ab,kw. (5792)
- 8 exp Immunotherapy/ (305091)
- 9 cancer immunotherapy\*.ti,ab,kw. (13164)
- 10 immune checkpoint inhibition.ti,ab,kw. (1186)
- 11 immune checkpoint inhibitor\*.ti,ab,kw. (14043)
- 12 immune checkpoint blockade.ti,ab,kw. (3819)
- 13 immune checkpoint therapy\*.ti,ab,kw. (514)
- 14 PD-1 inhibitor\*.ti,ab,kw. (1658)
- 15 PD-L1 inhibitor\*.ti,ab,kw. (1346)
- 16 CTLA-4 inhibitor\*.ti,ab,kw. (332)
- 17 anti-programmed death-1 therapy\*.ti,ab,kw. (34)
- 18 anti-programmed death-1 agent\*.ti,ab,kw. (13)
- 19 anti-programmed death-ligand 1 therapy\*.ti,ab,kw. (15)
- 20 anti-programmed death-ligand 1 agent\*.ti,ab,kw. (8)
- 21 immunostimulatory cytokine\*.ti,ab,kw. (257)
- 22 cancer vaccine\*.ti,ab,kw. (5796)
- 23 bispecific T-cell engager\*.ti,ab,kw. (420)
- 24 dendritic cell therapy\*.ti,ab,kw. (156)
- 25 adoptive cell therapy\*.ti,ab,kw. (1194)
- 26 T-cell transfer therapy\*.ti,ab,kw. (41)
- 27 chimeric antigen receptor T-cell therapy\*.ti,ab,kw. (711)
- 28 CAR-T therapy\*.ti,ab,kw. (565)
- 29 immune vaccination\*.ti,ab,kw. (12)
- 30 immune cell therapy\*.ti,ab,kw. (138)
- 31 Pembrolizumab.ti,ab,kw. (5745)
- 32 Nivolumab.ti,ab,kw. (6657)
- 33 Atezolizumab.ti,ab,kw. (1710)
- 34 Durvalumab.ti,ab,kw. (864)
- 35 Avelumab.ti,ab,kw. (621)
- 36 Ipilimumab.ti,ab,kw. (3963)
- 37 Tremelimumab.ti,ab,kw. (317)
- 38 Camrelizumab.ti,ab,kw. (176)
- 39 Sintilimab.ti,ab,kw. (142)
- 40 Angiogenesis Inhibitors/ (27357)
- 41 anti-angiogenic therapy\*.ti,ab,kw. (1567)
- 42 anti-angiogenic agent\*.ti,ab,kw. (1461)
- 43 angiogenic inhibition.ti,ab,kw. (73)
- 44 Bevacizumab.ti,ab,kw. (17788)
- 45 Ramucirumab.ti,ab,kw. (1006)
- 46 Nintedanib.ti,ab,kw. (1103)
- 47 Sunitinib.ti,ab,kw. (6162)
- 48 Apatinib.ti,ab,kw. (804)
- 49 Endostar.ti,ab,kw. (262)
- 50 Pazopanib.ti,ab,kw. (1909)
- 51 Cabozantinib.ti,ab,kw. (1127)
- 52 anlotinib.ti,ab,kw. (315)
- 53 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 (86664)
- 54 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or  
29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 (336450)
- 55 40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45 or 46 or 47 or 48 or 49 or 50 or 51 or 52 (48633)
- 56 53 and 54 and 55 (274)

## 8.3 Søkelogg EMBASE

Vedlegg 3: Søkelogg/treff 04.02.22

- 1 exp non small cell lung cancer/ (124035)
- 2 NSCLC.ti,ab,kw. (96546)
- 3 adenocarcinoma lung.ti,ab,kw. (457)
- 4 squamous cell carcinoma\* lung.ti,ab,kw. (209)
- 5 large cell carcinoma\* lung.ti,ab,kw. (19)
- 6 non small cell lung carcinoma\*.ti,ab,kw. (8603)
- 7 exp immunotherapy/ (262165)
- 8 cancer immunotherapy\*.ti,ab,kw. (18614)
- 9 immune checkpoint inhibition.ti,ab,kw. (2135)
- 10 immune checkpoint inhibitor\*.ti,ab,kw. (24031)
- 11 immune checkpoint blockade.ti,ab,kw. (6536)
- 12 immune checkpoint therapy\*.ti,ab,kw. (892)
- 13 PD-1 inhibitor\*.ti,ab,kw. (3712)
- 14 PD-L1 inhibitor\*.ti,ab,kw. (2643)
- 15 CTLA-4 inhibitor\*.ti,ab,kw. (647)
- 16 anti-programmed death-1 therapy\*.ti,ab,kw. (41)
- 17 anti-programmed death-1 agent\*.ti,ab,kw. (15)
- 18 anti-programmed death-ligand 1 therapy\*.ti,ab,kw. (15)
- 19 anti-programmed death-ligand 1 agent\*.ti,ab,kw. (9)
- 20 immunostimulatory cytokine\*.ti,ab,kw. (393)
- 21 cancer vaccine\*.ti,ab,kw. (8655)
- 22 bispecific T-cell engager\*.ti,ab,kw. (876)
- 23 dendritic cell therapy\*.ti,ab,kw. (251)
- 24 adoptive cell therapy\*.ti,ab,kw. (2020)
- 25 T-cell transfer therapy\*.ti,ab,kw. (68)
- 26 chimeric antigen receptor T-cell therapy\*.ti,ab,kw. (1094)
- 27 CAR-T therapy\*.ti,ab,kw. (1624)
- 28 immune vaccination\*.ti,ab,kw. (19)
- 29 immune cell therapy\*.ti,ab,kw. (243)
- 30 Pembrolizumab.ti,ab,kw. (13971)
- 31 Nivolumab.ti,ab,kw. (15691)
- 32 Atezolizumab.ti,ab,kw. (4251)
- 33 Durvalumab.ti,ab,kw. (2558)
- 34 Avelumab.ti,ab,kw. (1499)
- 35 Ipilimumab.ti,ab,kw. (9079)
- 36 Tremelimumab.ti,ab,kw. (847)
- 37 Camrelizumab.ti,ab,kw. (320)
- 38 Sintilimab.ti,ab,kw. (271)
- 39 exp antiangiogenic therapy/ (6994)
- 40 anti-angiogenic agent\*.ti,ab,kw. (2254)
- 41 angiogenic inhibition.ti,ab,kw. (93)
- 42 angiogenesis inhibitor\*.ti,ab,kw. (5550)
- 43 Bevacizumab.ti,ab,kw. (33336)
- 44 Ramucirumab.ti,ab,kw. (1889)
- 45 Nintedanib.ti,ab,kw. (2520)
- 46 Sunitinib.ti,ab,kw. (12093)
- 47 Apatinib.ti,ab,kw. (1459)
- 48 Endostar.ti,ab,kw. (491)
- 49 Pazopanib.ti,ab,kw. (3979)
- 50 Cabozantinib.ti,ab,kw. (2338)
- 51 anlotinib.ti,ab,kw. (620)
- 52 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 (163456)
- 53 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 (304967)
- 54 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45 or 46 or 47 or 48 or 49 or 50 or 51 (63944)
- 55 52 and 53 and 54 (879)

