

Medicinrådets protokol
for vurdering af klinisk
merværdi for
pembrolizumab i
kombination med
kemoterapi til
behandling af
planocellulær ikke-
småcellet lungekræft

Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd, som udarbejder anbefalinger og vejledninger om lægemidler til de fem regioner.

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og nye indikationer kan anbefales som standardbehandling og udarbejder fælles regionale behandlingsvejledninger.

Nye lægemidler vurderes i forhold til effekt, eksisterende behandling og pris. Det skal give lavere priser og lægemidler, der er til størst mulig gavn for patienterne.

De fælles regionale behandlingsvejledninger er vurderinger af, hvilke lægemidler der er mest hensigtsmæssige til behandling af patienter inden for et terapiområde og dermed grundlag for ensartet høj kvalitet for patienterne på tværs af sygehuse og regioner.

Om protokollen

Protokollen er grundlaget for Medicinrådets vurdering af et nyt lægemiddels kliniske værdi. Den indeholder et eller flere kliniske spørgsmål, som ansøger skal besvare i den endelige ansøgning, og som Medicinrådet skal basere sin vurdering på.

Se Medicinrådets [metodehåndbog](#) for yderligere information.

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	26.02.2019
Ikrafttrædelsesdato	27.02.2019
Dokumentnummer	42467
Versionsnummer	1.0

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.

© Medicinrådet, 2019. Publikationen kan frit refereres med tydelig kildeangivelse.

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

www.medicinraadet.dk

Sprog: dansk

Format: pdf

Udgivet af Medicinrådet, 27.02.2019

Indhold

1	Lægemiddelinformationer	3
2	Forkortelser	4
3	Formål	5
4	Baggrund	5
4.1	Nuværende behandling	6
4.2	Pembrolizumab i kombination med kemoterapi	6
5	Kliniske spørgsmål	7
5.1	Klinisk spørgsmål 1	7
5.2	Klinisk spørgsmål 2	7
5.3	Klinisk spørgsmål 3	7
5.4	Valg af effektmål	8
6	Litteratursøgning	10
7	Databehandling og analyse	11
8	Andre overvejelser	12
9	Referencer	13
10	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	14
11	Versionslog	15

1 Lægemiddelinformationer

Lægemidlets oplysninger	
Handelsnavn	Keytruda
Generisk navn	Pembrolizumab (i kombination med paclitaxel el. nab-paclitaxel og carboplatin).
Firma	MSD
ATC-kode	Pembrolizumab: L01XC18 Paclitaxel: L01CD01 Carboplatin: L01XA02
Virkningsmekanisme	Monoklonalt humaniseret antistof mod Programmed Death-1 (PD-1) i kombination med paclitaxel og carboplatin.
Administration/dosis	Intravenøs infusion af pembrolizumab, 200 mg, i kombination carboplatin <i>area under curve</i> (AUC) 6 hver 3. uge og paclitaxel (200 mg/m ² hver 3. uge) eller nab-paclitaxel (100 mg/m ² ugentligt).
Forventet EMA-indikation	<i>Keytruda in combination with carboplatin and either paclitaxel or nab-paclitaxel is indicated for the first-line treatment of metastatic squamous NSCLC in adults.</i>

2 Forkortelser

ARR:	Absolut risikoreduktion
AUC:	<i>Area under curve</i>
CI:	Konfidensinterval
DOLG:	Dansk Onkologisk Lungecancer Gruppe
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</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 System</i>)
HR:	<i>Hazard Ratio</i>
ITT:	<i>Intention to treat</i>
NSCLC:	Ikke-småcellet lungekræft (<i>non small-cell lung cancer</i>)
OR:	<i>Odds Ratio</i>
ORR:	Objektiv responsrate (<i>Objective response rate</i>)
OS:	Overlevelse (<i>overall survival</i>)
PD-1:	<i>Programmed Death-1</i>
PD-L1:	<i>Programmed Death-Ligand 1</i>
PFS:	Progressionsfri overlevelse (<i>progression-free survival</i>)
PICO:	<i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>
RR:	Relativ risiko
SAE:	Alvorlig uønsket hændelse (<i>Serious Adverse Event</i>)
SMD:	<i>Standardized Mean Difference</i>

3 Formål

Protokollen har til formål at definere de kliniske spørgsmål, der ønskes belyst i vurderingen af pembrolizumab i kombination med platinholdigt kemoterapi (herfra benævnt som kemoterapi) som mulig standardbehandling i første linje af patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk planocellulær ikke-småcellet lungekræft (NSCLC). 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 pembrolizumab i kombination med kemoterapi modtaget den 28. oktober 2018.

