

Medicinrådets protokol
for vurdering af
brigatinib til
førstelinjebehandling af
uhelbredelig ALK-positiv
ikke-småcellet
lungekræft

Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og indikationsudvidelser skal anbefales som mulig standardbehandling. Medicinrådet udarbejder også behandlingsvejledninger og rekommandationer for anvendelse af medicin på sygehusene. Derudover kan Medicinrådet tage andre typer sager op, der handler om medicinanvendelse.

Om protokollen

Protokollen beskriver, hvordan Medicinrådet vil foretage vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne. Den indeholder et eller flere kliniske spørgsmål, som den ansøgende virksomhed skal besvare i deres endelige ansøgning. Til hvert spørgsmål knytter sig en definition af patientgruppen, det lægemiddel vi undersøger, den behandling vi sammenligner med og effektmålene. Udover de(t) kliniske spørgsmål indeholder protokollen også en beskrivelse af, hvordan litteratursøgning, -selektion og databehandling skal foregå.

Protokollen er udarbejdet med udgangspunkt i Håndbog for Medicinrådets proces og metode, som du kan finde på Medicinrådets hjemmeside under siden Metoder, og den ansøgende virksomheds foreløbige ansøgning, der fortæller, hvilke data der findes for lægemidlet.

Fremkommer der nye og væsentlige oplysninger i sagen af betydning for protokollens indhold, kan Medicinrådet tage protokollen op til fornyet behandling. Det samme gælder, hvis der er begået væsentlige fejl i forbindelse med sagsbehandlingen vedrørende protokollen. Hvis Medicinrådet foretager ændringer i protokollen, vil ansøgende virksomhed få besked.

Godkendt af Medicinrådet den 16. juli 2020

Dokumentnummer 79502

Versionsnummer 1.0

© Medicinrådet, 2020. Publikationen kan frit refereres med tydelig kildeangivelse.

Medicinrådet, Dampfærgevej 27-29, 3. th., 2100 København Ø

www.medicinraadet.dk

Sprog: dansk

Format: pdf

Indhold

1	Begreber og forkortelser	3
2	Introduktion	4
2.1	Ikke-småcellet lungekræft	4
2.2	Brigatinib	5
2.3	Nuværende behandling	5
3	Kliniske spørgsmål	5
3.1	Klinisk spørgsmål 1	6
3.2	Effektmål	6
3.2.1	Kritiske effektmål	7
3.2.2	Vigtige effektmål	7
4	Litteratursøgning	9
5	Databehandling og -analyse	10
6	Evidensens kvalitet	12
7	Andre overvejelser	12
8	Relation til behandlingsvejledning	12
9	Referencer	13
10	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	15
11	Versionslog	16

1 Begreber og forkortelser

ALK	<i>Anaplastic Lymphoma Kinase</i>
CNS	Centralnervesystemet
EGFR	<i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>
EMA	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EORTC	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i>
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
GRADE	System til at vurdere evidens (<i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i>)
ITT	<i>Intention to treat</i>
MKRF	Mindste klinisk relevante forskel
NSCLC	<i>Non-small cell lung cancer</i> (ikke-småcellet lungekræft)
OS	Samlet overlevelse (<i>overall survival</i>)
PFS	Progressionsfri overlevelse (<i>progression free survival</i>)
PICO	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)
QLQ-C30	<i>Quality-of-life Questionnaire-Core 30</i>
ROS1	<i>ROS proto-oncogene 1 receptor tyrosine kinase</i>
SMD	<i>Standardized Mean Difference</i>
TKI	Tyrosinkinaseinhibitor
TNM	System til at klassificere tumorer (<i>Tumor, Node, Metastasis</i>)

2 Introduktion

Protokollen er udarbejdet, fordi Medicinrådet har modtaget en foreløbig ansøgning fra Takeda, som ønsker, at Medicinrådet vurderer brigatinib til behandling af uheldelig anaplastisk lymfom kinase (ALK)-positiv ikke-småcellet lungekræft, som ikke er tidligere blevet behandlet med en ALK-TKI (førstelinjebehandling). Medicinrådet modtog den foreløbige ansøgning den 28. april 2020.

Brigatinib blev anbefalet af Medicinrådet i september 2019 til patienter med uheldelig ALK-positiv ikke-småcellet lungekræft, der tidligere har modtaget crizotinib (andenlinjebehandling).

