

Medicinrådets protokol for vurdering af klinisk merværdi for osimertinib til behandling af ikke-småcellet lungekræft med aktiverende EGFR-mutation

Handelsnavn	Tagrisso
Generisk navn	Osimertinib
Firma	AstraZeneca
ATC-kode	L01XE35
Virkningsmekanisme	3. generations epidermal vækstfaktorreceptor (EGFR)-tyrosinkinasehæmmer (TKI)
Administration/dosis	Tablet 80 mg dagligt
Forventet EMA-indikation	Førstelinjebehandling af voksne patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk ikke-småcellet lungecancer (NSCLC) med aktiverende epidermal vækstfaktorreceptor (EGFR)-mutationer.
Godkendelsesdato	13.09.2018
Offentliggørelsesdato	13.09.2018
Dokumentnummer	25811
Versionsnummer	1.0

Indhold

1	Formål.....	4
2	Baggrund	4
2.1	Nuværende behandling.....	5
2.2	Osimertinib	5
3	Kliniske spørgsmål	5
3.1	Klinisk spørgsmål.....	5
3.2	Valg af effektmål.....	6
	Kritiske effektmål.....	6
	Vigtige effektmål.....	7
	Mindre vigtige effektmål.....	8
4	Litteratursøgning	8
5	Databehandling/analyse.....	9
6	Andre overvejelser.....	10
7	Referencer.....	11
8	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	13

Forkortelser

ARR:	Absolut risikoreduktion
CI:	Konfidensinterval
CNS:	Centralnervesystemet
DOR:	Responsvarighed (<i>Duration Of Response</i>)
EGFR:	Epidermal vækstfaktorreceptor (<i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>)
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EORTC – CTAE:	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
EORTC QLQ-C30:	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-life Questionnaire- Core 30</i>
EORTC QLQ-L13:	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-life Questionnaire- Lung Cancer 13</i>
EPAR:	<i>European public assessment report</i>
GRADE:	System til vurdering af evidens (<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>)
HR:	<i>Hazard Ratio</i>
IASCL:	<i>International Association for the Study of Lung Cancer</i>
ITT:	<i>Intention to treat</i>
NSCLC:	Ikke små-cellet lungekræft (<i>Non small-cell lung cancer</i>)
OR:	<i>Odds Ratio</i>
ORR:	Objektiv responsrate / <i>overall response rate</i>
OS:	Overlevelse (<i>Overall survival</i>)
PFS:	Progressionsfri overlevelse (<i>Progression-free survival</i>)
PFS2:	2. progressionsfri overlevelse (<i>Second progression-free survival</i>)
PICO:	Population, intervention, komparator og outcome
RADS:	Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin
RR:	Relativ Risiko
SAE:	Alvorlig uønsket hændelse (<i>Serious Adverse Event</i>)
SMD:	<i>Standardized Mean Difference</i>
TFST:	Time to first subsequent therapy or death
TKI:	Tyrosinkinasehæmmer (<i>Tyrosine kinase inhibitor</i>)
TNM:	<i>Tumor, Node, Metastasis</i>

1 Formål

Protokollen har til formål at definere de kliniske spørgsmål, der ønskes belyst i vurderingen af indikationsudvidelsen af osimertinib som mulig standardbehandling i første linje af patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk ikke-småcellet lungekræft (NSCLC) med aktiverende epidermal vækstfaktorreceptor (EGFR)-mutationer. I protokollen angives en definition af populationer, komparator og effektmål, der skal præsenteres i den endelige ansøgning, samt de metoder der ønskes anvendt til den komparative analyse. Arbejdet med protokollen er igangsat på baggrund af den foreløbige ansøgning vedrørende osimertinib modtaget 03.07.18.

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

2 Baggrund

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

Lungekræft inddeles i stadie afhængigt af udbredelsesgrad jævnfør Tumor, Node, Metastasis (TNM)-klassifikation for lungekræft. Første januar 2018 indførtes IASCL TNM version 8 og indtil da anvendtes version 7. De nedenstående epidemiologiske data er relateret til version 7 [4]. I henhold til denne har patienter med spredning til lymfeknuder svarende til N3 sygdom i stadium IIIB, mens stadium IV betegner metastatisk sygdom. Disse stadier betragtes som fremskreden NSCLC.