Protokollen danner grundlaget for den endelige ansøgning for vurderingen af den kliniske merværdi af pembrolizumab i kombination med kemoterapi sammenlignet med dansk standardbehandling. Alle effektmål, der er opgivet i denne protokol, skal besvares med en sammenlignende analyse mellem pembrolizumab i kombination med kemoterapi og de valgte komparatorer af både absolutte og relative værdier for de udspecificerede populationer i de angivne måleenheder (se tabel 2). Litteratursøgning og databehandling udføres som beskrevet i protokollen.

4 Baggrund

Planocellulær lungekræft

I 2017 blev 4.856 danskere diagnosticeret med lungekræft [1], og dermed er lungekræft en af de hyppigst forekommende kræftsygdomme i Danmark [2]. Af de diagnosticerede har ca. 85 % NSCLC [3]. I slutningen af 2015 levede knap 10.450 personer med lungekræft, mens cirka 3.700 personer årligt dør af lungekræft [2]. Lungekræft har således en høj dødelighed med den senest opgjorte etårs overlevelse i Danmark på 50,8 % for samtlige nydiagnosticerede patienter [1].

Lungekræft inddeles i fire stadier (I-IV) afhængigt af udbredelsesgrad [4]. Stadie III betyder, at tumor enten har en vis størrelse, indvækst i nærliggende struktur eller spredning til regionale lymfeknuder. Metastatisk lungekræft betegnes som stadie IV, der som udgangspunkt betragtes som uhelbredelig. Nogle patienter med NSCLC i stadie III betragtes også som havende uhelbredelig lungekræft og behandles som patienter i stadie IV.

I år 2016 var der registreret over 2.000 danske patienter med uhelbredelig lungekræft [5]. I år 2015 var etårs overlevelseshraten for patienter med lungekræft stadie IIIB 48,3 % og for stadie IV 25,6 %. I år 2011 var den observerede 5-årsoverlevelse 7,5 % ved stadie IIIB og 2,1 % ved stadie IV [5]. Det estimeres, at ca. 25 % af patienter med stadie IV-sygdom har tumor af planocellulær histologi og ca. 75 % af ikke-planocellulær histologi.

Den store mængde af mutationer der ses i lungekræftceller, gør dem til mål for angreb fra immunsystemets T-lymfocytter. Imidlertid har kræftcellerne mange måder at afværge disse angreb på, blandt andet ved hjælp af et overfladeprotein, der er benævnt Programmed Death-Ligand 1 (PD-L1). Det interagerer med Programmed Death-1 (PD-1), som findes på overfladen af T-lymfocytterne. Interaktionen gør, at T-lymfocytten inaktiveres. PD-L1 findes i en mængde, der varierer fra tumor til tumor (fra patient til patient). Der er udviklet stoffer, der kan hæmme interaktionen mellem PD-L1 og PD-1. Denne behandling kaldes i daglig tale immunterapi. Forekomsten af PD-L1 på overfladen af kræftcellerne (PD-L1-ekspressionen) hos patienter med lungekræft er korreleret til effekten af disse stoffer, hvorfor PD-L1 bruges som prædiktiv markør for behandlingen. PD-L1-ekspressionen angives som andelen af tumorceller med PD-L1-ekspression på overfladen [6].

4.1 Nuværende behandling

Målet med behandling af patienter med uhelbredelig lungekræft er levetidsforlængelse og symptomlindring. Systemisk behandling anvendes i form af kemoterapi, immunterapi eller targeteret behandling [5,6].