## 8.4 Gradeskjema

<b>Referanse:</b> Phase 1b Study of Sintilimab Plus Anlotinib as First-line Therapy in Patients With Advanced NSCLC. Chu T et al.		<b>Studiedesign:</b> Ikke-randomisert, ikke-blindet, singel-senter studie, fase Ib <b>Grade-kvalitet:</b> Lav	
<b>Formål</b>	<b>Materiale og metode</b>	<b>Resultater</b>	<b>Diskusjon/kommentarer/sjekkliste</b>
Undersøke effekt og sikkerhet av kombinasjons-behandling med Sintilimab og Anlotinib gitt i 1L hos aNSCLC.	22 pasienter inkludert i single-center, ikke-randomisert studie. <b>Inkl.kriterier:</b> 18-75 år, NSCLC IIIB/C eller IV, EGFR/ALK/ROS1-, ECOG 0-1 og behandlingsnaiv. <b>Eks.kriterier:</b> SCLC, symptomatisk BM, sentral SCC med «cavity» og økt blødningstendens. <b>Datagrunnlag:</b> ORR og sikkerhet er primære utfallsmål. Tumor respons ble vurdert av lege hver 6 uke etterfulgt av radiologisk undersøkelse 4 uker etter dette. Sikkerhet ble vurdert gjennom hele studien samt 90 dager etter siste inntak av studie-medikament. <b>Statistiske metoder:</b> Alle data ble analysert med deskriptive analyser. Kontinuerlige data ble uttrykt som gjennomsnitt og median, og kategoriske variabler som tall og prosent. ORR og DCR ble uttrykt som 95% KI ved Clopper-Pearson metoden. Kaplan-Meier metoden ble brukt til overlevelsesanalyser (PFS og OS).	<b>Effekt:</b> 16/22 pasienter oppnådde PR, ORR 72,7%. DCR 100%, samt alle pasienter oppnådde forminskning av tumor. mOS=NR. mPSF var 15mnd. <b>Sikkerhet:</b> trAEs grad 1-2 forekom hos 45,5% og grad 3-5% hos 54,5%. En grad 5 pneumonitt. <b>Bifunn:</b> Kombinasjonsbehandlingen hadde like god effekt på SCC og ADC. I tillegg viste behandlingen god effekt på NSCLC med BM, da 3 av 4 pasienter med BM visste overall PR, samt 1 pas hadde stabil sykdom.	Formålet er klart formulert. Inklusjons/eksklusjonskriterier klart gjort rede for. Dette er en ikke-blindet og ikke-randomisert singel-center studie. Deltakerene ble behandlet likt utover intervensjonen, med mPFU på 15,8mnd. Primære endepunkt ble validert i henhold til RECIST-kriterie billeddiagnostikk og CTCAE. Resultatene er oversiktlig presentert i sin helhet. Imidlertid kan de ikke overføres til praksis, da det trengs ytterligere prospektive studier i senere faser for å validere resultatene, dog kan brukes som hypoteser til videre forskning. Annen litteratur som omhandler kombinasjonsbehandling med IO+AI styrker resultater fra studien. Styrker med studien er henholdsvis; primære endemål validert, resultater svarer til formål og god oppfølging. Svakheter er; liten studiepopulasjon, singel-center studie, ikke randomisert. Basiskarakteristika av inkluderte pasienter står i kontrast til øvrig prevalens av pasienter med aNSCLC, da det i denne studien inneholdt hovedsaklig mannlige pasienter med plateepitelkarsinom som histologisk undergruppe.
<b>Konklusjon</b>			
Kombinasjon av sintilimab + anlotinib viste fremtredende effekt, varighet og tolerabilitet gitt i 1L hos aNSCLC.			
<b>Land</b>			
<b>Kina</b>			
<b>År data innsamling</b>			
2018-2019			