I 2016 var 376 danskere med lungekræft registreret med stadium IIIB sygdom og 2.062 med stadium IV sygdom [5]. Ca. 25 % af patienter med stadium IV sygdom har tumor af planocellulær histologi og ca. 75 % af ikke-planocellulær histologi. Langt de fleste tumorer af ikke-planocellulær histologi er adenokarcinomer [6].

I 2015 var 1 års overlevelsesraten for patienter med lungekræft stadie IIIB på 48,3 % og for stadie IV på 25,6 %, mens den observerede 5-års overlevelse var 7,5 % ved stadie IIIB og 2,1 % ved stadie IV [5].

Der kendes mange biomarkører, hvoraf enkelte har betydning for behandlingen; en af dem er EGFR-aktiverende mutationer, der findes hos ca. 10 % af alle adenokarcinomer [3,5]. Incidensen af EGFR-mutationer hos patienter med primære lungeadenokarcinomer i Danmark var i år 2016 164 patienter (EGFR status var dog ikke registreret ved 16 % af patienter med adenokarcinom) [5].

Internationale studier viser, at mange patienter med EGFR-positiv NSCLC vil progrediere med metastaser til centralnervesystemet (CNS) i deres sygdomsforløb [7]. Det er estimeret, at omkring 40-60 % af NSCLC patienter med CNS metastaser har aktiverende EGFR-mutation NSCLC, selvom disse kun udgør 10 % af den

samlede andel af patienter med lokalt fremskreden eller metastaserende NSCLC [8]. Patienter med hjernemetastaser oplever betydelig morbiditet og reduceret livskvalitet, ofte med neurologiske symptomer og kognitive ændringer og med en median overlevelse på 3-6 måneder [7,9].

2.1 Nuværende behandling

Fremskreden NSCLC er en ikke-kurabel sygdom, hvor behandlingsmålet er symptomlindring og levetidsforlængelse. Behandlingen er systemisk behandling i form af kemoterapi, immunterapi eller targeteret behandling [5,10].

Patienter med NSCLC og aktiverende EGFR-mutation kan i 1. linje behandles med en af følgende tyrosinkinasehæmmere (TKI): afatinib, erlotinib eller gefitinib, hvor erlotinib er førstevalg jævnfør den seneste lægemiddelrekommandation godkendt af Medicinrådet 2017 [6,11].

Fagudvalget vurderer, at omkring 150 patienter årligt er kandidater til denne behandling [5]. Behandlingen gives indtil progression eller intolerable bivirkninger. Herefter kan patienten tilbydes osimertinib i 2. linje, hvis der dokumenteres T790M-mutation [12].

Patienter, der progredierer på TKI i første og eventuelt anden linje, tilbydes efterfølgende behandling jævnfør retningslinjen for ikke-planocellulær NSCLC uden aktiverende EGFR-mutation [10].

2.2 Osimertinib

Osimertinib er en 3. generations EGFR-TKI, der hæmmer både aktiverende EGFR-mutationer og EGFR T790M-resistensmutationen, som udvikles hos > 50 % af patienterne under TKI-behandling [10,13,14].

Ved at blokere EGFR bidrager osimertinib til at nedsætte tumors vækst og spredning. Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) har d. 07.06.18 godkendt en indikationsudvidelse, så osimertinib kan anvendes som førstelinjebehandling af voksne patienter med fremskreden NSCLC med aktiverende EGFR-mutationer.

Osimertinib administreres oralt af patienten selv som 80 mg én gang dagligt. Tabletten fås som 40 og 80 mg.

3 Kliniske spørgsmål

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

3.1 Klinisk spørgsmål

Hvilken klinisk merværdi tilbyder osimertinib til patienter med NSCLC stadie IIIB-IV med aktiverende EGFR-mutation sammenlignet med erlotinib eller gefitinib?

