

Medicinrådets protokol for en fælles regional behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til førstelinjebehandling af uhelbredelig 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 mulig 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 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.

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	11.02.2019
Ikrafttrædelsesdato	11.02.2019
Dokumentnummer	42119
Versionsnummer	2.1

© 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, 11.02.2019

Indhold

1	Forkortelser.....	3
2	Formål.....	4
3	Baggrund	4
3.1	Lungekræft	4
3.2	Behandling af NSCLC.....	6
3.3	Lægemidlerne	6
4	Kliniske spørgsmål	9
4.1	Klinisk spørgsmål 1	10
4.2	Klinisk spørgsmål 2	11
4.3	Klinisk spørgsmål 3	11
4.4	Klinisk spørgsmål 4	12
4.5	Klinisk spørgsmål 5	12
4.6	Klinisk spørgsmål 6	13
4.7	Klinisk spørgsmål 7	13
4.8	Klinisk spørgsmål 8	14
4.9	Klinisk spørgsmål 9	14
4.10	Valg af effektmål	14
5	Øvrige forhold	17
6	Strategi for litteratursøgning og udvælgelse af litteratur	17
6.1	Søgning efter kliniske retningslinjer.....	17
6.2	Søgning efter systematiske oversigtsartikler og primærstudier	18
6.3	Udvælgelse af litteratur	18
7	Kvalitetsvurdering	19
8	Databehandling og analyse	19
9	Referencer.....	20
10	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	21
11	Versionslog.....	22

1 Forkortelser

AE:	Uønsket hændelse (<i>adverse event</i>)
ALK:	Anaplastisk lymfom kinase (<i>anaplastic lymphoma kinase</i>)
ARR:	Absolut risikoreduktion
CNS:	Centralnervesystem
ECOG:	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EGFR:	<i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
GRADE:	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
ITT:	<i>Intention to treat</i>
NSCLC:	Ikke-småcellet lungekræft (<i>Non Small Cell Lung Cancer</i>)
OS:	Overlevelse (<i>overall survival</i>)
PD-L1:	<i>Programmed Cell Death Ligand 1</i>
PFS:	Progressionsfri overlevelse (<i>progression free survival</i>)
RADS:	Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin
RR:	Relativ risiko
SAE:	Alvorlig uønsket hændelse (<i>serious adverse event</i>)
TKI:	Tyrosinkinasehæmmer (<i>tyrosine kinase inhibitor</i>)

2 Formål

Medicinrådet ønsker i denne systematiske litteraturgennemgang for førstelinjebehandling af uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft (NSCLC) at gennemgå evidensen for de væsentligste kliniske effekter og sikkerhed systematisk. Den systematiske litteraturgennemgang vil blive suppleret med kliniske vurderinger fra fagudvalget vedrørende lungekræft. Herunder at redegøre for om der er klinisk betydende forskelle på lægemidlerne, eller om to eller flere af disse kan ligestilles.

Medicinrådets fokus på lægemiddelbehandlingen af uhelbredelig NSCLC er valg mellem typer af behandling (cytostatika, angiogenesehæmmere, targeteret behandling og immunterapi - eller kombinationer heraf).

Den seneste version af vejledning fra Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS) er fra 2014 [1]. Der er siden kommet mange nye lægemidler og indikationsudvidelser, og endnu flere er på vej.

Protokollen her beskriver, hvordan Medicinrådet vil gribe opgaven an.

Baggrunden for protokol version 2.0

Protokollen blev godkendt i version 1.1 den 24. april 2018. Kort derefter blev arbejdet med behandlingsvejledningen sat i stå af to årsager:

1. Der er behov for at kunne identificere patienter til immunterapi ved hjælp af en biomarkør. En tværregional arbejdsgruppe tager stilling til dette.
2. Medicinrådet forventede flere ansøgninger på indikationsudvidelser, som kan ændre de kliniske spørgsmål i protokollen. Disse ansøgninger er nu modtaget og er under behandling.

Fremgangsmåde for udarbejdelse af behandlingsvejledningen

Fagudvalget har identificeret otte relevante subpopulationer, baseret på patologisk type af tumor og biomarkører. For hver population ønsker fagudvalget at vurdere førstelinjebehandling. Fagudvalget vurderer, at den nuværende RADS-vejledning er tidssvarende, hvad angår den indbyrdes placering af cytostatika og angiogenesehæmmere. Disse lægemidler vil derfor ikke blive sammenlignet indbyrdes i denne behandlingsvejledning. De kan dog indgå i gennemgangen i kombination med nye lægemidler eller som komparatorer i det omfang, det er nødvendigt.

Da valget af lægemidler i første linje påvirker valgmulighederne i anden linje, ønsker fagudvalget først at udarbejde en behandlingsvejledning for førstelinjebehandling. Når denne er godkendt af Rådet, vil fagudvalget præsentere en protokol vedrørende andenlinjebehandling.

3 Baggrund

3.1 Lungekræft

I 2017 blev 4.856 danskere diagnosticeret med lungekræft [2], som dermed er en af de hyppigst forekommende kræftsygdomme i Danmark [3].