2.1 Ikke-småcellet lungekræft

Omtrent 4.600 danskere diagnosticeres årligt med lungekræft, og dermed er lungekræft en af de hyppigst forekommende kræftsygdomme i Danmark [1,2]. I slutningen af 2016 levede knap 11.151 personer med lungekræft, mens cirka 3.700 personer årligt dør af lungekræft [2]. Den seneste årsrapport fra Dansk Lunge Cancer Gruppe & Dansk Lunge Cancer Register viser, at 1-årsoverlevelsesraten for samtlige nydiagnosticerede patienter med lungekræft udredt i 2017 uanset stadie var 51,4 %, mens 5-årsoverlevelsen for patienter udredt i 2013 var 15,9 % [3]. Der er altså tale om en sygdom med en dårlig prognose og kort overlevelse efter diagnosetidspunkt for størstedelen af patienterne.

Af de diagnosticerede patienter med lungekræft har ca. 85-90 % ikke-småcellet lungekræft (*non-small-cell lung cancer* (NSCLC)) [4]. NSCLC inddeles på baggrund af histologi/cytologi i planocellulære og ikke-planocellulære tumorer. Fagudvalget estimerer, at ca. 25 % af patienterne har planocellulære tumorer (svarende til ca. 1.000 patienter), og ca. 75 % af patienterne har ikke-planocellulære tumorer (svarende til ca. 3.000 patienter). Langt de fleste ikke-planocellulære tumorer er såkaldte adenokarcinomer.

Symptomer på lungekræft kan være hoste, åndenød og smerter i brystkassen. Hvis kræften spreder sig til andre organer (f.eks. andre strukturer i brystkassen, knogler eller hjerne), kan patienterne få symptomer fra disse i form af kvalme, opkast, smerter, forvirring og kognitive problemer.

Lungekræft er inddelt i stadier afhængigt af udbredelsesgrad, jævnfør International Association for the Study of Lung Cancer (IASCL) Tumor, Node, Metastasis (TNM)-klassifikation for lungekræft. Langt de fleste kliniske studier benytter TNM version 7 [5], mens man i dansk klinisk praksis i dag anvender version 8 [6]. I henhold til version 7 har patienter med spredning til lymfeknuder svarende til N3-sygdom i stadium IIIB, mens stadium IV betegner metastatisk sygdom. Disse stadier betragtes som udgangspunkt som uheldelig NSCLC.

Behandlingsmålet for patienter med uheldelig NSCLC er symptomlindring og levetidsforlængelse. Patienter med uheldelig NSCLC får systemisk behandling i form af kemoterapi, immunterapi og såkaldt targeteret behandling med tyrosinkinasehæmmere (*tyrosin kinase inhibitor* (TKI)). Valg af behandling er afhængig af tumorkarakteristika, hvor tilstedeværelsen af bestemte biomarkører afgør valg af patientens behandling. Hvis en undersøgelse af tumoren viser genetiske eller kromosomale ændringer, som en behandling kan målrettes mod, vil en targeteret behandling være første valg. I dansk klinisk praksis drejer det sig på nuværende tidspunkt om to biomarkører; aktiverende epidermal growth factor receptor (EGFR)-mutationer samt anaplastisk lymfomkinase (ALK)-translokationer [7]. Dertil kommer ROS proto-oncogene 1 receptor tyrosinekinase (ROS1) som en mulig tredje biomarkør, hvortil Medicinrådet er ved at vurdere et targeteret lægemiddel. Targeteret behandling er kun relevant for patienter med uheldelig NSCLC og ikke for patienter med NSCLC i tidligere stadier, hvor en behandling med sigte på helbredelse er en mulighed.

ALK-positiv NSCLC kendetegnes ved ALK-translokationer i tumorevævet, som aktiverer adskillige signaleringskaskader involveret i tumordannelse. ALK-translokationer forekommer sjældent med en frekvens på under 1 % ud af alle nydiagnosticerede lungekræfttilfælde. I 2018 lå frekvensen på 0,6 %

svarende til 30 patienter [3]. Overlevelsen for patienter med ALK-positiv NSCLC er betydeligt bedre end for den samlede gruppe af patienter med lungekræft, når de behandles med en ALK-TKI. I et klinisk forsøg med ALK-TKI'en alectinib til førstelinjebehandling af uhelbredelig ALK-positiv NSCLC (ALEX-studiet) var der en median progressionsfri overlevelse på mindst 34,8 måneder [8].

Omkring halvdelen af patienter med uhelbredelig ALK-positiv NSCLC vil i deres sygdomsforløb få metastaser til centralnervesystemet (CNS), herefter omtalt som hjernemetastaser. Patienter med hjernemetastaser oplever betydelig morbiditet og reduceret livskvalitet, ofte med neurologiske dysfunktioner og kognitive ændringer [9–11].