<b>Referanse:</b> Nivolumab with carboplatin, paclitaxel, and bevacizumab for first-line treatment of advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. Sugawara S et al.			<b>Studiedesign:</b> RCT
			<b>Grade-kvalitet:</b> Høy
<b>Formål</b>	<b>Materiale og metode</b>	<b>Resultater</b>	<b>Diskusjon/kommentarer/sjekkliste</b>
Evaluere effekt og sikkerhet av Nivolumab i kombinasjon med Bevacizumab og kjemoterapi gitt i 1L hos aNSCLC.	550 deltakere ble inkludert og delt i to grupper; 1) Nivolumab og 2) Placebo. Ble gjennomført stratifisert randomisering 1:1, basert på PD-L1-uttrykk, kjønn og ECOG-status.	<b>Effekt:</b> mPFS var 12,1mnd (96,37% KI, 9,8-14,0) og 8,1mnd. (96,37% KI, 7,0-8,5) i Nivolumab-gruppe og Placebo-gruppe respektivt, som indikerer 44% lavere risiko for sykdomsprogresjon og død med Nivolumab (Hazard Ratio 0,56; 96,37% KI 0,43-0,71; P< 0,0001).	Formålet er klart formulert, og inklusjon/eksklusjonskriterier er klart gjort rede for seg. Ingen tydelig seleksjonsskjevhet. Gruppene var like ved start. Ble gjennomført stratifisert randomisering 1:1, ikke spesifisert metode. Dobbel-blindet studie, samt uavhengig radiologisk komite analyserte billeddiagnostikk. Primære endemål ble validert ut fra anerkjente retningslinjer. Resultatene er godt gjort rede for seg i oversiktlig tabeller. Resultatene kan overføres til praksis, og det er annen forskning som støtter funn (blant annet Impower 150). Alle utfallsmål validert, men for kort mFU for å gjennomføre adekvat OS-analyser. Styrker ved studien er; randomisert, dobbelt-blindet studie, multisenter. Ingen seleksjonsskjevhet. Svakheter er: kort mFU, økt andel subsekvent ICI-terapi hos pasienter i placebogruppen, kun pasienter fra Asia, og lav andel med PD-L1 > 50%.
<b>Konklusjon</b> Nivolumab + Kjemoterapi + Bevacizumab gir lengre PFS ved 1L for metastatisk ikke-plateepitel NSCLC uavhengig av PD-L1 uttrykk.	<b>Inkl.kriterier:</b> NS-aNSCLC, ingen tidligere systemisk behandling før metastatisk sykdom, ikke kandidat for stråleterapi, alder>20 år, ECOG 0-1, forventet overlevelse >90 dager. <b>Eks.kriterier:</b> EGFR/ALK/ROS1+, kontraind. for carboplatin/ paclitaxel/ bevacizumab, multiple krefttyper, aktiv eller ikke adekvat behandlet hjerne-/hjernehinnetastase.	<b>Sikkerhet:</b> 98,5% i nivolumab-gruppe og 99,6% i placebo-gruppe rapporterte om trAEs. De hyppigst rapporterte trAEs, av grad 3- 4 i begge grupper, henholdsvis nøyropeni, febril nøyropeni, leukopeni og hypertensjon.	
<b>Land</b>			
Japan, Korea, Taiwan.	<b>Datagrunnlag</b>		
<b>År data innsamling</b> 2017-2019	<b>Primært utfall:</b> PFS ble analysert av uavhengig radiologisk komite ut fra RECIST. billeddiagnostikk ble tatt hver 6/12 uke. Det ble i tillegg gjort statistiske estimater av PFS. For å håndtere sensurert data ble Kaplan-Meier metoden brukt, med korresponderende to-sidig KI. PFS ble sammenlignet mellom eksponeringsgruppene ved utregning av hazard-ratio med tosidig KI vha. Cox proporsjonal hazards modell stratifisert med randomiseringsfaktorene. <b>Sekundært utfall:</b> OS ble vurdert av IRRC, i tillegg estimert ved Kaplan-Meier metoden, samt sammenlignet mellom gruppene ved utregning av stratifisert hazard ratio ved cox regresjonsanalyser. DCR og ORR ble sammenlignet mellom eksponeringsgruppene ved bruk av Cochran-Mantel-Haenzel test stratifisert ved randomiseringsfaktorene. Sikkerhet ble analysert ved å evaluere insidensen av AE samt gradert ved CTCAE.		



<b>Referanse:</b> Anlotinib combined with anti-PD-1 antibody, camrelizumab for advanced NSCLCs after multiple lines treatment: An open-label, dose escalation and expansion study. Zhou N et al.			<b>Studiedesign:</b> Ikke-randomisert, ikke-blindet, single-senter, fase Ib
			<b>Grade-kvalitet:</b> Lav
<b>Formål</b>	<b>Materiale og metode</b>	<b>Resultater</b>	<b>Diskusjon/kommentarer/sjekkliste</b>
Analysere effekt og sikkerhet av Anlotinib kombinert med Camrelizumab for tidligere behandlet aNSCLC for å utforske den synergiske effekten av antiangiogenetisk terapi og immunterapi.	Singel-senter, open-label studie. Pasienter ble randomisert i tre behandlingsarmer; ANLO 8mg, ANLO 10mg og ANLO 12mg. <b>Inkl.kriterier:</b> avansert eller inoperabel IIIB NSCLC, tidligere mottatt 1L, alder >18, ECOG 0-2, nøytrofile > 1,5, trombocytter>100, adekvat nyre- og leverfunksjon. <b>Eks.kriterier:</b> SCLC, økt blødningstendens, symptomatisk BM, sentral «cavity» ved SCC, tidligere primær immundefekt. <b>Datagrunnlag</b> Effekt: PFS og OS ble estimert ved Kaplan-Meier metoden, samt log-rank test for å sammenligne mellom kohortene. ORR og DCR analysert ved deskriptiv statistikk.  <u>Sikkerhet:</u> Deskriptiv statistikk ble brukt for å summere antall og prosent AE som forekom.	<b>Effekt:</b> <i>AN8:</i> - mPFS: 5,6mnd (95%KI, 3,4-7,7) - mOS: 10,9mnd (95% KI, 7,0-14,9) <i>AN10:</i> - mPFS: 4,2mnd (95% KI, 2,6-5,8) <i>AN12:</i> - mPFS: 11,0mnd (95%KI, 8,9-13,2) - mOS: 13,1mnd (95%KI, 10,4-15,8)  <b>Sikkerhet:</b> Grad 1-2 TREAs forekom i alle kohorter, hvor de vanligste AE var fatigue, anoreksi, utslett og heshet. Kun et tilfelle av grad 3 TREAs forekom i AN12 (hypertensjon). Alle AE var håndterbare, samt ingen forekomst av behandlings relaterte dødsfall.  <b>Bifunn:</b> Pasienter med BM hadde høyere risiko for død (HR 5,90; 95%KI 2,01-17,3; P=0,001). Pasienter med ECOG 0-1 hadde lavere risiko for død (HR 0,36; 95%KI 0,14-0,91; P=0,031)	Formålet er klar formulert og inklusjons/eksklusjonskriterier klart gjort rede for. Inkluderte deltakere ble delt inn i tre behandlingsarmer, men ikke presisert basiskarakteristika innad i gruppene. Dette var en open-label studie, dermed ikke blindet-studie og randomiseringsprosedyre ikke aktuelt. Gruppene ble likt behandlet utover intervensjonen, og primære endepunkt validert i henhold til RECIST-kriterier og pasientrapporter. Ikke presisert oppfølgingstid. Resultatene er oversiktlig presentert i sin helhet, men kan ikke overføres i praksis da de i hovedsak er spekulative og hypoteseutfremmende. Alle utfallsmål ble vurdert, men mOS i ANLO10mg-gruppen ga ukomplette resultater med høy sensurert ratio (tyder på skjevhet). Studiens styrker er; primære endemål validert, resultater svarer til formål. Av svakheter nevner forfatterne liten studiepopulasjon som gir risiko for seleksjonsskjevhet, kort oppfølgingstid samt at det er en singel-senter studie.
<b>Konklusjon</b>			
Anlotinib + Camrelizumab viste lovende effekt og håndterbar toksisitet for 2L eller senere linjebehandling for NSCLC, spesielt i 12mg kohorten.			
<b>Land</b>			
Kina			
<b>År data innsamling</b>			
2018-2020			