I slutningen af 2014 levede knap 9.900 personer med lungekræft, mens cirka 3.700 personer årligt dør af lungekræft [4]). Kønsfordelingen er meget lige, og patienternes mediane alder var 71 år i 2017 [2].

Lungekræft har en høj dødelighed med den senest opgjorte etårs overlevelse i Danmark på 50,8 % for samtlige nydiagnosticerede patienter [2]. Af de diagnosticerede har ca. 85 % NSCLC [1].

Antallet af patienter med uhelbredelig sygdom var 2.529 i Danmark i 2017 [2].

Valg af type af lægemiddel afhænger af en række biomarkører, patologi og patientens almentilstand, hvorfor disse er beskrevet nedenfor.

Patologi

Ca. 25 % af patienterne har tumor af planocellulær patologi, og ca. 75 % har adenokarcinomer eller andre typer af ikke-planocellulær patologi. I dansk klinisk praksis behandles patienter med adenokarcinomer og andre typer af ikke-planocellulær patologi ens og adskiller sig på nogle punkter fra behandlingen af patienter med planocellulær histologi. I protokollen vil adenokarcinomer og tumorer af anden ikke-planocellulær patologi blive behandlet under ét og blive benævnt ”adenokarcinomer m.fl.”.

ALK og EGFR

Man kender mange biomarkører, hvoraf enkelte har betydning for behandlingen: aktiverende Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)-mutationer samt anaplastisk lymfomkinase (ALK)-translokation [5]. Disse optræder sjældent samtidig. Over de seneste år er targeteret (målrettet) behandling med tyrosinkinasehæmmere (TKI) indført som standardbehandling for patienter med påvist aktiverende EGFR-mutation og siden til patienter med ALK-translokation [6]. For patienter, som aldrig har røget, kan sjældnere markører (eksempelvis ROS-1) i nogle tilfælde selekttere patienter til targeteret behandling.

Man undersøger rutinemæssigt for EGFR og ALK hos patienter med adenokarcinomer m.fl., da de langt overvejende er at finde i tumorer af disse patologiske typer og kun yderst sjældent i planocellulære tumorer [7]. I 2016 var andelen af patienter med aktiverende EGFR-mutation 6,9 % (svarende til 140 patienter), og andelen af patienter med ALK-translokation var 1,7 % (svarende til 35 patienter) hos patienter med adenokarcinom m.fl. [2]. Alle tal skal ses i lyset af, at EGFR- og ALK-status ikke blev registreret hos omkring hver femte af patienterne med adenokarcinom m.fl.

PD-L1

PD-L1 er et protein, som findes i varierende grad på overfladen af tumorceller og nogle typer immunceller. Ekspresion (mængden af protein på overfladen) på tumorceller har betydning for effekten af immunterapi og bruges til at selekttere patienter til disse behandlinger.

Eftersom indikationen på pembrolizumab er indsnævret til patienter med PD-L1-ekspresion ≥ 1 % i anden linje og PD-L1-ekspresion ≥ 50 % i første linje af det europæiske lægemiddelagentur (EMA), er det nødvendigt at benytte PD-L1 til at udvælge patienter til behandlinger med immunterapi [8]. Derfor indgår denne biomarkør i opdelingen af patienter i tre grupper (≥ 50 %, < 1 % og de patienter, der ligger imellem disse to værdier).

Registrering af PD-L1-ekspresion er endnu ikke inkluderet i Dansk Lunge Cancer Registers årsrapport [2]. Derfor er der ikke tal for fordelingen af danske patienter i de tre grupper.

Forskellige kliniske studier benytter forskellige immunhistokemiske analyser til at måle PD-L1-ekspresion. Disse er ikke nødvendigvis fuldstændigt korrelerede, og dette forhold kan vanskeliggøre sammenligning på tværs af studier [9]. Fagudvalget har desuden diskuteret usikkerheden ved PD-L1-analysen ved lave værdier

af denne. Det kan således være behæftet med væsentlig usikkerhed, om en patient scorer netop over eller netop under 1 %.

Fagudvalgets arbejde vil tage højde for de konklusioner, en tværregional arbejdsgruppe vedrørende identifikation af patienter til immunterapi ved hjælp af biomarkør når frem til. Foreløbig har arbejdsgruppen konkluderet at:

”Der er national konsensus blandt de patologiske laboratorier om, at der bruges det samme antistof (22C3) og at der findes to ligeværdige metoder til kvantificering af PD-L1-ekspression hos patienter med NSCLC. De to metoder er henholdsvis et FDA-ankendt assay (til Dako-Agilent Autostainer) og en valideret laboratorieudviklet test (til andre farvemaskiner). Brugen af disse er implementeret på tværs af landet og retningslinjen fra arbejdsgruppen således formalisere denne enighed.”