2.2 Brigatinib

Brigatinib er en tyrosinkinasehæmmer (TKI) med specifik aktivitet mod ALK, IGF-1R, ROS1 og EGFR. ALK er et af de molekyler, som spiller en afgørende rolle for cellevækst og differentiering. Ved at hæmme ALK reduceres aktiviteten af de signaleringskaskader, der har betydning for cellernes overlevelse og proliferation, og som er særligt aktive i ALK-positiv NSCLC [12]. På den måde mindsker brigatinib tumors vækst samt spredning.

Brigatinib har fået en indikationsudvidelse fra Det Europæiske Lægemiddelagentur (*European Medicines Agency* (EMA)). Den nye indikation er:

Brigatinib er indiceret som monoterapi til behandling af voksne patienter med ALK-positiv, fremskreden ikke-små celled lungekræft (NSCLC) som ikke tidligere er behandlet med en ALK-TKI.

Brigatinib har også følgende EMA-indikation, hvortil det også blev anbefalet i Medicinrådet i september 2019:

Brigatinib er indiceret som monoterapi til behandling af voksne patienter med fremskreden ALK-positiv, ikke-småcellet lungecancer (NSCLC), som tidligere har fået behandling med crizotinib.

Brigatinib administreres oralt som én tablet dagligt. Efter en syvdages indkøringsperiode med 90 mg én gang dagligt, øges dosis til 180 mg én gang dagligt. Lægemidlet gives indtil sygdomsprogression eller intolerable bivirkninger.

Ifølge fagudvalget vil omkring 43 patienter med uhelbredelig ALK-positiv NSCLC årligt være kandidater til førstelinjebehandling med brigatinib i Danmark.

2.3 Nuværende behandling

Målet med behandling af uhelbredelig NSCLC er livsforlængelse og symptomlindring. For patienter med uhelbredelig NSCLC med en genetisk ændring, hvortil der er en targeteret behandling, vil den targeterede behandling være førstevalg for hovedparten af patienterne. Medicinrådets behandlingsvejledning for førstelinjebehandling af uhelbredelig NSCLC beskriver behandlingen af patienter med ALK-translokation og aktiverende EGFR-mutation [7]. Her er alectinib førstevalg til førstelinjebehandling af patienter med uhelbredelig ALK-positiv NSCLC. Fagudvalget forventer, at langt størstedelen af de danske patienter med ALK-translokation bliver behandlet med alectinib i førstelinje.

3 Kliniske spørgsmål

Medicinrådet bruger kliniske spørgsmål til vores vurderinger af lægemidlers værdi for patienterne. Til hvert spørgsmål knytter sig en definition af patientgruppen (population) af det lægemiddel, vi undersøger (interventionen), af den behandling vi sammenligner med (komparator(er)) og af effektmålene.

3.1 Klinisk spørgsmål 1

Hvilken værdi har brigatinib sammenlignet med alectinib i førstelinjebehandling af patienter med uhelbredelig ALK-positiv ikke-småcellet lungekræft?

Population

Patienter med uhelbredelig ALK-positiv NSCLC, som ikke tidligere har modtaget en ALK-TKI.

Intervention

Brigatinib; syvdages indkøringsperiode med 90 mg oralt én gang dagligt, derefter 180 mg én gang dagligt.

Komparator

Alectinib; 600 mg oralt to gange dagligt.

Effektmål

De valgte effektmål står i tabel 1.

3.2 Effektmål

Medicinrådet mener, at vurderingen af lægemidlets værdi bliver bedst understøttet af de effektmål, vi har nævnt i tabel 1. For hvert effektmål har Medicinrådet fastsat en mindste klinisk relevant forskel (MKRF). I det følgende afsnit argumenterer vi for valget af effektmål og de mindste klinisk relevante forskelle. Af hensyn til intern konsistens har fagudvalget valgt at benytte tilsvarende effektmål og MKRF, som blev benyttet for targeterede behandlinger i behandlingsvejledningen for førstelinjebehandling af uhelbredelig NSCLC.

Fagudvalget har valgt ikke at vurdere rater for overlevelse, PFS og CNS-progression, da det er uvist, på hvilket tidspunkt (12 måneder, 18 måneder eller flere år) en rate vil være mest informativ.

Tabel 1. Effektmål.