Den nuværende behandlingsalgoritme for patienter med planocellulære karcinomer er baseret på behandling med lægemidler med forskellige virkningsmekanismer i første og anden linje. For patienter med PD-L1-ekspression $\geq 50\%$ benyttes pembrolizumab som monoterapi i første linje og platinbaseret kemoterapi i anden linje. For patienter med PD-L1-ekspression mellem 50 og 1 % benyttes platinbaseret kemoterapi i første linje og immunterapi i anden linje (nivolumab, pembrolizumab eller atezolizumab) hvis PD-L1-ekspressionen er lavere end 1 % kan nivolumab og atezolizumab anvendes i anden linje [6], se tabel 1.

Tabel 1. Dansk standardbehandling for planocellulær ikke-småcellet lungekræft

	PD-L1 ekspression $\geq 50\%$	PD-L1 ekspression $\geq 1\%$ og $< 50\%$	PD-L1 ekspression $< 1\%$
Første linje	Pembrolizumab monoterapi	Platinbaseret kemoterapi	Platinbaseret kemoterapi
Anden linje	Platinbaseret kemoterapi	Immunterapi (nivolumab, pembrolizumab eller atezolizumab)	Immunterapi (nivolumab eller atezolizumab)

4.2 Pembrolizumab i kombination med kemoterapi

Pembrolizumab er et monoklonalt, humaniseret antistof rettet mod PD-1-receptoren. Ved at blokere interaktionen mellem PD-L1 og PD-1, forhindrer lægemidlet kræftcellers hæmning af immunforsvarets angreb.

Kemoterapi er en samlet betegnelse for en bred vifte af lægemidler, som på forskellig vis hæmmer cellecyklus. Platinbaseret kemoterapi for patienter med planocellulære karcinomer er i Dansk Onkologisk Lunge Cancer Gruppe (DOLG)s referenceprogram beskrevet som carboplatin sammen med vinorelbine, gemcitabin eller paclitaxel [6].

Kombinationen af pembrolizumab og kemoterapi gør op med den nuværende behandlingsalgoritme. I stedet for først at behandle med én modalitet (immunterapi eller kemoterapi) og skifte til en anden ved sygdomsprogression, behandles patienterne med begge på én gang. Kombinationsbehandlingen giver mulighed for en eventuel synergistisk (gensidigt forstærkende) effekt mellem de to modaliteter, men kan potentielt medføre flere og alvorligere bivirkninger. Desuden er behandlingsmulighederne ved progression reducerede, hvis man ikke ønsker at anvende flere lægemidler med samme virkningsmekanisme efter hinanden. Sådanne principielle vurderinger er svære at indpasse i den konkrete vurdering af et nyt lægemiddel, men er uomgængelige i dette tilfælde.

Den konkrete intervention beskrevet i ansøgers foreløbige ansøgning er fire serier med pembrolizumab 200 mg i kombination med carboplatin *area under curve* (AUC) 6 hver 3. uge og paclitaxel (200 mg/m² hver 3. uge) eller nab-paclitaxel (100 mg/m² ugentligt). For begge arme var det muligt at fortsætte i vedligeholdelses-behandling med henholdsvis pembrolizumab 200 mg eller placebo hver tredje uge indtil progression i sygdommen eller uacceptable bivirkninger i yderligere 31 serier. Ved progression på placebo var det muligt at skifte til pembrolizumab monoterapi 200 mg hver tredje uge i op til 35 doser.

Fagudvalget er opmærksomme på, at dansk standardbehandling med carboplatin er AUC 5, hvormed toksiciteten af carboplatin i det kliniske studie (dosis: AUC 6) kan være større end man normalt vil se i dansk klinisk praksis. Endvidere anvender man i dansk praksis vinorelbine i stedet for paclitaxel. Fagudvalget finder det dokumenteret, at disse regimer er klinisk ligeværdige [7,8]. Alt i alt mener fagudvalget, at

kemoterapiregimet beskrevet i den foreløbige ansøgning svarer til dansk standardbehandling i forhold til effekt, men ikke nødvendigvis bivirkninger.

5 Kliniske spørgsmål

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

5.1 Klinisk spørgsmål 1

Hvad er den kliniske merværdi af pembrolizumab i kombination med kemoterapi til patienter med uhelbredelig planocellulær NSCLC og PD-L1 ≥ 50 % sammenlignet med pembrolizumab monoterapi?