Performancestatus

Patientens almentilstand kan have stor betydning for, om patienten kan tåle de bivirkninger, der kan være forbundet med behandlingen og på den mulige effekt af behandling. Patientens almentilstand kaldes *performancestatus* (PS) og kan f.eks. måles med Eastern Cooperative Oncology Group's (ECOG) instrument. Dette beskriver patientens funktionsniveau med hensyn til at passe sig selv, daglig aktivitet og fysisk evne (gå, arbejde osv.). Patienterne inddeles i følgende niveauer:

- PS 0: Fuldt aktiv, ingen indskrænkninger.
- PS 1: Begrænset i fysisk krævende aktiviteter, men oppegående og kan klare ambulatoriebesøg, let husarbejde og kontorarbejde.
- PS 2: Oppegående og kan klare sig selv, men er ude af stand til at udføre noget som helst arbejde. Oppe og aktiv > 50 % af dagtiden.
- PS 3: I stand til at udføre den nødvendigeste selvpleje, behov for hvile i seng eller stol > 50 % af dagtiden.
- PS 4: Behov for døgn-dækkende pleje, kan intet klare.
- PS 5: død [10,11].

3.2 Behandling af NSCLC

Forbedret samlet overlevelse (OS) med mindst mulig toksicitet er det optimale mål for behandling af uhelbredelig NSCLC.

Behandlingsstrategien er at give den mest effektive type behandling i første linje. Hvis patienten får forværring af sygdommen eller bivirkninger, som ikke kan tolereres, giver man den næstmest effektive type i anden linje.

3.3 Lægemidlerne

Nedenfor følger en oversigt over de typer af lægemidler, der vil indgå i behandlingsvejledningen.

Targeteret behandling

Patienter med aktiverende EGFR-mutationer bliver tilbudt førstelinjebehandling med en EGFR TKI.

Patienter med ALK-translokation NSCLC bliver i dag behandlet i første linje med en ALK TKI.

Cytostatika og angiogenesehæmmere

Førstelinjebehandling for patienter uden aktiverende EGFR-mutationer og ALK-translokation og med PD-L1-ekspression < 50 % er i dag platinbaseret kemoterapi, og regimet afhænger af patologisk type af tumor [1].

Immunterapi

Patienter med PD-L1-ekspression ≥ 50 % (uanset patologisk type) bliver i dag behandlet med immunterapien pembrolizumab, og immunterapi (flere forskellige lægemidler) er en mulig andenlinjebehandling for patienter med lavere PD-L1-ekspression.

Kombineret behandling

I Danmark bliver kombinationer af immunterapi og cytostatika endnu ikke anvendt som standardbehandling. I denne protokol indgår kombinationsbehandling som intervention i flere af de kliniske spørgsmål.

Oversigt over lægemidler

Nedenfor fremgår de lægemidler, der indgår i de kliniske spørgsmål for førstelinjebehandling. Oplysningerne i tabellen er hentet fra produktresuméet (SmPC) fra de respektive lægemidler.

Tabel 1: Oversigt over lægemidler der indgår i de kliniske spørgsmål for førstelinjebehandling

ATC-kode	Indholdsstof	EMA-indikation vedrørende første linje	Virkningsmekanisme
L01XA02	Carboplatin		Cytostatikum
L01XA01	Cisplatin		Cytostatikum
L01CA0	Vinorelbin		Cytostatikum
L01BA04	Pemetrexed		Cytostatikum
L01CD01	Paclitaxel		Cytostatikum
L01XC18	Pembrolizumab	Keytruda as monotherapy is indicated for the first-line treatment of metastatic non-small cell lung carcinoma (NSCLC) in adults whose tumours express PD-L1 with a ≥ 50 % tumour proportion score (TPS) with no EGFR or ALK positive tumour mutations. Keytruda, in combination with pemetrexed and platinum chemotherapy, is indicated for the firstlinetreatment of metastatic non-squamous NSCLC in adults whose tumours have no EGFR or ALK positive mutations.	PD-1-hæmmer
L01XE	Osimertinib	Tagrisso is indicated for first-line treatment of adult patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) with activating epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation	EGFR TKI
L01XE02	Gefitinib	Iressa is indicated for the treatment of adult patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer with activating mutations of epidermal-growth-factor-receptor tyrosine kinase.	EGFR TKI
L01XE03	Erlotinib	Tarceva is indicated for the first-line treatment of patients with locally advanced or metastatic nonsmall cell lung cancer (NSCLC) with EGFR activating mutations.	EGFR TKI
L01XE13	Afatinib	Giotrif as monotherapy is indicated for the treatment of Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) TKI-naïve adult patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) with activating EGFR mutation(s).	EGFR TKI
L01XE16	Crizotinib	Xalkori is indicated for the first-line treatment of adults with anaplastic lymphoma kinase (ALK) positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC).	ALK TKI
L01XE28	Ceritinib	Zykadia is indicated as monotherapy for the first-line treatment of adults with anaplastic lymphoma kinase (ALK) positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC).	ALK TKI
L01XE36	Alectinib	Alecensa as monotherapy is indicated for the first-line treatment of adult patients with anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC).	ALK TKI

L01XE47	Dacomitinib	Vizimpro®, as monotherapy, is indicated for the first-line treatment of adult patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) with epidermal growth factor receptor (EGFR) activating mutations.	EGFR TKI
---------	--------------------	--	----------

4 Kliniske spørgsmål

De kliniske spørgsmål skal belyse, om der er klinisk betydende forskelle på lægemidlerne, eller om to eller flere af disse kan ligestilles. Som beskrevet ovenfor afhænger lægemiddelvalg af patologisk type af tumor og biomarkører. I praksis resulterer det i otte subpopulationer, som de kliniske spørgsmål er baseret på.