Effektmål	Vigtighed	Effektmålsgruppe	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel
OS (overall survival)	Kritisk	Dødelighed	Median, mdr.	3 måneder
Behandlingsophør grundet uønskede hændelser	Kritisk	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Forskel i andel patienter som ophører behandling	5 %-point
CNS-progression	Vigtig	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Median, mdr.	3 måneder
PFS (progressionsfri overlevelse)	Vigtig	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Median, mdr.	3 måneder
Uønskede hændelser	Vigtig	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter der oplever mindst en grad 3-4 uønsket hændelse	5 %-point
			Gennemgang af bivirkningsprofil	Kvalitativ vurdering

Livskvalitet	Vigtig	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Gennemsnitlig ændring over tid i EORTC-QLQ-C30	10 point
--------------	--------	---	--	----------

For alle effektmål ønsker vi data med længst mulig opfølgningstid, med mindre andet er angivet.

3.2.1 Kritiske effektmål

Overlevelse (OS)

Da der er tale om uhelbredelig sygdom, vurderes forbedret samlet overlevelse (OS) med mindst mulig toksicitet som afgørende. Derfor vurderer fagudvalget, at OS er et kritisk effektmål. Der findes mange relevante effektmål for overlevelse, og i denne sammenhæng har fagudvalget vurderet median OS som det mest relevante effektmål, da den sammen med den relative effektforskel (vurderet som en HR) afspejler overlevelsen for den samlede studiepopulation.

Patienter med targeterbare biomarkører overlever generelt længere end lungekræftpatienter uden. Den gennemsnitlige overlevelse for patienter med ALK-positiv NSCLC ligger på omkring 6-7 år [13].

Fagudvalget vurderer, at 3 måneder er den mindste klinisk relevante forskel. Dette svarer til den mindste klinisk relevante forskel defineret i tidligere vurderinger af targeteret behandling til uhelbredelig NSCLC.

Behandlingsophør grundet uønskede hændelser

Fagudvalget finder, at ophør med en potentielt effektiv behandling er kritisk for patienterne. For targeterede behandlinger vil der ikke være effekt efter ophør med behandlingen (som der evt. kan være for *check point inhibitor* immunterapi), og patienterne kan risikere hurtig udvikling af sygdommen, hvis behandlingen stoppes (*flare up*). Derfor sætter fagudvalget behandlingsophør grundet bivirkninger som et kritisk effektmål.

Fagudvalget vurderer, at hvis der er en forskel mellem brigatinib og alectinib på mere end 5 % af andelen af patienter, som stopper med behandlingen grundet uønskede hændelser, er der en klinisk relevant forskel mellem lægemidlerne. Dette svarer til den mindste klinisk relevante forskel defineret i tidligere vurderinger af targeteret behandling til uhelbredelig NSCLC.

3.2.2 Vigtige effektmål

CNS-progression

Patienter med ALK-positiv NSCLC har ofte spredning til hjernen, hvilket medfører betydelig morbiditet. Derfor anser fagudvalget udvikling af sygdom i centralnervesystemet (CNS)-progression som et vigtigt effektmål.

Effektmålet omfatter både CNS-progression hos patienter med hjernemetastaser på inklusionstidspunktet samt patienter, der får hjernemetastaser under behandlingen. Fagudvalget vurderer, at 3 måneder er den mindste klinisk relevante forskel, når CNS-progression opgøres som et *time-to-event* effektmål, hvilket foretrækkes. Dette svarer til den mindste klinisk relevante forskel defineret i tidligere vurderinger af targeteret behandling til uhelbredelig NSCLC.

Progressionsfri overlevelse (PFS)

Progressionsfri overlevelse (PFS) bliver anvendt til at vurdere, hvor lang tid der går, inden sygdommen udvikler sig. PFS er defineret som tiden fra randomisering til første dokumentation af progression i henhold til *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) v1.1* [14] eller dødsfald.

Patienter tåler generelt behandling med en TKI godt i sammenligning med andre typer behandling såsom kemoterapi. Fagudvalget vurderer derfor, at det har stor betydning for patienterne at forblive i behandling med en TKI længst muligt pga. den favorable bivirkningsprofil. I senere behandlingslinjer vil patienterne blive tilbudt platinbaseret kemoterapi, der betragtes som mere bivirkningstungt. Derfor vurderer fagudvalget, at PFS er et vigtigt effektmål, som i dette tilfælde ikke er et surrogat for overlevelse, men derimod afspejler patienternes symptombyrde og varighed af respons.

Fagudvalget vurderer, at 3 måneder er den mindste klinisk relevante forskel. Dette svarer til den mindste klinisk relevante forskel defineret i tidligere vurderinger af targeteret behandling til uhelbredelig NSCLC.