Population

Voksne patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk NSCLC (stadie IIIB-IV) og aktiverende EGFR mutation, som ikke tidligere har modtaget systemisk behandling for deres fremskredne sygdom (første linje).

Intervention

Osimertinib tablet 80 mg dagligt.

Komparator

TKI behandling med enten erlotinib tablet 150 mg dagligt eller gefitinib tablet 250 mg dagligt. Denne komparator er valgt, da der eksisterer et randomiseret kontrolleret studie af osimertinib, hvor der i kontrolarmen benyttes erlotinib eller gefitinib.

Effektmål

Se tabel 1.

3.2 Valg af effektmål

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

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

Effektmål*	Vigtighed	Kategori	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskelle (absolutte værdier)
Overlevelse	Kritisk	Overlevelse	Median forskel	3 måneder
Tid til CNS progression	Kritisk	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Median forskel	3 måneder
Behandlingsophør grundet bivirkninger	Kritisk	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter	5 % absolut risikoreduktion (ARR)
Progressionsfri overlevelse	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Median forskel	3 måneder
Bivirkninger grad 3-5	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter	5 % ARR
Livskvalitet EORTC QLQ-C30	Vigtig	Helbredsrelateret livskvalitet	Gennemsnitlig ændring over tid i EORTC-QLQ-C30	≥ 5 point
Objektiv responsrate	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter	5 % ARR

* For alle effektmål ønskes data med længst mulig opfølgningstid.

For alle effektmål, både for intervention og komparator, ønskes data med længst mulig opfølgningstid. Den samlede kliniske merværdi ønskes baseret på en så lang opfølgningstid som muligt.

Kritiske effektmål

Overlevelse (OS)

Forbedret samlet overlevelse med mindst mulig toksicitet er det optimale mål for behandling af ikke-kurabel NSCLC. Derfor vurderer fagudvalget, at OS er et kritisk effektmål. Der findes mange relevante effektmål for overlevelse, heriblandt 1 års overlevelse, men i denne sammenhæng er median OS vurderet som det mest

relevante effektmål. Det vurderes, at 3 måneder er den mindste klinisk relevante forskel i førstelinjebehandling. Ifald der ikke er data med tilstrækkelig opfølgningstid til at give et sikkert estimat, anser fagudvalget en ARR på 5 % for 1 års overlevelse som klinisk relevant.

Tid til CNS progression

Da EGFR-positiv NSCLC ofte metastaserer til CNS med betydelig morbiditet og reduceret livskvalitet, anser fagudvalget "tid til CNS progression" som et kritisk effektmål. Det vurderes, at 3 måneder er den mindste klinisk relevante forskel. I fald der ikke er data med tilstrækkelig opfølgningstid til at give et sikkert estimat, anser fagudvalget en ARR på 5 % for 1 års data som klinisk relevant.

Behandlingsophør grundet bivirkninger

Fagudvalget finder, at ophør med en effektiv behandling er kritisk for patienterne. Derfor sættes behandlingsophør grundet bivirkninger som et kritisk effektmål. Fagudvalget finder, at for lægemidler i kategorien TKI er behandlingsophør grundet bivirkninger mere kritisk end alvorlige bivirkninger, grundet relativ lav toksicitet af disse. Fagudvalget vurderer, at den mindste klinisk relevante forskel er en ARR på 5 %.

Der ønskes desuden en liste med relevante/alle bivirkninger som fører til behandlingsophør, og deres frekvens i både komparator- og interventionsgruppen. Der skal specielt fokuseres på de bivirkninger, som adskiller sig mellem de to grupper.

Vigtige effektmål

Progressionsfri overlevelse (PFS)

PFS anvendes til vurdering af sygdomsprogression og er et relevant og ofte benyttet effektmål i onkologiske studier. Det vurderes, at 3 måneder er den mindste klinisk relevante forskel. I fald der ikke er data med tilstrækkelig opfølgningstid til at give et sikkert estimat, anser fagudvalget en ARR på 5 % på 1 års data som klinisk relevant.