Population

Voksne patienter med uhelbredelig planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression ≥ 50 %.

Intervention

Pembrolizumab i kombination med kemoterapi, som beskrevet i afsnit 4.2.

Komparator

Pembrolizumab monoterapi.

Effektmål

Se tabel 2.

5.2 Klinisk spørgsmål 2

Hvad er den kliniske merværdi af pembrolizumab i kombination med kemoterapi til patienter med uhelbredelig planocellulær NSCLC og PD-L1 ≥ 1 % og < 50 % sammenlignet med platinbaseret kemoterapi?

Population

Voksne patienter med uhelbredelig planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression ≥ 1 % og < 50 %.

Intervention

Pembrolizumab i kombination med kemoterapi, som beskrevet i afsnit 4.2.

Komparator

Carboplatinbaseret kemoterapi

Effektmål

Se tabel 2.

5.3 Klinisk spørgsmål 3

Hvad er den kliniske merværdi af pembrolizumab i kombination med kemoterapi til patienter med uhelbredelig planocellulær NSCLC og PD-L1 < 1 % sammenlignet med platinbaseret kemoterapi?

Population

Voksne patienter med uhelbredelig planocellulær NSCLC og PD-L1-ekspression < 1 %.

Intervention

Pembrolizumab i kombination med kemoterapi, som beskrevet i afsnit 4.2.

Komparator

Carboplatinbaseret kemoterapi.

Effektmål

Se tabel 2.

5.4 Valg af effektmål

Tabel 2 summerer de valgte effektmål, deres vigtighed, mindste klinisk relevante forskel og kategori.

For alle effektmål ønskes både absolutte og relative værdier, jf. ansøgningskemaet. For de relative værdier vurderes den kliniske relevans (merværdi), jf. 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 2. Oversigt over valgte effektmål. For hvert effektmål er angivet deres vigtighed, 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 <i>eller</i> Andel patienter	3 måneder <i>eller</i> 5 % absolut risikoreduktion (ARR) efter 12 og 18 måneder
Behandlingsophør grundet bivirkninger	Kritisk	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter	5 % ARR
Progressionsfri overlevelse (PFS)	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Median forskel <i>eller</i> Andel patienter	3 måneder <i>eller</i> 5 % ARR efter 12 og 18 måneder
Alvorlige uønskede hændelser (grad 3-4)	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter <i>og</i> Kvalitativ sammenligning af bivirkningsprofiler	5 % ARR <i>og</i> Narrativ vurdering
Livskvalitet EORTC-QLQ-C30	Vigtig	Helbredsrelateret livskvalitet	Gennemsnitlig ændring over tid i EORTC-QLQ-C30	≥ 10 point
Objektiv responsrate (ORR)	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter	5 % ARR

* For alle effektmål ønskes data med længst mulig opfølgningstid.

Den samlede kliniske merværdi af pembrolizumab i kombination med kemoterapi ønskes baseret på en så lang tidshorisont som muligt.

Kritiske effektmål

Overlevelse

Forbedret samlet overlevelse (OS) med mindst mulig toksicitet er det optimale mål for behandling af NSCLC. OS er derfor et kritisk effektmål. Fagudvalget vurderer, at et lægemiddel, der medfører en median forlængelse af levetiden med mindst 3 måneder, har en positiv klinisk merværdi. Dette er fordi, at

restlevetiden hos denne patientgruppe er forholdsvis kort. Hvis data for median overlevelse ikke er modne, kan ansøger i stedet indsende data for absolut risiko reduktion (ARR) efter 12 og 18 måneder. I begge tilfælde vurderes den mindste klinisk relevante forskel som værende 5 % ARR. Når overlevelse således opgøres som andel af patienter i live efter et år og halvandet år, anser fagudvalget en forskel på 5 % 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 vurderer, at lægemidlet har en negativ klinisk merværdi, hvis det medfører behandlingsophør på grund af bivirkninger hos mere end 5 % sammenlignet med komparator.