Uønskede hændelser

Forekomst af uønskede hændelser grad 3-4 er et udtryk for alvorlig toksicitet af lægemidlet [15]. På den baggrund vurderer fagudvalget, at uønskede hændelser er et vigtigt effektmål. Fagudvalget ønsker data på nedenstående måleenheder.

Uønskede hændelser grad 3-4

Fagudvalget finder, at forskellen i andelen af patienter, som i løbet af opfølgningstiden oplever én eller flere hændelser af grad 3 eller 4, er relevant for vurderingen. Hændelser af grad 3-4 er defineret i henhold til National Cancer Institute CTCAE version 4.03 [15].

Fagudvalget vurderer, at en forskel på 5 %-point i andelen af patienter, der får hændelser af grad 3-4, er klinisk relevant. Dette svarer til den mindste klinisk relevante forskel defineret i tidligere vurderinger af targeteret behandling til uhelbredelig NSCLC.

Kvalitativ gennemgang af uønskede hændelser

Fagudvalget ønsker at foretage en gennemgang af alle uønskede hændelser, der opstår ved behandling med brigatinib og alectinib med henblik på at vurdere hændelsernes type, håndterbarhed og reversibilitet. Der ønskes desuden en liste med alle uønskede hændelser, som fører til behandlingsophør, og deres frekvens i både komparator- og interventionsgruppen. Fagudvalget vil specielt fokusere på de hændelser, som adskiller sig mellem de to grupper.

Livskvalitet

Livskvalitet kan for NSCLC-patienter måles med flere forskellige instrumenter. I dette tilfælde vil vurdering af livskvalitet blive baseret på følgende: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30) [16,17].

EORTC QLQ-C30 består af 30 spørgsmål omhandlende funktionsniveau, symptomer samt selvevalueret globalt helbred og livskvalitet. Data fra hvert domæne konverteres til en scoringsskala fra 0-100 [16]. Fagudvalget vil i deres vurdering tage udgangspunkt i resultater for global livskvalitet. Den mindste klinisk relevante forskel baserer sig på en lille ændring, defineret som 5-10 point på den globale skala [18]. En moderat ændring er 10-20 point, og en stor ændring er > 20 point. Fagudvalget har defineret den mindste klinisk relevante forskel som ≥ 10 point, da dette vil overstige mindstegrænsen for en lille ændring. Dette svarer til den mindste klinisk relevante forskel defineret i tidligere vurderinger af targeteret behandling til uhelbredelig NSCLC.

I den foreløbige ansøgning har ansøger ønsket, at livskvalitet skulle opgøres på specifikke EORTC QLQ-C30 og QLQ-LC13 subdomæner, som blandt andet fokuserer på dyspnø. Af hensyn til intern konsistens med tidligere vurderinger har fagudvalget valgt at tage udgangspunkt i resultater for global livskvalitet ved kategorisering af effektmålet. Data på subdomæner kan bidrage til en kvalitativ gennemgang af livskvalitet, der evt. kan perspektivere effektmålet.

4 Litteratursøgning

Medicinrådet har på baggrund af den foreløbige ansøgning undersøgt, om der findes en eller flere fuldtekstartikler publiceret i videnskabelige, fagfællebedømte tidsskrifter, hvor brigatinib er sammenlignet direkte med alectinib.

Medicinrådet har ikke fundet fuldtekstartikler, der indeholder en direkte sammenligning mellem brigatinib og alectinib. Derfor skal ansøger søge efter artikler, der beskriver kliniske studier, til en indirekte sammenligning. Søgestrengen fremgår nedenfor. Derudover skal ansøger konsultere EMAs European public assessment reports (EPAR) for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator.

Søgestreng til PubMed:

#	Query PubMed	Hits	Kommentar
1	brigatinib[nm] OR brigatinib[tiab] OR Alunbrig*[tiab] OR AP26113[tiab]	170	Søgetermer for lægemidler
2	alectinib[nm] OR alectinib[tiab] OR Alecensa*[tiab] OR CH5424802[tiab] OR RO5424802[tiab]	503	
3	NSCLC[tiab]	42279	Søgetermer for ALK-positiv NSCLC
4	Carcinoma, Non-Small-Cell Lung[mh]	52312	
5	Adenocarcinoma of Lung[mh]	8227	
6	(nonsmall cell[tiab] or non-small cell[tiab] or squamous cell[tiab] or large cell[tiab]) AND lung[tiab] AND (cancer[tiab] or carcinoma[tiab] or carcinomas[tiab] OR adenocarcinoma*[tiab])	75742	
7	Anaplastic Lymphoma Kinase[mh]	3163	
8	(anaplastic lymphoma kinase[tiab] or ALK[tiab]) AND (mutat*[tiab] OR mutant*[tiab] OR translocat*[tiab] OR rearrange*[tiab] OR positiv*[tiab] OR fused[tiab])	6326	
9	"ALK+"[tiab] OR ALK-R[tiab]	8943	
10	(#1 OR #2) AND (#3 OR #4 OR #5 OR #6) AND (#7 OR #8 OR #9)	448	Kombination af lægemidler og indikation
11	case report[ti] OR review of the literature[tiab] OR retrospective[ti] OR observational[ti]	424792	Eksklusion af specifikke publikationstyper
12	Case Reports[pt] OR Comment[pt] OR Editorial[pt] OR Guideline[pt] OR Letter[pt] OR (Review[pt] NOT (Systematic Review[pt] OR Meta-Analysis[pt]))	6121165	
13	Animals[mh] NOT Humans[mh]	4698496	
14	#10 NOT (#11 OR #12 OR #13)	206	Endeligt resultat