Alvorlige bivirkninger (bivirkninger af grad 3-5)

Forekomst af alvorlige bivirkninger grad 3-5 er et udtryk for alvorlig og eventuel fatal toksicitet af lægemidlet [15]. Fagudvalget anser grad 3-5 bivirkninger som et vigtigt effektmål og vurderer, at den mindste klinisk relevante forskel er en ARR på 5 %.

Livskvalitet

Livskvalitet kan for NSCLC patienter måles med flere forskellige instrumenter. I dette tilfælde vil vurdering af livskvalitet, i prioriteret rækkefølge, blive baseret på følgende instrumenter: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30) eller det sygdomsspecifikke EORTC QLQ-Lung Cancer 13 (EORTC QLQ-LC13) [16–18]. Hvis et studie rapporterer livskvalitet baseret på flere af disse instrumenter, vil vurderingen blive baseret på det instrument med højest prioritet (EORTC QLQ-C30).

EORTC QLQ-C30 består af fem funktionsskalaer, tre symptomskalaer og en "global" livskvalitetsskala. Der anvendes en scoringskala fra 0-100. En høj score på de fem funktionsskalaer repræsenterer et højt/positivt funktionsniveau. En høj score for global helbredsstatus repræsenterer høj livskvalitet, mens en høj score på de tre symptomskalaer repræsenterer høj forekomst af symptomer/problemer [17]. Den mindste klinisk relevante forskel baserer sig på en lille ændring defineret som 5-10 point på den globale skala. En moderat ændring er 10-20 point, og en stor ændring er > 20 point [19]. Fagudvalget har defineret den mindste klinisk relevante forskel som 5 point, da dette vil overstige mindstegrænsen for en lille ændring.

Objektiv responsrate eller overall response rate (ORR)

ORR anvendes til belysning af behandlingsrespons. Fagudvalget vurderer, at tumorreduktion medfører en

periode med forbedring eller ingen forværring af symptomer. Responsraten vurderes derfor at være et vigtigt effektmål. Fagudvalget vurderer, at den mindste klinisk relevante forskel er en ARR på 5 %.

Mindre vigtige effektmål

Fagudvalget vurderer, at følgende effektmål er mindre vigtige, selvom der foreligger data for dem.

Responsvarighed (duration of response, DOR)

Responsvarighed er defineret som tiden fra respons i henhold til progression [20]. Fagudvalget vurderer dette som et mindre vigtigt effektmål, der i høj grad dækkes af det kritiske effektmål PFS.

PFS2

Ved PFS2 forstås den tid der går fra randomisering til den 2. gang patienten oplever sygdomsprogression. Fagudvalget vurderer dette som et mindre vigtigt effektmål, da effektmålet ”PFS” vurderes at være mere relevant.

Tid til andenlinjebehandling eller død (time to first subsequent therapy or death) (TFST)

TFST defineres som tid fra randomisering til første efterfølgende anti-cancerbehandling, det vil sige andenlinjebehandling, eller død. Fagudvalget vurderer dette som et mindre vigtigt effektmål, da det dækkes af de valgte vigtige og kritiske effektmål PFS og OS.

Behandlingsvarighed (Duration of exposure) (DOE)

DOE defineres som varigheden af behandling med osimertinib eller komparator. Fagudvalget vurderer dette som et mindre vigtigt effektmål, da det dækkes af de valgte vigtige og kritiske effektmål.

4 Litteratursøgning

Databaser for søgningen

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

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

Søgetermer

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

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

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

I ansøgers foreløbige ansøgning beskrives en direkte sammenligning mellem osimertinib og TKI behandling med enten erlotinib eller gefitinib, hvilket kan betragtes som sammenligneligt med dansk standardbehandling og derfor er valgt som komparator. Fagudvalget finder det derfor ikke relevant at gennemføre en systematisk søgning på komparator.

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

Kriterier for udvælgelse af litteratur

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

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

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

Vurderingen af klinisk merværdi baseres på data fra publicerede fuldtekstartikler og data fra EMAs EPAR – Public assessment report. Data skal derudover stemme overens med protokollens beskrivelser. Upublicerede data og data fra f.eks. abstracts kan fremsendes og vil indgå i vurderingen, såfremt Medicinrådet finder, at de er nødvendige for at sikre en fair sammenligning. Data skal i så fald stamme fra de forsøg, hovedpublikationerne rapporterer fra, og ansøger skal acceptere, at Medicinrådet offentliggør dem i ansøgningsskemaet og i rapporten vedr. klinisk merværdi.