Vigtige effektmål

Progressionsfri overlevelse

Progressionsfri overlevelse (PFS) anvendes til vurdering af sygdomsprogression og er et relevant og ofte benyttet effektmål i onkologiske studier. Fagudvalget vurderer, at et lægemiddel, der medfører en median forlængelse af PFS med mindst 3 måneder, har en positiv klinisk merværdi. Hvis data for median PFS ikke er modne, kan ansøger i stedet indsende data for absolut risiko reduktion (ARR) efter 12 og 18 måneder. I begge tilfælde vurderes den mindste klinisk relevante forskel som værende 5 % ARR. Hvis effektmålet således opgøres som andel af patienter med PFS efter et år og halvandet år, anser fagudvalget en forskel på 5 % som klinisk relevant.

Alvorlige uønskede hændelser (grad 3-4)

Forekomst af alvorlige bivirkninger grad 3-4 er et udtryk for alvorlig og eventuel dødelig toksicitet af lægemidlet [9]. Fagudvalget anser grad 3-4 bivirkninger som et vigtigt effektmål og vurderer, at lægemidlet har en negativ klinisk merværdi, hvis det medfører alvorlige bivirkninger hos mere end 5 % af patienterne i forhold til placebo.

Fagudvalget ønsker derudover en liste med relevante/alle bivirkninger og deres frekvens i både komparator- og interventionsgruppen. Der skal specielt fokuseres på de bivirkninger, som adskiller sig mellem de to grupper. Her ønsker fagudvalget også data på bivirkninger grad 5, der afspejler dødelig toksicitet.

Livskvalitet

Livskvalitet kan for NSCLC patienter måles med flere forskellige instrumenter. De to mest velegnede instrumenter er her nævnt i prioriteret rækkefølge: 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) [10–13]. Hvis der er data på livskvalitet baseret på flere af disse instrumenter, vil vurderingen blive baseret på det højst prioriterede instrument.

EORTC QLQ-C30 består af fem funktionsskalaer, tre symptomskalaer og en ”global” livskvalitetsskala. Der anvendes en scoringsskala 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 [11]. 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 [14]. Fagudvalget har defineret den mindste klinisk relevante forskel som 10 point, da dette vil overstige grænsen for en lille ændring.

Objektiv responsrate (ORR)

Objektiv responsrate (ORR) (defineret som partielt eller komplet respons) anvendes til belysning af behandlingsrespons. Fagudvalget vurderer, at tumorreduktion medfører en periode med forbedring eller

ingen forværring af symptomer. Fagudvalget vurderer derfor, at responsraten er et vigtigt effektmål. Fagudvalget finder, at den mindste klinisk relevante forskel er en ARR på 5 % på en etårig tidshorizont.

Mindre vigtige effektmål

Der indgik ingen mindre vigtige effektmål i fagudvalgets drøftelser.

6 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 komparator(er).

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
[pembrolizumab, Keytruda]	<i>Blokkene 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>

Ifølge ansøgers foreløbige ansøgning er der udført en direkte sammenligning mellem pembrolizumab i kombination med kemoterapi og kemoterapi alene. Da de anvendte regimer af kemoterapi er ens og vurderes at være ligestillede med dansk standardbehandling, ønskes ikke en systematisk søgning på kemoterapi.

Ansøger forventes at sortere studier af pembrolizumab efter, om det anvendes som monoterapi eller i kombination med kemoterapi. Førstnævnte studier beskriver komparatorarmen i klinisk spørgsmål 1, mens sidstnævnte beskriver interventionen i alle kliniske spørgsmål

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 som udgangspunkt på data fra peer-reviewed publicerede fuldtekstartikler og data fra EMAs EPAR – public assessment report. Data skal derudover stemme overens med protokollens beskrivelser.

7 Databehandling og 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 syntesemethode (metaanalyse eller narrativ beskrivelse) begrundes, og specifikke analysevalg truffet i forhold til metoden skal fremgå tydeligt.

8 Andre overvejelser

Fagudvalget ønsker separate opgørelser for de patienter, der krydsede over fra kontrolarmen (carboplatinbaseret kemoterapi) til immunterapi i anden linje. Fagudvalget finder det væsentligt at sammenligne kombinationsbehandlingen (pembrolizumab og kemoterapi), med behandling med kemoterapi i første linje og immunterapi i anden linje.