Søgestreng til CENTRAL:

#	Query CENTRAL	Hits	Kommentar
1	(brigatinib or Alunbrig* or AP26113):ti,ab,kw	73	Søgetermer for lægemidler
2	(alectinib or Alecensa* or CH5424802 or RO5424802):ti,ab,kw	107	
3	NSCLC:ti,ab	8742	Søgetermer for ALK-positiv NSCLC
4	("Carcinoma, Non-Small-Cell Lung" or "non small cell lung cancer" or "Adenocarcinoma of Lung" or "large cell lung carcinoma" or "lung adenocarcinoma" or "squamous cell lung carcinoma"):kw	4415	

5	((("nonsmall cell" or "non small cell" or "squamous cell" or "large cell") NEAR/2 lung NEAR/2 (cancer or carcinoma* or adenocarcinoma*)):ti,ab	10909	
6	(lung NEAR/2 adenocarcinoma):ti,ab	324	
7	("anaplastic lymphoma kinase"):kw	92	
8	((("anaplastic lymphoma kinase" or ALK*) and (mutat* or mutant* or translocat* or rearrange* or positiv*)):ti,ab	1424	
9	ALK-R:ti,ab	0	
10	(#1 or #2) and (#3 or #4 or #5 or #6) and (#7 or #8 or #9)	113	Kombination af lægemidler og indikation
11	(clinicaltrials.gov or trialsearch):so	326336	Eksklusion af specifikke publikationstyper
12	review:pt or erratum:ti	19556	
13	#10 not (#11 or #12)	79	
14	embase:an not pubmed:an	337060	Eksklusion af resultater, der kommer fra PubMed
15	#13 and #14 in Trials	54	Endeligt resultat

Ansøger skal ekskludere artikler med andre populationer end de, der er specificeret i protokollen, og artikler der ikke rapporterer mindst ét af de kritiske eller vigtige effektmål.

Kriterier for litteratursøgning

Ansøger skal søge relevant litteratur i databaserne PubMed og CENTRAL (via Cochrane Library). Ansøger skal dokumentere søgningen for hver af de to databaser, f.eks. i form af et skærmbillede eller en downloadet søgestrategi. Eventuelle ændringer/tilføjelser til søgestrategien skal fremgå af dokumentationen.

Kriterier for udvælgelse af litteratur

Ansøger skal screene de artikler, der identificeres ved databasesøgningerne, for overensstemmelse med de i protokollen definerede kliniske spørgsmål samt kriterier for studie- og publikationstype(r). Det vil sige, at ansøger skal ekskludere artikler med andre populationer end de i protokollen specificerede. Dette gælder ligeledes for artikler, som ikke rapporterer mindst ét af de kritiske eller vigtige effektmål.

Den ansøgende virksomhed skal ved screening af artikler ekskludere først på titel- og abstractniveau, dernæst ved gennemlæsning af fuldtekstartikler. Artikler, der ekskluderes ved fuldtekstlæsning, skal fremgå af en eksklusionsliste, hvor eksklusionen begrundes kort. Den samlede udvælgelsesproces skal afrapporteres ved brug af et flowdiagram som beskrevet i PRISMA-Statement (<http://prisma-statement.org/PRISMAStatement/FlowDiagram.aspx>).