5 Databehandling/analyse

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

Al relevant data skal som udgangspunkt ekstraheres ved brug af Medicinrådets ansøgningsskema. Der skal udføres en komparativ analyse for hvert enkelt effektmål på baggrund af relevant data fra inkluderede studier. For hvert effektmål og studie angives analysepopulation (f.eks. intention-to-treat (ITT), per-protocol) samt metode. Resultater for ITT-populationen skal angives, hvis muligt, hvis komparative analyser ikke i

udgangspunktet er baseret på denne population. Alle ekstraherede data skal krydstjekkes med de resultater, der beskrives i EPAR'en. Findes uoverensstemmelser, gives en mulig grund herfor.

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

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

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

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

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

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

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

6 Andre overvejelser

Fagudvalget vurderer, at OS er en vanskelig, men vigtig effektparameter at vurdere i førstelinjestudier på grund af muligheden for effekt af behandling i efterfølgende linjer (cross-over). Derfor ønsker fagudvalget en separat opgørelse over de patienter i komparatorgruppen, der har krydset over til osimertinib i anden linje, for effektmålet OS. Fagudvalget finder, at disse data er højest relevante, da spørgsmålet om sekventiel behandling er et nyt og dårligt belyst område. Fagudvalget ønsker at kunne sammenligne data på patienter, der kun har fået osimertinib, med patienter der først har fået erlotinib eller gefitinib og senere osimertinib. Såfremt der findes data på patienter, der har fået erlotinib eller gefitinib efter progression på osimertinib, ønsker FU også disse data. Dette skal give fagudvalget det bedst mulige grundlag for at vurdere, om der er forskel i overlevelsen for osimertinib i første linje sammenlignet med komparator i første linje og osimertinib i anden.

7 Referencer

1. Kræftens Bekæmpelse. De hyppigste kræftformer [internet]. 2018. Tilgængelig fra: <https://www.cancer.dk/hjaelp-viden/fakta-om-kræft/kraeft-i-tal/de-hyppigste-kræftformer/>
2. NORDCAN - Association of the Nordic Cancer Registries. Kræftstatistik: Nøgletal og figurer. Danmark - Lunge (inkl. luftrør) [internet]. 2017. s. 2. Tilgængelig fra: <http://www-dep.iarc.fr/NORDCAN/DK/StatsFact.asp?cancer=180&country=208>
3. Novello S, Barlesi F, Califano R, Cufer T, Ekman S, Levra MG, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016;27(July):V1–27.
4. American Joint Committee On Cancer. Lung Cancer Staging. Am Jt Comm Lung Cancer Staging [internet]. 2009;1–2. Tilgængelig fra: <http://cancerstaging.org/references-tools/quickreferences/documents/lungmedium.pdf>
5. Dansk Lunge Cancer Gruppe & Dansk Lunge Cancer Register. Årsrapport [internet]. Copenhagen; 2016. Tilgængelig fra: <http://lungecancer.dk/documents/B5F266A7-A049-4947-802C-D384A668720C.pdf>
6. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS). Baggrundsnotat for medicinsk behandling af ikke-småcellet lungecancer (NSCLC) i stadium IV [internet]. Version 1. København: Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS); 2015. Dok nr. 144032. Tilgængelig fra: <http://www.regioner.dk/media/1872/lungekraeft-beh-og-rek-v10-april-2015.pdf>
7. Baik C, Chamberlain M, Chow L. Targeted Therapy for Brain Metastases in EGFR-Mutated and ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol* [internet]. 2015;10(9):1268–78. Tilgængelig fra: <http://dx.doi.org/10.1097/JTO.0000000000000615>
8. Peters S, Bexelius C, Munk V, Leighl N. The impact of brain metastasis on quality of life, resource utilization and survival in patients with non-small-cell lung cancer. *Cancer Treat Rev* [internet]. 2016;45(2016):139–62. Tilgængelig fra: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ctrv.2016.03.009>
9. D'Antonio C, Passaro A, Gori B, Del Signore E, Migliorino MR, Ricciardi S, et al. Bone and brain metastasis in lung cancer: recent advances in therapeutic strategies. *Ther Adv Med Oncol* [internet]. 2014;6(3):101–14. Tilgængelig fra: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1758834014521110>
10. Dansk Onkologisk Lungecancer Gruppe (DOLG). Referenceprogram 2017. Kapitel 4 - NSCLC stadie IV [internet]. 2018. Tilgængelig fra: <http://www.dolg.dk/dokumenter/referenceprogram/referenceprogram-kap4.pdf>
11. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS). Behandlingsvejledning inkl. lægemiddelrekommandation for medicinsk behandling af ikke-småcellet lungecancer (NSCLC) i stadium IV. 2017;
12. Koordineringsrådet for ibrugtagning af sygehusmedicin (KRIS). KRIS' anbefalinger til forskellige sygdomsområder. 2016.
13. Sequist L, Waltman B, Dias-Santagata D, Digumarthy S, Turke A, Fidias P, et al. Genotypic and Histological Evolution of Lung Cancers Acquiring Resistance to EGFR Inhibitors. *Sci Transl ...* [internet]. 2011;3(75). Tilgængelig fra: <http://stm.sciencemag.org/content/3/75/75ra26.short>
14. Kuiper JL, Heideman DAM, Thunnissen E, Paul MA, van Wijk AW, Postmus PE, et al. Incidence of T790M mutation in (sequential) rebiopsies in EGFR-mutated NSCLC-patients. *Lung Cancer* [internet]. 2014;85(1):19–24. Tilgængelig fra: <http://dx.doi.org/10.1016/j.lungcan.2014.03.016>