<b>Referanse:</b> Anti-PD-1 Therapy plus Chemotherapy and/or Bevacizumab as Second Line or later Treatment for Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. Zhang F et al.			<b>Studiedesign:</b> Kohortstudie
			<b>Grade-kvalitet:</b> Lav
<b>Formål</b>	<b>Materiale og metode</b>	<b>Resultater</b>	<b>Diskusjon/kommentarer/sjekkliste</b>
Vurdere effekten av PD-1-hemmer kombinasjonsbehandling gitt til aNSCLC pasienter i 2L+.	55 deltakere med aNSCLC i 2L+ som mottar PD-1-inhibitor mono-/kombinasjonsterapi ble retrospektiv inkludert i studien. Deltakere ble prospektiv fulgt opp og delt inn i to kohorter: 1) Anti-PD-1 monoterapi gruppe (n=33) og 2) Anti-PD-1-kombinasjonsgruppe (n=22).	<b>Effekt:</b> mPFS gr.1: 3,3 mnd (95% KI: 2,6-4,8) og mPFS gr.2: 7,5mnd (95% KI: 6,8-13,1). HR= 0,28; 95% KI 0,14-0,56; P<0,001. ORR: relativt høyere i gr.2 (31,8%), enn i gr.1 (10%), men ikke signifikant (p=0,075). DCR: Signifikant høyere i gr.2 (95,5%) sammenlignet med gr.1 (46,7%). P<0,001.	Formåler er klart formulert. Dette er en singel-center studie hvor gruppene er rekrutert fra samme populasjon. Relativt få inkluderte deltakere, dermed økt risiko for seleksjonsskjevhet. Enkelte bakgrunnsfaktorer var ulik mellom gruppene fra start, blant annet KPS-status og histologisk undergruppe. Det var uavhengige radiologer og leger som vurderte henholdsvis billeddiagnostikk og pasientjournaler, øvrige ansatte og deltakere var ikke-blindet. Dette var en retrospektiv studie, men med prospektiv oppfølging. Deltakere ble fulgt opp i ca. 24mnd. Det ble ikke gjennomført frafallsanalyser, imidlertid ble det gjort analyser for å håndtere sensurert data. Det er tatt hensyn til konfunderende faktorer i analysene, inkl. KPS-status og type lungekreft. Resultatene kan ikke overføres til praksis, men kan være nyttig som hypotesefremmende ved videre forskning. Styrker ved studien er at resultater svarer til formålet, samt at de samsvarer med resultater fra andre lignende studier. Få/tolererende AEs. Av svakheter nevner forfatterne at den retrospektive delen av studien kan påvirke tolkningen av resultatene (hukommelsesskjevhet), samt at liten studiebefolkningen kan ha forårsaket seleksjonsskjevhet.
<b>Konklusjon</b>	<b>Datagrunnlag</b> To uavhengige leger verifiserte info fra pasientjournalene. Billeddiagnostikk ble vurdert av onkologer i regi av RECIST-kriteriene hver 6-8uke, samt vurdert av to uavhengige radiologer.	<b>Sikkerhet:</b> AEs forekom i begge grupper, 95,5% gr.2 og 87,9% gr.1. Fatigue, kvalme og hudutslett var de vanligste. Grad 3/4 AEs ble observert hos 22,7% i gr.2, men kun hos 6,1% i gr.1.	
PD-1 hemmer i kombinasjon med kjemoterapi og/eller Bevacizumab kan være et gunstig valg av behandling hos NSCLC-pasienter som har feilet 1.Linje eller senere linjebehandling.	<b>Statistiske metoder</b> Primært utfall: PFS Sekundært utfall: ORR, DCR og safety  Deskriptiv statistikk ble brukt for å estimere kategoriske og kontinuerlige variabler, samt chi-square-test for å vurdere forskjell mellom observert og teoretisk frekvensfordeling. Det ble gjort overlevelses-analyser for PFS ved Kaplan-Meier metoden, og sammenlignet mellom gruppene vha. Log-Rank test samt utregning av hazard ratio ved cox-regresjon.	<b>Bifunn:</b> Pasienter med EGFR og/eller ALK mutasjoner kan ha ytterlig nytte av PD-1-kombinasjons-behandling.	
<b>Land</b>			
Kina			
<b>År data innsamling</b>			
2015-2017			