Det niende kliniske spørgsmål drejer sig om dosering af pembrolizumab. På baggrund af dette spørgsmål vil Medicinrådet tage stilling til dosering af pembrolizumab til alle relevante populationer.

Relevante populationer

Alle populationer omfatter voksne patienter, som ikke tidligere har modtaget systemisk behandling for uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft.

Patienterne er først inddelt på basis af aktiverende EGFR-mutation eller ALK-translokation. Såfremt patienten har én af disse, bliver patienten i første omgang behandlet med den relevante targeterede behandling.

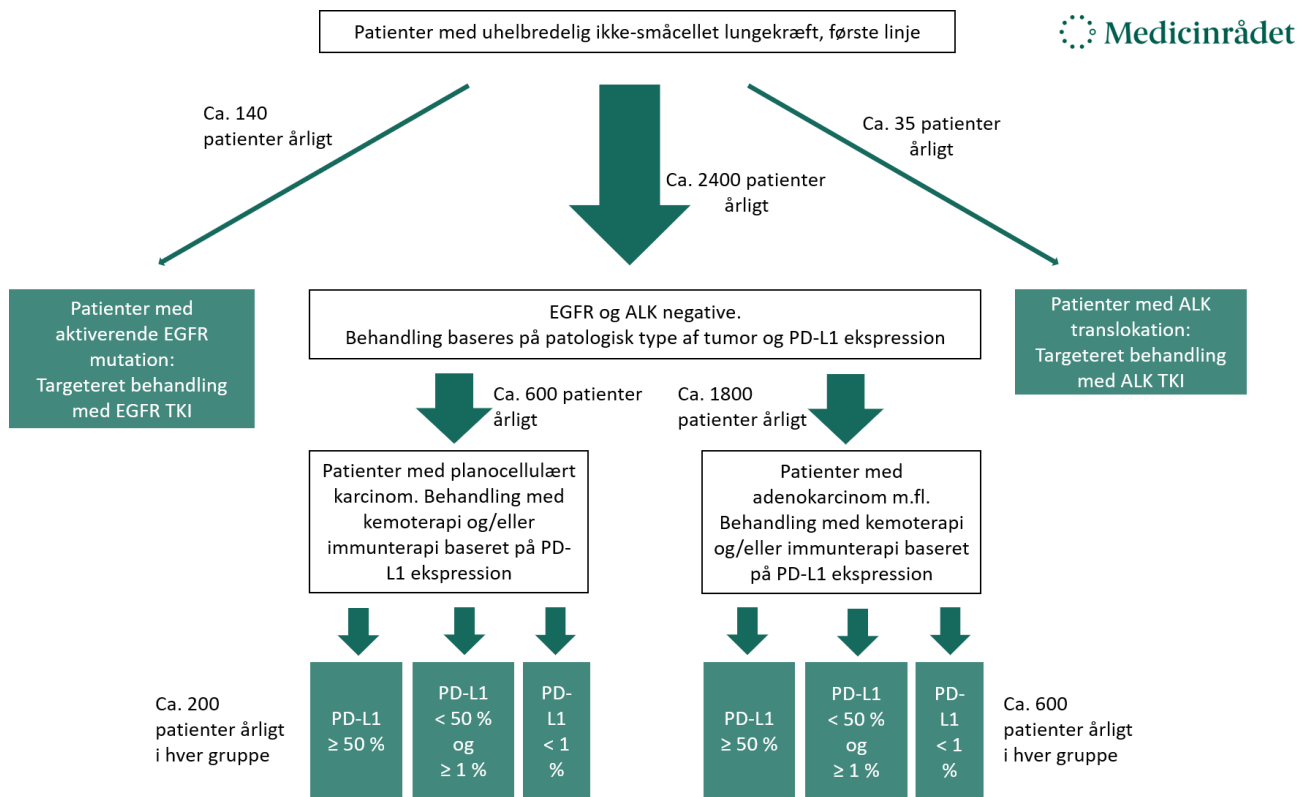
De øvrige patienter er opdelt efter patologisk type (adenokarcinom m.fl. eller planocellulært karcinom) og PD-L1-ekspression. De er inddelt i seks forskellige grupper og indplaceret i tabel 2.

Figur 1 illustrerer inddelingen af patienterne i populationer, der muligvis kan modtage forskellig behandling i første eller anden linje. Den afspejler ikke nødvendigvis rækkefølgen af diagnostiske undersøgelser.

Registrering af PD-L1-ekspression er endnu ikke inkluderet i Dansk Lunge Cancer Registers årsrapport [2].

Derfor er antallet af patienter i undergrupper baseret på PD-L1 ekspression et skøn baseret på internationale kliniske studier og fagudvalgets erfaring med danske patienter.

Figur 1: Oversigt over de beskrevne populationer



Tabel 2: Opdeling af patienter uden ALK-translokation og aktiverende EGFR-mutationer

	Adenokarcinom m.fl.	Planocellulært karcinom
PD-L1 ≥ 50 %	Klinisk spørgsmål 3	Klinisk spørgsmål 4
PD-L1 ≥ 1 % og < 50 %	Klinisk spørgsmål 5	Klinisk spørgsmål 6
PD-L1 < 1 %	Klinisk spørgsmål 7	Klinisk spørgsmål 8

4.1 Klinisk spørgsmål 1

Population

Patienter med en aktiverende EGFR-mutation.