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

5 Databehandling og -analyse

Ansøger skal bruge Medicinrådets ansøgningskema til sin endelige ansøgning. Vær opmærksom på følgende:

Studier og resultater

- Beskriv de inkluderede studier og baselinekarakteristikken af studiepopulationerne.
- Angiv hvilke studier/referencer der er benyttet til at besvare hvilke kliniske spørgsmål.
- Brug som udgangspunkt ansøgningsskemaet til ekstraktion af al relevant data.
- Krydstjek de ekstraherede data med de resultater, der fremgår af de relevante EPARs.
- Angiv årsager, hvis der er uoverensstemmelser mellem resultaterne fra artikler og EPARs.
- Angiv årsager, hvis der er uoverensstemmelser i forhold til PICO mellem protokollen og studierne.
- Vurdér, hvordan uoverensstemmelserne påvirker estimerne.

Statistiske analyser

- Begrund valget af syntesemåde (metaanalyse eller narrativ beskrivelse), og lad specifikke analysevalg fremgå tydeligt.
- Udfør en komparativ analyse for hvert enkelt effektmål på baggrund af de ekstraherede data.
- Hvis data for et effektmål ikke er baseret på alle deltagere i et studie, skal ansøger ikke gøre forsøg på at erstatte manglende data med en meningsfuld værdi.
- Angiv for hvert effektmål og studie, hvilken analysepopulation (f.eks. intention to treat (ITT), per-protocol) der er anvendt.
- Angiv en sensitivitetsanalyse baseret på ITT-populationen, hvis den komparative analyse ikke er baseret herpå.
- Angiv for hvert effektmål og studie, hvilken statistisk analysemetode der er anvendt.
- Basér de statistiske analyser for dikotome effektmål på den relative forskel.
- Beregn den absolutte forskel med udgangspunkt i den estimerede relative forskel for et antaget niveau på hændelsesraten i komparatorgruppen (jævnfør Appendiks 5 i Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser).
- Foretag eventuelt en indirekte analyse, hvis der ikke foreligger direkte sammenlignende studier, og hvis intervention og komparator er sammenlignet med samme alternative komparator i separate studier. Anvend eventuelt Buchers metode for indirekte justeret sammenligning.

Metaanalyser

- Foretag en metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt, hvis der er mere end ét sammenlignende studie.
- Basér metaanalyser vedr. effektmål, hvor forskellige måleinstrumenter er brugt på tværs af de inkluderede studier, på standardized mean difference (SMD). Omregn den estimerede SMD til den foretrukne skala for effektmålet (jævnfør Appendiks 7 i Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser).
- Udfør alene netværksmetaanalyse i de undtagelsesvise situationer, hvor Medicinrådet specifikt beder om det i protokollen. Redegør i disse tilfælde for, i hvilken grad antagelserne om transitivitet og konsistens er opfyldt (gerne ved hjælp af passende statistiske metoder).
- Begrund for alle statistiske analyser valget mellem 'fixed effects'- og 'random effects'-modeller.
- Beskriv den anvendte metode detaljeret.

Narrative analyser

- Begrund valget af syntese metode (metaanalyse eller narrativ beskrivelse), og lad specifikke analysevalg fremgå tydeligt.
- Syntetiser data narrativt, hvis det ikke er en mulighed at udarbejde komparative analyser baseret på statistiske metoder.
- Beskriv studie- og patientkarakteristika samt resultater fra de inkluderede studier narrativt og i tabelform med angivelse af resultater pr. effektmål for både intervention og komparator(er).
- Beskriv forskelle mellem studier og vurder, hvorvidt resultaterne er sammenlignelige. .

Vær opmærksom på, at Medicinrådets sekretariat forbeholder sig retten til at foretage sensitivitets- og subgruppeanalyser på baggrund af studierne validitet og relevans, uanset valg af analysemetode.

6 Evidensens kvalitet

Medicinrådet anvender GRADE (Grading of Recommendations, Assessments, Development and Evaluation) til at foretage en systematisk og transparent vurdering af kvaliteten af evidensen. Evidensens kvalitet fortæller, i hvor høj grad vi kan have tiltro til den evidens, vi baserer vurderingen af lægemidlets værdi på.

7 Andre overvejelser

Fagudvalget ønsker informationer, der kan belyse en vurdering af, hvorvidt og hvordan indførelsen af den ansøgte intervention i dansk klinisk praksis vil påvirke behandlinger i efterfølgende behandlingslinjer, hvad angår type, varighed og forventet effekt.

Tilsvarende ønsker Medicinrådets sekretariat, at den sundhedsøkonomiske ansøgning skal afspejle eventuelle forskelle i efterfølgende behandlinger.

8 Relation til behandlingsvejledning

I vurderingsrapporten vil fagudvalget tage stilling til brigatinibs foreløbige placering i forhold til de andre lægemidler, der er beskrevet i Medicinrådets behandlingsvejledning for første linjebehandling af uhelbredelig NSCLC.