<b>Referanse:</b> Combination atezolizumab, bevacizumab, pemetrexed and carboplatin for metastatic EGFR mutated NSCLC after TKI failure. Lam. T et al.			<b>Studiedesign:</b> single-senter, ikke-randomisert, ikke-blindet, single-arm, fase II <b>Grade – kvalitet:</b> <span style="background-color: #90EE90;">Lav</span>
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste
<p>Undersøke sikkerhet og effekt for kombinasjonsbehandlingen bevacizumab + pembrolizumab + kjemoterapi (carboplatin + pemetrexed) i 2L+ hos EGFR-mutasjonspositive pasienter med aNSCLC.</p>	<p><b>Rekruttering deltakere</b> 48 pasienter ble screenet og 41 pasienter møtete alle inklusjonskriterier. Én pasient utviklet akutte bivirkninger under induksjonen og mottok ikke studiebehandling. Derav var n=40.</p> <p><b>Inklusjons- og eksklusjonskriterier:</b> Inkluderte pasienter med aNSCLC, dokumentert EGFR-mutasjonspositivitet, radiologisk påvist sykdomsprogresjon ved målrettet behandling, ECOG 0/1, påvisbar sykdom ved RECIST, ingen tidligere palliativ kjemoterapibehandling mot NSCLC, ingen ustabile CNS-metastaser, ingen samtidig immunsuppressiv behandling, ingen aktiv/behandlingskrevende autoimmun sykdom/ interstitiell lungesykdom eller pneumonitt.</p> <p><b>Datagrunnlaget</b> Respons ble vurdert ved RECIST. Sikkerhet og trAE ut fra CTCAE. Pasientrapporterte utfall ble basert på EORTC scoringssystem.</p> <p><b>Utfall (outcome) validering</b> Primært endepunkt: ORR. Sekundære endepunkt: PFS, OS, sikkerhet, pasientrapporterte utfall, subgruppeanalyser, inklusivt PD-L1.</p> <p><b>Statistiske metoder</b> Overlevelsesanalyser var basert på Kaplan-Meier metode. Subgruppeanalyser ble utført ved stratifisert log-rank test. «Hazard ratio» og 95%KI ble beregnet ved stratifisert cox-proporsjonal hazard regresjonsmodell.</p>	<p><b>Hovedfunn</b> ORR var 62,5% (95%KI: 47.0-75.8).</p> <p><b>Bifunn</b> mPFS var 9,4 mnd (95%KI: 7,6-12,1). mOS ble ikke nådd. PD-L1 uttrykk var ikke signifikant assosiert med klinisk respons</p> <p><u>Sikkerhet:</u> trAE grad 1-2 forekom hos 40%. Det ble sett 37,5% trAE grad 3-4 (vanligste ikke-nøytropen feber, tromboembolisme, synkope) og et dødsfall (akutt hjerteinfarkt).</p>	<p>Dette var en single-senter, ikke-randomisert, ikke-blindet, single-arm fase II studie. Styrker ved studien er at den har et veldefinert formål og definerte inklusjons- og eksklusjonskriterier. Populasjonen har en velbalansert baseline karakteristika og blir behandlet likt. Alle pasienter blir gjort rede for ved endt datainnsamling. Det primære-, og flertallet av sekundære endepunkt, blir validert.</p> <p>Svakheter er imidlertid manglende randomisering og blinding, samt single-arm design – som øker risiko for systematiske feil i form av utøverskjevhet. Studien har en liten populasjon, noe som begrenser statistiske analyser. mFU er ikke lang nok for å validere mOS (17,8 mnd). Det sees behov for fremtidige RCT-er med lengre oppfølgingstid og større populasjon for videre validering av behandlingseffekt.</p>
<b>Konklusjon</b>			
<p>Kombinasjonsbehandling med ramucirumab+ durvalumab viste en akseptabel sikkerhetsprofil og lovende antitumoreffekter. Det ble sett en trend med økt respons hos pasienter med høyt PD-L1 uttrykk.</p>			
<b>Land</b>			
Kina			
<b>År data innsamling</b>			
2018-2020.			