Intervention

Afatinib (oral formulering 40 mg én gang dagligt).

Dacomitinib (oral formulering 45 mg én gang dagligt).

Erlotinib (oral formulering 150 mg én gang dagligt).

Gefitinib (oral formulering 250 mg én gang dagligt).

Osimertinib (oral formulering 80 mg én gang dagligt).

Komparator

Interventionerne bliver sammenlignet indbyrdes.

Effektmål

Se tabel 3 for effektmål.

4.2 Klinisk spørgsmål 2

Population

Patienter med ALK-translokation.

Intervention

Alectinib (oral formulering, 600 mg to gange dagligt).

Ceritinib (oral formulering, 750 mg én gang dagligt).

Crizotinib (oral formulering 250 mg to gange dagligt).

Komparator

Interventionerne bliver sammenlignet indbyrdes.

Effektmål

Se tabel 3 for effektmål.

4.3 Klinisk spørgsmål 3

Population

Patienter med adenokarcinom m.fl og PD-L1-ekspression ≥ 50 %.

Intervention

Pembrolizumab (intravenøs infusion 200 mg hver 3. uge).

Pembrolizumab (intravenøs infusion 200 mg hver 3. uge) i kombination med platinbaseret cytostatika.

Komparator

Interventionerne bliver sammenlignet indbyrdes.

Effektmål

Se tabel 3 for effektmål.

4.4 Klinisk spørgsmål 4

Population

Patienter med planocellulært karcinom og PD-L1-ekspression ≥ 50 %

Intervention

Pembrolizumab (intravenøs infusion 200 mg hver 3. uge).

Pembrolizumab (intravenøs infusion 200 mg hver 3. uge) i kombination med platinbaseret cytostatika.

Komparator

Interventionerne bliver sammenlignet indbyrdes.

Effektmål

Se tabel 3 for effektmål.

4.5 Klinisk spørgsmål 5

Population

Patienter med adenokarcinom m.fl. og PD-L1-ekspression ≥ 1 % og < 50 %.

Intervention

Pembrolizumab (intravenøs infusion 200 mg hver 3. uge) i kombination med platinbaseret cytostatika.

Platinbaseret cytostatika.

Komparator

Interventionerne bliver sammenlignet indbyrdes.

Effektmål

Se tabel 3 for effektmål.

4.6 Klinisk spørgsmål 6

Population

Patienter med planocellulært karcinom og PD-L1-ekspression $\geq 1\%$ og $< 50\%$.

Intervention

Pembrolizumab (Intravenøs infusion 200 mg hver 3. uge) i kombination med platinbaseret cytostatika
Platinbaseret cytostatika

Komparator

Interventionerne bliver sammenlignet indbyrdes.

Effektmål

Se tabel 3 for effektmål.

4.7 Klinisk spørgsmål 7

Population

Patienter med adenokarcinom m.fl. og PD-L1-ekspression $< 1\%$.

Intervention

Pembrolizumab (intravenøs infusion 200 mg hver 3. uge) i kombination med platinbaseret cytostatika.
Platinbaseret cytostatika.

Komparator

Interventionerne bliver sammenlignet indbyrdes.

Effektmål

Se tabel 3 for effektmål.

4.8 Klinisk spørgsmål 8

Population

Patienter planocellulært karcinom og PD-L1-ekspression < 1 %.

Intervention

Pembrolizumab (intravenøs infusion 200 mg hver 3. uge) i kombination med platinbaseret cytostatika.

Platinbaseret cytostatika.

Komparator

Interventionerne bliver sammenlignet indbyrdes.

Effektmål

Se tabel 3 for effektmål.

4.9 Klinisk spørgsmål 9

Population

Patienter som ikke har en aktiverende EGFR-mutation eller en ALK-translokation. Patienterne indgår uanset patologisk type af tumor og PD-L1-ekspression.

Intervention

Pembrolizumab fast dosis (intravenøs infusion 200 mg hver 3. uge).

Pembrolizumab vægtbaseret dosis (intravenøs infusion 2 mg/kg hver 3. uge).

Komparator

Interventionerne bliver sammenlignet indbyrdes.

Effektmål

Se tabel 3 for effektmål. Såfremt sekretariatet ikke finder data på disse effektmål, vil Medicinrådet anvende relevante surrogatmål til besvarelse af dette kliniske spørgsmål.

Konklusionen fra klinisk spørgsmål 9 vil blive overført til de øvrige kliniske spørgsmål.

4.10 Valg af effektmål

Tabel 3 angiver de kritiske og vigtige effektmål, som Medicinrådet vil anvende til at besvare de kliniske spørgsmål. For hvert effektmål er angivet deres vigtighed, måleenhed og mindste klinisk relevante forskel. Rationaler for valg af effektmål fremgår af nedenstående tabel.

Der er særlige forhold, der gør sig gældende for targeteret behandling, da fagudvalget vurderer, at ”CNS-progression” er et vigtigt effektmål til at sammenligne disse lægemidler. Derfor er dette effektmål medtaget for de to første kliniske spørgsmål.