15. Common Terminology Criteria for Advers Events v4.0 (CTCAE). National Cancer Institute Cancer Therapy Evaluation Program; 2010 jun.
16. European Organisation for Research and Treatment of Cancer. EORTC QLQ-LC13 scoring manual [internet]. [citeret 10. november 2017]. s. 4–5. Tilgængelig fra: http://www.eortc.be/qol/files/ScoringInstructions/LC13_summary.pdf
17. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* [internet]. 1993 [citeret 29. marts 2017];85(5):365–76. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8433390>
18. Polanski J, Jankowska-Polanska B, Rosinczuk J, Chabowski M, Szymanska-Chabowska A. Quality of life of patients with lung cancer. *Onco Targets Ther* [internet]. 2016;9:1023–8. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27013895><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4778772><https://www.dovepress.com/getfile.php?fileID=29184><http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed13&NEWS=N&AN=20160192>
19. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol* [internet]. 1998 [citeret 17. januar 2018];16(1):139–44. Tilgængelig fra: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.1998.16.1.139>
20. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* [internet]. 2009 [citeret 17. januar 2018];45(2):228–47. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19097774>

8 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende lungekræft

<i>Formand</i>	<i>Indstillet af</i>
Christa Haugaard Nyhus, formand <i>Overlæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber
<i>Medlemmer</i>	<i>Udpeget af</i>
Oluf Dimitri Røe <i>Overlæge</i>	Region Nordjylland
Hanne Linnet <i>Ledende overlæge</i>	Region Midtjylland
Stefan Starup Jeppesen <i>Afdelingslæge</i>	Region Syddanmark
Jeanette Haar Ehlers <i>Overlæge</i>	Region Sjælland
Lotte Engell-Nørregaard <i>Afdelingslæge</i>	Region Hovedstaden
Henrik Hager <i>Overlæge</i>	Inviteret af formanden
Nille Behrendt <i>Overlæge</i>	Dansk Patologiselskab (DPAS)
Nina Hannover Bjarnason <i>Overlæge, dr.med.</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Michael Green Lauridsen <i>Farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Lisbeth Søbæk Hansen	Danske Patienter

Medicinrådets sekretariat

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