<b>Referanse:</b> IMpower150 Final Overall Survival Analyses for Atezolizumab Plus Bevacizumab and Chemotherapy in First-Line Metastatic Nonsquamous NSCLC Socinski MA et al.			<b>Studiedesign:</b> RCT
			<b>Grade – kvalitet:</b> Middels
<b>Formål</b>	<b>Materiale og metode</b>	<b>Resultater</b>	<b>Diskusjon/kommentarer/sjekkliste</b>
Sammenlikne effekt og sikkerhet av ACP og ABCP med BCP som 1L hos pasienter med NS-aNSCLC.	<b>Rekruttering deltakere</b> N=1202. Pasienter ble randomisert til å motta enten ACP (n=402), ABCP (n=400) eller BCP (n=400). Stratifisering ut fra kjønn, levermetastaser ved baseline og PD-L1 uttrykk. <b>Inklusjons-/eksklusjonskriterier.</b> Inkluderte pasienter var kjemo-naive, med påvist NS-aNSCLC, påvisbar sykdom ved RECIST, ECOG 0/1, tilgjengelig tumorvev for biomarkørtester. Dersom EGFR/ALK+ ble pasienter inkludert dersom tidligere progresjon på TKI.	<b>Hovedfunn</b> ACP har numerisk, dog ikke signifikant, lengre mOS sammenliknet med BCP (19 vs. 14,7 mnd, (HR=0,80, 95%KI: 0,71-1,00) i ITT-WT populasjonen. Oppdaterte analyser viser vedvarende lengre mOS for ABCP (19,5mnd) sammenliknet med BCP (HR=0,80. 95%KI: 0,67-0,95) (ITT-WT).  mPFS i ITT-WT-populasjonen lå på 6,3 mnd i ACP vs 6,8 mnd i BCP (HR=0,82, 95% KI: 0,70-0,97) og 8,4 mnd i ABCP vs BCP (HR=0,57, 95%KI: 0.48-0.67)	Formålet til studien synes klart formulert. Deltakere ble inkludert ut fra de nevnte inklusjons/eksklusjonskriteriene og randomisert til tre behandlingsarmer stratifisert ut fra kjønn, levermetastaser og PD-L1 uttrykk. Det sees generelt en velbalansert basiskarakteristika i de tre gruppene og populasjonen synes å være generaliserbar. Det ble ikke utført blinding av deltakere/studiepersonell mtp. gruppetilhørighet. Det fremkommer lik behandling av gruppene utover «intervensjonen» og alle primære endepunkt, samt sekundære og eksplorative endepunkt er validert. Alle deltakerne ble gjort rede for på slutten av studien.  Styrker som forfatterne trekker frem er: velbalansert basiskarakteristika og randomisering, lang oppfølgingstid og multisenterstudie. Svakheter vil imidlertid være den manglende blindingen av personell og deltakere som kan bidra til utøverskjevhet. Studiens design er ikke utformet til å kunne sammenlikne resultater mellom ACP og ABCP. Det nevnes også at en stor andel pasienter mottok subsekvens antikreftbehandling etter endt studiebehandling, noe som kan ha påvirket de endelige overlevelsesanalysene.
<b>Konklusjon</b>	<b>Datagrunnlaget</b> Effekt vurdert ved RECIST og sikkerhet vurdert ved CTCAE. <b>Utfall (outcome) validering</b> Primære endepunkt: OS og PFS for ITT-WT og ITT populasjon. Sekundært endepunkt: sikkerhet Eksplorative endepunkt: subgruppeanalyser PD-L1 uttrykk.	<b>Bifunn</b> <u>Sikkerhet:</u> forekomst alle grader trAE: 94,3% i ACP, 94,1% i ABCP og 95,9% i BCP, Hhv. 43%, 57,3% og 49% trAE grad 3-5. <u>Subgruppeanalyser:</u> det sees lengre mOS for ACP og ABCP sammenliknet med BCP for pasienter med høyt og positivt PD-L1 uttrykk. Minimale forskjeller ble sett for subgrupper med PD-L1 negative uttrykk.	
<b>Land</b>			
26 land	<b>Viktige konfunderende faktorer</b> Subsekvent kreftbehandling etter endt studiebehandling kan ha påvirket overlevelsesanalyser.		
<b>År data innsamling</b>	<b>Statistiske metoder</b> Kaplan-Meier overlevelsesanalyser. Stratifisert og ikke-stratifisert cox regresjon for tilhørende HR. Brookmeyer-Crowley for tilhørende 95%KI. Subgruppeanalyser ble utført ved ikke-stratifisert HR estimert ved cox proporsjonal hazard modell.		
2015 - 2019			

<b>Referanse:</b> Phase II study of atezolizumab with bevacizumab for non-squamous non-small cell lung cancer with high PD-L1 expression (@Be Study) Seto T et al.			<b>Studiedesign:</b> multi-senter, ikke-randomisert, ikke-blindet, single-armed, fase II <b>Grade – kvalitet:</b> <span style="background-color: #90EE90;">Lav</span>
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste
<p>Undersøke effekt og sikkerhet for kombinasjonsbehandlingen atezolizumab og bevacizumab som 1L hos pasienter med NS-aNSCLC og PD-L1 TPS <math>\geq 50\%</math>.</p>	<p><b>Rekruttering deltakere</b>  Det ble rekruttert 40 pasienter. Én pasient mottok aldri behandling. Således ble 39 pasienter inkludert i mITT populasjonen.</p> <p><b>Inklusjonskriterier:</b>  Pasienter med NS-aNSCLC, PD-L1 TPS <math>\geq 50\%</math>, alder 20-75 år, ECOG 0/1, adekvat hematologi, lever- og nyrefunksjon, forventet levetid over 3 mnd etter studiestart, ingen tidligere kjemoterapi (med unntak av postoperativ adjuvant eller neoadjuvant kjemoterapi), påvisbar sykdom ved RECIST.</p> <p><b>Eksklusjonskriterier:</b>  EGFR/ALK/ROS1-mutasjonspositive, interstitiell lungesykdom, tidligere behandling med VEGFR inhibitor, koagulasjonsforstyrrelser, historikk med hemoptyse.</p> <p><b>Datagrunnlaget</b>  Tumorrespons ble vurdert ved RECIST. Sikkerhet og trAE ut fra CTCAE.</p> <p><b>Utfall (outcome) validering</b>  Primært endepunkt: ORR.  Sekundære endepunkt: PFS, OS, sikkerhet.</p> <p><b>Statistiske metoder</b>  Klinisk respons ble vurdert basert på et et-stadie binomisk design. Clopper-Pearson metode ble brukt til å beregne KI for ORR. Overlevelsesanalyser ble utført ved Kaplan-Meier metode. Tilhørende medianverdier og KI ble kalkulert ved Brookmeyer Crowley.</p>	<p><b>Hovedfunn</b>  ORR lå på 64,1%.</p> <p><b>Bifunn</b>  mPFS var 15,9 mnd, mPFS ble ikke nådd for pasienter med høy PD-L1 TPS (75-100%), mens endepunktet lå på 15,9 mnd for pasienter med lavere TPS (<math>\geq 50\%</math> -74%). mOS ble ikke nådd for noen subgrupper.</p> <p><u>Sikkerhet:</u> det var 30,8% alvorlige trAE, men ingen grad 4 eller 5. Hypertensjon var vanligste bivirkning.</p>	<p>Dette er en ikke-randomisert, open-label, multisenter studie uten kontrollarm. Studiens formål er klart formulert. Det angis veldefinerte inklusjons- og eksklusjonskriterier. Populasjonen omfatter kun pasienter fra Japan, noe som tenkes å svekke generaliserbarheten. Øvrigt angis lik behandling av alle deltakere. Primært endepunkt blir validert. mFU lå på 9.5 mnd og ved studiens slutt er ikke mOS nådd. Øvrige sekundære endepunkt rapporteres. Alle deltakere blir gjort rede for ved endt studie.</p> <p>I artikkelen dras det sammenlikninger med tidligere studier som omfatter AI eller iO som monoterapi i 1L. Forfatterne</p> <p>Styrker med studien er oppfølgingen av deltakere og at primært og sekundære endepunkter (med unntak av OS) blir validert. Svakheter med studien er dens design som ikke-blindet og ikke-randomisert og uten noen kontrollarm. Dette øker risiko for systematiske feil i form av utøverskjevhet. I tillegg sees et lite utvalg, noe som vil virke negativt inn på statistiske analyser og kvalitet. Eventuelle sammenlikninger med tidligere studier med monoterapi blir kun indirekte og derved spekulative. Populasjonen er også i mindre grad generaliserbar, og det sees en kort mFU.</p>
Konklusjon			
<p>Atezolizumab + bevacizumab ansees som en lovende 1L behandling hos mutasjonsnegative pasienter med NS-aNSCLC. Effekt-analyser viste liknende resultater som tidligere studier. Det ble sett en akseptabel sikkerhetsprofil.</p>			
Land			
Japan			
År data innsamling			
2019-2020			