Medicinrådet har besluttet at udarbejde en fælles regional behandlingsvejledning for terapiområdet NSCLC. Her vil man bl.a. tage stilling til, hvilken plads pembrolizumab i kombination med kemoterapi har i forhold til andre lægemidler til behandling af sygdommen.

I arbejdet med revision af terapiområdet vil fagudvalget tage højde for de konklusioner, som en tværregional arbejdsgruppe vedrørende identifikation af patienter til immunterapi ved hjælp af biomarkør er nået frem til.

9 Referencer

1. American Joint Committee On Cancer. Lung Cancer Staging [internet]. 7th Edition. 2009. s. 1–2. Tilgængelig fra: <http://cancerstaging.org/references-tools/quickreferences/documents/lungmedium.pdf>
2. Dansk Lunge Cancer Gruppe. Dansk Lunge Cancer Register årsrapport [internet]. 2017. s. 1–150. Tilgængelig fra: https://www.sundhed.dk/content/cms/83/4683_dlcr_årsrapport_2017-netudgave.pdf
3. NORDCAN - Association of the Nordic Cancer Registries. Kræftstatistik: Nøgletal og figurer. Danmark - Lunge (inkl. luftrør) [internet]. 2017. s. 1–2. Tilgængelig fra: http://www-dep.iarc.fr/nordcan/DK/PDF/FS_180-208.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. Dansk Lunge Cancer Gruppe & Dansk Lunge Cancer Register. Dansk Lunge Cancer Register årsrapport [internet]. Copenhagen; 2016. s. 1–164. Tilgængelig fra: <http://lungecancer.dk/documents/B5F266A7-A049-4947-802C-D384A668720C.pdf>
6. Dansk Onkologisk Lungecancer Gruppe (DOLG). Referenceprogram 2017. Kapitel 4 - NSCLC stadie IV. 2018.
7. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J, Zhu J, Johnson DH ECOG. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2002;346(2):92–8.
8. Helbekkmo N, Sundstrøm SH, Aasebø U, Fr Brunsvig P, von Plessen C, Hjelde HH, et al. Vinorelbine/carboplatin vs gemcitabine/carboplatin in advanced NSCLC shows similar efficacy, but different impact of toxicity. *Br J Cancer*. 2007;97(3):283–9.
9. (U.S. Department of Health and Human Services). Common Terminology Criteria for Advers Events v4.0 (CTCAE) [internet]. National Cancer Institute Cancer Therapy Evaluation Program; 2010. s. 1–194. Tilgængelig fra: https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf
10. European Organisation for Research and Treatment of Cancer. EORTC QLQ-LC13 scoring manual [internet]. s. 1–2. Tilgængelig fra: http://www.eortc.be/qol/files/scoringinstructions/lc13_summary.pdf
11. 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.
12. 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.
13. Bergman B, Aaronson NK, Ahmedzai S, Kaasa S, Sullivan M. The EORTC QLQ-LC13: a modular supplement to the EORTC core quality of life questionnaire (QLQ-C30) for use in lung cancer clinical trials. *Eur J Cancer*. 1994;30(5):635–42.
14. 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
Christa Haugaard Nyhus Overlæge	Lægevidenskabelige Selskaber
Medlemmer	Udpeget af
Udpegning i gang	Region Nordjylland
Halla Skuladottir Overlæge, dr.med.	Region Midtjylland
Stefan Starup Jeppesen Afdelingslæge	Region Syddanmark
Jeanette Haar Ehlers Overlæge	Region Sjælland
Lotte Engell-Nørregaard Afdelingslæge, ph.d.	Region Hovedstaden
Henrik Hager Overlæge	Inviteret af formanden
Nille Behrendt Overlæge	Dansk Patologiselskab
Peder Fabricius Overlæge	Dansk Selskab for Lungemedicin
Nina Hannover Bjarnason Overlæge, dr.med.	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Annie Lorenzen Farmaceut	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Finn Klausen Patient	Danske Patienter
Lisbeth Søbæk Hansen patientrepræsentant	Danske Patienter

Medicinrådets sekretariat

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

11 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	26.02.2019	Godkendt af Medicinrådet.