Tabel 3: Liste over effektmål

Effektmål	Vigtighed	Mindste klinisk relevante forskelle (absolutte værdier)	Grundlag for mindste klinisk relevante forskel
Overall survival (OS)	Kritisk	Forskel i median OS på 3 måneder og Forskel i andel af patienter i live efter 12 og 18 måneder på 5 % ARR	<i>Fagudvalgets vurdering</i>
Behandlingsophør grundet uønskede hændelser	Kritisk	5 % ARR	<i>Fagudvalgets vurdering</i>
Progressionsfri overlevelse (PFS)	Vigtig	Forskel i median PFS på 3 måneder og Forskel i andel af patienter som har PFS efter 12 og 18 måneder på 5 % ARR	<i>Fagudvalgets vurdering</i>
Alvorlige uønskede hændelser grad 3-4 (SAE's)	Vigtig	5 % ARR og Kvalitativ sammenligning af bivirkningsprofiler	<i>Fagudvalgets vurdering</i>
Livskvalitet	Vigtig	Klinisk betydende ændring på valideret skema	<i>Lille ændring på det valgte skema defineret i litteraturen</i>
CNS progression (gælder klinisk spørgsmål 1 og 2)	Vigtig	Forskel i median på 3 måneder	<i>Fagudvalgets vurdering</i>

Fagudvalget har for hvert effektmål defineret den mindste klinisk relevante forskel. Hvis effektforskellen mellem to lægemidler er større end denne værdi, er der klinisk betydende forskel mellem lægemidlerne. Hvis effektforskellen er mindre end denne værdi, kan lægemidlerne betragtes som ligestillede for dette effektmål.

Kritiske effektmål

Overlevelse

Forbedret samlet overlevelse (OS) med mindst mulig toksicitet er det optimale mål for behandling af uhelbredelig NSCLC. OS er derfor et kritisk effektmål. Fagudvalget vurderer, at der er klinisk betydende forskel på to lægemidler, hvis det ene medfører en median forlængelse af levetiden med mindst 3 måneder.

Ud over at sammenligne median OS vil fagudvalget sammenligne overlevelsesraterne efter 12 og 18 måneder. Her vurderer fagudvalget, at et lægemiddel har en positiv klinisk merværdi, hvis der er en forskel på 5 % i andelen af patienter, der fortsat lever efter 12 eller 18 måneder.

Disse fastsættelser af mindste klinisk relevante forskel tager udgangspunkt i, at den nuværende overlevelse er forholdsvis kort.

Behandlingsophør grundet uønskede hændelser

Fagudvalget finder, at ophør med en potentielt effektiv behandling er kritisk for patienterne. Derfor sætter fagudvalget behandlingsophør grundet bivirkninger som et kritisk effektmål. Fagudvalget vurderer, at hvis der er en forskel mellem to lægemidler på mere end 5 % af andelen af patienter, som stopper med behandlingen grundet uønskede hændelser, er der en klinisk relevant forskel mellem lægemidlerne.

Vigtige effektmål

Progressionsfri overlevelse

PFS defineres som tiden til patienten enten får progression (forværring) af NSCLC eller dør. PFS er et relevant og meget anvendt effektmål i onkologiske studier. Fagudvalget finder, PFS er et vigtigt effektmål, da det er fordelagtigt for patienterne at leve så længe som muligt uden at få progression af sygdommen. Derfor mener fagudvalget, at PFS udgør et relevant supplement til OS.

Fagudvalget vurderer, at et lægemiddel, der medfører en median forlængelse af PFS med mindst 3 måneder, har en positiv klinisk merværdi.

Ud over at sammenligne median PFS, vil fagudvalget sammenligne raterne efter 12 og 18 måneder. Her vurderer fagudvalget, at et lægemiddel har en positiv klinisk merværdi, hvis der er en forskel på 5 % i andelen af patienter, der fortsat lever og er progressionsfri efter 12 eller 18 måneder.

Alvorlige uønskede hændelser (uønskede hændelser af grad 3-4 (SAE's))

Forekomst af alvorlige uønskede hændelser grad 3-4 er et udtryk for mulig alvorlig toksicitet defineret ved European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Common Terminology Criteria for Adverse Events (EORTC – CTAE 2006) [12]. Uønskede hændelser er ikke nødvendigvis relateret til behandlingen. Fagudvalget anser grad 3-4 uønskede hændelser som et vigtigt effektmål og vurderer, at den mindste klinisk relevante forskel er en ARR på 5 % for samtlige kliniske spørgsmål.

Udover at vurdere den samlede mængde af uønskede hændelser vil fagudvalget forholde sig kvalitativt til typen og alvorligheden af de uønskede hændelser, der er forskellige fra lægemiddel til lægemiddel. I denne vurdering vil fagudvalget også se på uønskede hændelser, som leder til patientens død (grad 5) og menes at være relateret til lægemidlet.

Livskvalitet

Fagudvalget finder, at livskvalitet er et effektmål af meget stor betydning, da behandling af uhelbredelig lungekræft sigter mod livsforlængelse og forbedring af livskvalitet. Fagudvalget ønsker at vurdere livskvalitet målt med relevante og validerede instrumenter, hvor disse er anvendt i de kliniske studier. Den mindste klinisk relevante forskel vil være en ændring beskrevet i litteraturen som en ”lille ændring” på det valgte instrument, eksempelvis 10 point på EORTC-QLQC30 [13].