<b>Referanse:</b> Phase 1 Expansion Cohort of Ramucirumab Plus Pembrolizumab in Advanced Treatment-Naïve NSCLC. Herbst RS et al.			<b>Studiedesign:</b> ikke-randomisert, multisenter, ikke-blindet, single-arm, fase 1a/b
			<b>Grade – kvalitet:</b> Lav
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste
Vurdere sikkerhet og effekt ved kombinasjonsbehandlingen ramucirumab + pembrolizumab i 1L for PD-L1 positive pasienter med aNSCLC.	<p><b>Rekruttering deltakere</b> 71 pasienter ble screenet. Det ble til slutt inkludert 27, behandlings-naive pasienter med aNSCLC. Én pasient måtte trekke seg før behandlingsstart. Derved n=26.</p> <p><b>Inklusjonskriterier:</b> pasienter <math>\geq</math> 18 år, ingen tidligere linjer behandling, TPS PD-L1 <math>\geq</math>1%, ECOG 0/1, påvisbar sykdom ved RECIST, tilstrekkelige organfunksjoner.</p>	<p><b>Hovedfunn</b> Tre pasienter måtte avslutte studiebehandling grunnet bivirkninger. Forekomst trAE 3-5 lå på 42,3%. Vanligste bivirkning var hypertensjon. Alle grader trAE ble observert hos 84,6%.</p>	<p>Studiens formål er klart formulert med veldefinerte inklusjons- og eksklusjonskriterier. Studiepopulasjonen er generelt generaliserbar med tanke på den øvrige befolkningen, med en velbalansert baseline karakteristika. Det fremkommer lik behandling av deltakere. Alle deltakerne ble gjort rede for ved studiens slutt. Primære og sekundære endepunkt (med unntak av OS) ble validert. Overnevnte ansees som styrker ved studien.</p>
<b>Konklusjon</b>	<p><b>Eksklusjonskriterier:</b> tidligere kjemo/radioterapi for NSCLC, hjernemetastaser, EGFR/ALK+, medullakompresjon, leptomeningeal sykdom, samtidig alvorlig medisinsk tilstand.</p>	<p><b>Bifunn</b> ORR lå på 42,3%. For pasienter med høy PD-L1 TPS (<math>\geq</math>50%) lå dette på 56,3% og for lav TPS (1%-49%) på 22,2%. mPFS lå på 9.3 mnd og for subgrupper med høy og lav PD-L1 TPS på hhv. NR og 4,2 mnd. mOS ble ikke nådd ved endt datainnsamling.</p>	<p>Svakheter ved studien er studiens design som ikke-blindet og ikke-randomisert, noe som øker sannsynligheten for tøvverskjevhet. I tillegg til dette sees et lite utvalg, som vil ha påvirkning på kvaliteten av statistiske analyser. Det trekkes også frem en kort oppfølgingstid, mFU 23,5 mnd. Det vil være nødvendige med større RCT-er med lengre oppfølgingstid for å videre kunne validere resultatene i fremtiden.</p>
<b>Land</b>	Effekt vurdert ved RECIST. Sikkerhet og trAE vurdert ved CTCAE.		
USA, Frankrike, Tyskland, Spania, England.			
<b>År data innsamling</b>	<p><b>Utfall (outcome) validering</b> Primære endepunkt: sikkerhet. Sekundære endepunkt inkluderte ORR, PFS, OS, subgruppeanalyser inklusivt PD-L1 uttrykk.</p>		
2017-2019	<p><b>Statistiske metoder</b> Sikkerhet og effektanalyser ble utført for alle pasienter som mottok minst en dose av behandlingen. Overlevelsesanalyser utført ved Kaplan-Meier metode. Øvrig ble det benyttet deskriptiv statistikk.</p>		