9 Referencer

1. Kræftens Bekæmpelse. De hyppigste kræftformer [internet]. 2018. Tilgængelig fra: <https://www.cancer.dk/hjaelp-viden/fakta-om-kræft/kræft-i-tal/de-hyppigste-kræftformer/>
2. NORDCAN - Association of the Nordic Cancer Registries. Kræftstatistik: Nøgletal og figurer. Danmark - Lunge (inkl. luftrør) [internet]. 2017. s. 2. Tilgængelig fra: <http://www-dep.iarc.fr/NORDCAN/DK/StatsFact.asp?cancer=180&country=208>
3. Register DLCG& DLC. 2018 Årsrapport [internet]. 2019. Tilgængelig fra: https://www.lungecancer.dk/wp-content/uploads/2019/11/Årsrapport-2018_netudgave_rev.pdf
4. 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.
5. Mirsadraee S, Oswal D, Alizadeh Y, Caulo A, van Beek EJ. The 7th lung cancer TNM classification and staging system: Review of the changes and implications. *World J Radiol.* 2012;4(4):128–34.
6. Lim W, Ridge CA, Nicholson AG, Mirsadraee S. The 8th lung cancer TNM classification and clinical staging system: review of the changes and clinical implications. *Quant Imaging Med Surg.* 2018;8(7):709–18.
7. Medicinrådet. Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til førstelinjebehandling af uhelbredelig ikke- småcellet lungekræft. 2020;0–14. Tilgængelig fra: https://medicinraadet.dk/media/gh2bqvmw/medicinrådets-behandlingsvejledning-vedr-førstelinjebehandling-af-nsclc-vers-1-2_adlegacy.pdf
8. Camidge DR, Dziadziuszko R, Peters S, Mok T, Noe J, Nowicka M, et al. Updated Efficacy and Safety Data and Impact of the EML4-ALK Fusion Variant on the Efficacy of Alectinib in Untreated ALK-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer in the Global Phase III ALEX Study. *J Thorac Oncol.* 2019;14(7):1233–43.
9. 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.* 2015;10(9):1268–78.
10. Remon J, Besse B. Brain Metastases in Oncogene-Addicted Non-Small Cell Lung Cancer Patients: Incidence and Treatment. *Front Oncol.* 2018;8.
11. 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.* 2014;6(3):101–14.
12. Rotow J, Bivona T. Understanding and targeting resistance mechanisms in NSCLC. *Nat Rev Cancer.* 2017;17.
13. Pacheco JM, Gao D, Smith D, Purcell T, Hancock M, Bunn P, et al. Natural History and Factors Associated with Overall Survival in Stage IV ALK-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2019;14(4):691–700.
14. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* [internet]. 2009;45(2):228–47. Tilgængelig fra: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2008.10.026>
15. Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTCAE). National Cancer Institute Cancer Therapy Evaluation Program; 2010 jun.
16. 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.* 1993;85(5):365–76.

17. Polanski J, Jankowska-Polanska B, Rosinczuk J, Chabowski M, Szymanska-Chabowska A. Quality of life of patients with lung cancer. *Onco Targets Ther.* 2016;9:1023–8.
18. 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.* 1998;16(1):139–44.

10 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende lungekræft

Formand	Indstillet af
Halla Skuladottir Overlæge, dr.med.	Lægevidenskabelige Selskaber
Medlemmer	Udpeget af
<i>Kan ikke opfylde Medicinrådets habilitetskrav</i>	Region Nordjylland
<i>Udpegning i gang</i>	Region Midtjylland
Stefan Starup Jeppesen Overlæge, ph.d.	Region Syddanmark
Jeanette Haar Ehlers Overlæge	Region Sjælland
Lotte Engell-Nørregård Overlæge, ph.d.	Region Hovedstaden
Nille Behrendt Overlæge	Dansk Patologiselskab
Peder Fabricius Ledende overlæge	Dansk Selskab for Lungemedicin
Nina Hannover Bjarnason Overlæge, dr.med.	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Annie Lorenzen Klinisk farmaceut	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Morten Hiul Suppli Afdelingslæge, ph.d.	Dansk Selskab for Klinisk Onkologi
<i>Ønsker ikke at udpege yderligere medlemmer</i>	Dansk Onkologisk Lungecancer Gruppe
<i>Ønsker ikke at udpege yderligere medlemmer</i>	Dansk Lunge Cancer Gruppe
Finn Klausen Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter
Lisbeth Søbæk Hansen Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. th. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 medicinraadet@medicinraadet.dk
--

11 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	16. juli 2020	Godkendt af Medicinrådet.