CNS-progression

NSCLC metastaserer ofte til CNS. Fagudvalget ønsker at undersøge, om der for targeteret behandling er klinisk relevante forskelle på lægemidlerne angående deres effekt på udviklingen af hjernemetastaser. Derfor ønsker fagudvalget disse sammenlignet for det vigtige effektmål ” CNS-progression”, hvor en forskel i

median på 3 måneder vurderes som den mindste klinisk relevante forskel. Dette effektmål benyttes kun i klinisk spørgsmål 1 og 2.

5 Øvrige forhold

Performance status

Fagudvalget skal ud fra den fundne litteratur udtale sig om anvendelsen af lægemidlerne til patienter i forskellig performancestatus (PS). Typisk inkluderer studierne patienter i PS 0-1, og fagudvalget vil for hver enkelt population tage stilling til, om lægemidlerne også kan anvendes ved PS 2.

Fagudvalget skal ligeledes, ud fra den fundne litteratur, så vidt muligt tage stilling til behandling af patienter over 75 år. Indgår sådanne data ikke i de fundne studier, vil fagudvalget diskutere problemstillingen ud fra klinisk erfaring.

Start, skift og seponering af behandling

Fagudvalget udarbejder som udgangspunkt anbefalinger for start af behandling, skift til andet lægemiddel med lignende virkningsmekanisme, skift og seponering samt monitorering af effekt for de udvalgte lægemidler. Medicinrådet ønsker, at fagudvalget tager stilling til dosis, herunder hvorvidt fast dosis af immunterapi er klinisk hensigtsmæssig. Anbefalingerne vil så vidt muligt blive udarbejdet ud fra den fundne litteratur. Foreligger der ikke data for disse problemstillinger, vil vurderingerne i højere grad være baseret på fagudvalgets kliniske erfaring.

Patienters værdier og præferencer

Der bliver ikke udført en systematisk litteratursøgning på patienters værdier og præferencer.

Under udarbejdelsen af protokollen indgik fagudvalgets overvejelser om patienters værdier og præferencer i valget af effektmål og fastsættelse af de mindste klinisk relevante forskelle.

I vurderinger af lægemidlernes indbyrdes placering og ligestilling kan patientværdier og præferencer ligeledes indgå, baseret på fagudvalgets erfaringer og viden.

6 Strategi for litteratursøgning og udvælgelse af litteratur

Sekretariatet vil overordnet gennemføre litteratursøgning i henhold til Metodehåndbog for Medicinrådets vurdering af flere lægemidler inden for samme terapiområde [14].

6.1 Søgning efter kliniske retningslinjer

Da de kliniske spørgsmål i protokollen indeholder interventioner som er så nye, at de ikke er vurderet i kliniske retningslinjer, vil en søgning efter retningslinjer ikke indgå i dette konkrete arbejde.

6.2 Søgning efter systematiske oversigtsartikler og primærstudier

Litteratursøgningen efter oversigts- og primærartikler vil blive gennemført i nedenstående databaser.

	Cochrane DSR	MEDLINE	Embase	CENTRAL
Systematiske oversigtsartikler	x	x	x	
Primærartikler		x	x	x

For alle databaser gælder, at der bliver søgt i den senest tilgængelige udgave. For MEDLINE indebærer dette, at også en særlig database med endnu ikke indekserede artikler bliver inkluderet.

Sekretariatet vil inkludere lægemidlernes generiske navne inkluderes i søgningen sammen med deres handelsnavne. Relevante indekseringstermer (f.eks. Medical Subject Headings, MeSH) vil blive inkluderet i søgningen, ligesom sekretariatet tager højde for alternative stavemåder og forskellige ordendelser.

Der vil ikke blive søgt litteratur på cytostatika og angiogenesehæmmere. Fagudvalget vurderer, at den nuværende RADS vejledning er tidssvarende, hvad angår den indbyrdes placering af disse lægemidler. De vil indgå i gennemgangen i kombination med nye lægemidler eller som komparatorer. I de tilfælde hvor disse lægemidler er komparatorer, findes der direkte sammenligninger.

Sekretariatet søger først efter systematiske oversigtsartikler og randomiserede kliniske studier (RCT's) publiceret 10 år tilbage. Alle studier af intervention og komparator bliver inkluderet, såfremt de er gennemført hos den i protokollen specificerede population og rapporterer mindst ét af de præspecificerede effekt- eller bivirkningsmål.

I fald der ikke findes RCT for en specifik population (herunder særligt ældre over 75 år og patienter i PS 2), søger sekretariatet efter alle prospektive interventionsstudier specifikt for denne population.

Systematiske oversigtsartikler bliver vurderet ved AGREE II eller AMSTAR. Hvis systematiske oversigtsartikler ikke indeholder de nødvendige informationer eller lever op kvalitetskravene, vil de blive læst med henblik på besvarelsen af øvrige forhold, dvs. opstart, skift, seponering, monitorering af effekt og fast dosis for de enkelte lægemidler. Systematiske oversigtsartikler bliver desuden brugt til at krydstjekke litteratursøgningen.