<b>Referanse:</b> Ramucirumab and durvalumab for previously treated, advanced nonesmall-cell lung cancer, gastric/gastro- oesophageal junction adenocarcinoma, or hepatocellular carcinoma: An open-label, phase Ia/b study (JVDJ) Bang YJ. et al.			<b>Studiedesign:</b> multi-senter, ikke-randomisert, ikke-blindet, single-arm, fase Ia/b
			<b>Grade – kvalitet:</b> Lav
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste
Undersøke sikkerhet og effekt for kombinasjonsbehandlingen ramucirumab og durvalumab som 2L+ hos pasienter med aNSCLC.	<b>Rekruttering deltakere</b> Fase Ia var en observasjonsperiode av DLT og fase Ib bestod av en ekspansjonsfase. n = 28 for kohort med NSCLC.	<b>Hovedfunn</b> Sikkerhet: trAE forekom hos 67,9% og det ble rapportert 2,7% alvorlige trAE.	<p>Dette er en ikke-randomisert, open-label, multisenter studie uten kontrollarm. Styrker ved studien er at dens formål synes klart formulert og det angis veldefinerte inklusjons- og eksklusjonskriterier.</p> <p>Studiepopulasjonen er fra 8 ulike land og har velbalanserte basiskarakteristika, noe som medfører høy generaliserbarhet. mFU var 22.6 mnd og alle primære- og sekundære endepunkter blir validert. Alle deltakere blir behandlet likt og alle blir gjort rede for ved studieslutt.</p> <p>Svakheter ved studien er dens manglende randomisering og blinding, med fravær av sammenlikningsgruppe og økt risiko for utøverskjevhet. Det sees også et lite utvalg, noe som kan virke negativt inn på statistiske analyser og kvalitet.). Det er behov for prospektive RCT-er med større populasjon for å videre validere studiens resultater.</p>
<b>Konklusjon</b>	<b>Inklusjons- og eksklusjonskriterier:</b> Pasienter med aNSCLC, ≥18 år, som har mottatt tidligere linjer behandling, med tilgjengelige vevsprøver, ingen tidligere behandling med immune sjekkpunkthemmere, dersom EGFR/ALK-mutasjonspositive: tidligere målrettet behandling. Ingen BM ved baseline.	<b>Bifunn</b> mPFS var 2,7 mnd. mPFS lå på 2,6 og 4,1 mnd for pasienter med henholdsvis høy (≥75-100%), og lav (≥50-74%) PD-L1 TPS.	
Kombinasjonsbehandling med ramucirumab+ durvalumab viste en akseptabel sikkerhetsprofil og lovende antitumoreffekter. Det ble sett en trend med økt respons hos pasienter med høyt PD-L1 uttrykk.		mOS var 11 mnd, og lå på 7,5 mnd for PD-L1 lave og 16,4 mnd ved høye PD-L1 uttrykk.	
<b>Land</b>		ORR lå på 11% (12% for lave og 20% for høye PD-L1 uttrykk).	
Frankrike, Tyskland, Israel, Italia, Sør-Korea, Spania, Taiwan, USA.			
<b>År data innsamling</b>			
2015-2018		<b>Datagrunnlaget</b> Effekt av behandling ble vurdert ved RECIST. Sikkerhet og trAE ut fra CTCAE.	
	<b>Utfall (outcome) validering</b> Primært endepunkt: sikkerhet. Sekundære endepunkt: ORR, OS, PFS, farmakokinetikk.		
	<b>Statistiske metoder</b> Sikkerhet og effektanalyser ble utført for alle pasienter som mottok minst en dose av behandlingen Overlevelsesanalyser var basert på Kaplan-Meier metoden.		



**Referanse:** Immune checkpoint inhibitors plus anlotinib versus anlotinib alone as third-line treatment in advanced non-small-cell lung cancer: a retrospective study. Zhang W et al.

**Studiedesign:** Kohortstudie

**Grade-kvalitet:** Lav

Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste
<p>Evaluerer effekt og sikkerhet av kombinasjonsbehandling med immunoterapi + Anlotinib vs Anlotinib i monoterapi hos aNSCLC i 3L.</p>	<p>139 pasienter inkludert i studien og delt inn i to grupper; IA (anlotinib+immunoterapi) n= 73 og AA (anlotinib alene) n=66.</p> <p><b>Inkl.kriterier:</b> aNSCLC, alder 18-85 år, ECOG 0-2.</p> <p><b>Eks.kriterier:</b> SCLC, follow-up &lt;4uker, ukontrollert AE/toksisitet, graviditet, amming.</p> <p><b>Datagrunnlag:</b> Behandlingsrespons (PR, SD, PD) evaluert ved RECIST kriterier. Safety vurdert ved andel AEs og CTCAE.</p> <p><b>Statistiske metoder:</b> Primært utfall: PFS Sekundært utfall: OS, ORR, DCR og sikkerhet. PFS og OS estimert ved Kaplan-Meier metoden, samt Log-Rank test for sammenligning mellom gruppene. HR analysert ved cox-regresjon.</p>	<p><b>Effekt:</b> mPFS i IA var signifikant lengre enn AA (5,8mnd vs 4,2mnd; HR: 0,68; 95%KI: 0,68-0,97 p=0,022). mOS: 10,5 (IA) vs 8,7 (AA) mnd, p=0,033, men ikke alle pasienter hadde nådd endepunkt ved studieslutt.</p> <p><b>Sikkerhet:</b> AEs forekom i begge grupper, hvorav de fleste grad 1-2 og høyest forekomst i IA-gruppe. Alle AEs var håndterbar. De mest vanlige AEs i IA var: fatigue, HT, kvalme, hand-fot syndrom og stomatitt.</p> <p><b>Bifunn:</b> Sees bedre effekt av IA enn AA hos mannlig pasienter, stadie III, SCC og pasienter med BM.</p>	<p>Formålet er klart formulert. Dette er en singel-center studie hvor deltakere er rekruttert fra samme populasjon, imidlertid er det få inkluderte som øker risiko for seleksjonsskjevhet. Gruppene var sammenlignbare med tanke på gruppetilhørighet. Av eksponerte individer var det høyest andel mannlige pasienter over 60 år. Eksposisjon og utfall ble målt likt og pålitelig, og minimum FU var 6 måneder. Det ble ikke utført frafallsanalyser, men analyser for å håndtere sensurert data. Det ble tatt hensyn til konfunderende faktorer i analysene, inkl. alder og BM. Resultatene kan ikke overføres til praksis grunnet det retrospektive aspektet av studien, samt få inkluderte deltakere. Imidlertid kan resultatene være hypotesefremmende. Styrker ved studien er at resultatene svarer til formål, og samsvarer med resultater fra andre lignende studier. I tillegg få/tolererende AEs. Av svakheter nevner forfatterne at det retrospektive aspektet ved studien kan ha påvirket resultatene, samt liten studiebefolkning og singel-senter studie som øker risiko for seleksjonsskjevhet.</p>
<b>Konklusjon</b>			
ICI+AI kombinasjonsbehandling gav signifikant bedre effekt enn monoterapi, og spesielt hos pasienter med intrakranielle lesjoner.			
<b>Land</b>			
Kina			
<b>År data innsamling</b>			
2018-2020			