6.3 Udvalgelse af litteratur

To personer screener uafhængigt af hinanden de fundne guidelines og vurderer, om de er relevante for besvarelsen af de kliniske spørgsmål.

To personer screener uafhængigt af hinanden på titel- og abstractniveau de primærartikler og systematiske oversigtsartikler, som fremkommer ved søgningen. Alle studier, som vurderes at være relevante af mindst én person, vil blive læst i deres helhed. To personer gennemlæser dernæst uafhængigt af hinanden disse udvalgte systematiske oversigtsartikler og primærartikler i deres fulde længde og vurderer, hvorvidt de skal inkluderes. Uoverensstemmelser drøftes med en tredje part.

7 Kvalitetsvurdering

To personer vurderer uafhængigt af hinanden anvendeligheden af systematiske oversigtsartikler vha. AMSTAR. Den samlede evidenskvalitet vil blive vurderet vha. GRADE.

8 Databehandling og analyse

Dataekstraktion bliver foretaget uafhængigt af to personer. 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 blive syntetiseret indirekte (evt. i form af netværksmetaanalyser). Hvis det ikke er en mulighed at udarbejde metaanalyser (herunder netværksmetaanalyser), kan data blive syntetiseret narrativt. Valget af syntesemetode vil blive begrundet.

9 Referencer

1. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS). 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>
2. Rasmussen TR. Dansk Lunge Cancer Register årsrapport, 2017. 2017;(december):1–150.
3. Engholm G, Ferlay J, Christensen N, Hansen HL, Hertzum-Larsen R, Johannesen TB, Kejs AMT, Khan S, Ólafsdóttir E, Petersen T, Schmidt LKH, Virtanen A SH. NORDCAN: Cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Survival in the Nordic Countries, Version 8.0. Association of the Nordic Cancer Registries. Danish Cancer Society.
4. NORDCAN - Association of the Nordic Cancer Registries. Kræftstatistik: Nøgetal og figurer. 2016.
5. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS). RADS Baggrundsnotat for medicinsk behandling af ikke-småcellet lungecancer (NSCLC) i stadium IV. Version 1. København; 2015. Dok nr. 144032.
6. Dansk Lunge Cancer Gruppe & Dansk Lunge Cancer Register. Årsrapport 2015. 2015.
7. Dansk Lunge Cancer Gruppe & Dansk Lunge Cancer Register. Årsrapport. Copenhagen; 2016.
8. EMA. Pembrolizumab EPAR. 2018.
9. Hirsch FR, McElhinny A, Stanforth D, Ranger-Moore J, Jansson M, Kulangara K, et al. PD-L1 Immunohistochemistry Assays for Lung Cancer: Results from Phase 1 of the Blueprint PD-L1 IHC Assay Comparison Project. *J Thorac Oncol* [internet]. 2017 [citeret 15. marts 2018];12(2):208–22. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27913228>
10. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* [internet]. 1982;5(6):649–55. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7165009>
11. Sundhedsstyrelsen. Pakkeforløb for lungekræft [internet]. Copenhagen: Sundhedsstyrelsen; 2016. Tilgængelig fra: <https://www.sst.dk/da/sygdom-og-behandling/kraeft/pakkeforloeb/~media/89192ECB2709401CAD8E4BBB0304691E.ashx>
12. Cocks K, King MT, Velikova G, Fayers PM, Brown JM. Quality, interpretation and presentation of European Organisation for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire core 30 data in randomised controlled trials. *Eur J Cancer* [internet]. 2008;44(13):1793–8. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18599286>
13. 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.
14. Medicinrådet. Metodehåndbog for Medicinrådets vurdering af flere lægemidler inden for samme terapiområde. 2016.

10 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende lungekræft

Formand	Indstillet af
Christa Haugaard Nyhus Overlæge	Lægevidenskabelige Selskaber
Medlemmer	Udpeget af
Oluf Dimitri Røe Overlæge	Region Nordjylland
Halla Skuladottir Overlæge, dr.med.	Region Midtjylland
Stefan Starup Jeppesen Afdelingslæge, ph.d.	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
<i>Patient</i>	Danske Patienter
Lisbeth Søbæk Hansen Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 medicinraadet@medicinraadet.dk
<i>Sekretariatets arbejdsgruppe:</i> Jane Skov (projekt- og metodeansvarlig) Nicoline Kerzel Duel (projektdeltager) Dorte Glintborg (projektdeltager) Charlotte Wulff Johansen (fagudvalgskoordinator) Anette Pultera Nielsen (fagudvalgskoordinator) Jan Odgaard-Jensen (biostatistiker) Bettina Fabricius Christensen (informationsspecialist) Tenna Bekker (teamleder)

11 Versionslog

Version	Dato	Ændring
2.1	11.02.2019	Dacomitinib tilføjet listen af lægemidler i tabel 1 og indsat i klinisk spørgsmål 2. Indikationen for Osimertinib er rettet i tabel 1.
2.0	13.12.2018	På grund af adskillige nye lægemidler og indikationsudvidelser er de kliniske spørgsmål ændret. Teksten har gennemgået grundig revision.
1.1	24.04.2018	Godkendt af Medicinrådet.