

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

Handelsnavn	Keytruda
Generisk navn	Pembrolizumab (i kombination med pemetrexed og platinholdig kemoterapi)
Firma	MSD
ATC-kode	Pembrolizumab L01XC18 Pemetrexed L01BA04 Cisplatin/carboplatin L01XA01/L01XA02
Virkningsmekanisme	Monoklonalt humaniseret antistof mod Programmed Death-1 (PD-1) i kombination med pemetrexed og platinholdig kemoterapi
Administration/dosis	Intravenøs infusion, 200 mg
Forventet EMA-indikation	KEYTRUDA i kombination med pemetrexed og platinbaseret kemoterapi er indiceret til førstelinjebehandling af voksne med metastatisk ikke-planocellulær ikke-småcellet lungekræft uden EGFR eller ALK mutationer i tumor.
Godkendelsesdato	02.10.2018
Offentliggørelsesdato	02.10.2018
Dokumentnummer	28169
Versionsnummer	1.0

## Indhold

1	Formål.....	5
2	Baggrund .....	5
2.1	Nuværende behandling.....	6
2.2	Pembrolizumab i kombination med kemoterapi.....	6
3	Kliniske spørgsmål .....	6
3.1	Klinisk spørgsmål 1 .....	7
3.2	Klinisk spørgsmål 2.....	7
3.3	Klinisk spørgsmål 3.....	7
3.4	Valg af effektmål.....	8
	Kritiske effektmål .....	8
	Vigtige effektmål.....	8
	Mindre vigtige effektmål .....	9
4	Litteratursøgning .....	9
5	Databehandling/analyse.....	10
6	Andre overvejelser.....	11
7	Referencer.....	12
8	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet .....	13

## Forkortelser

ALK:	Anaplastisk lymfom kinase
ARR:	Absolut risikoreduktion
AUC:	<i>Area under curve</i>
CI:	Konfidensinterval
CNS:	Centralnervesystemet
DOLG:	Dansk Onkologisk Lungecancer Gruppe
EGFR:	Epidermal vækstfaktorreceptor ( <i>Epidermal Growth Factor Receptor</i> )
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur ( <i>European Medicines Agency</i> )
EORTC – CTAE:	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
EORTC QLQ-C30:	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-life Questionnaire-Core 30</i>
EORTC QLQ-L13:	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-life Questionnaire-Lung Cancer 13</i>
EPAR:	<i>European public assessment report</i>
GRADE:	System til vurdering af evidens ( <i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation System</i> )
HR:	<i>Hazard Ratio</i>
ITT:	<i>Intention to treat</i>
NSCLC:	Ikkesmåcølet lungekræft ( <i>non small-cell lung cancer</i> )
OR:	<i>Odds Ratio</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> )
RADS:	Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin
RR:	Relativ risiko
SAE:	Alvorlig uønsket hændelse ( <i>Serious Adverse Event</i> )
SMD:	<i>Standardized Mean Difference</i>

TKI: Tyrosinkinasehæmmer (*tyrosine kinase inhibitor*)  
TNM: *Tumor, Node, Metastasis*

## 1 Formål

Protokollen har til formål at definere de kliniske spørgsmål, der ønskes belyst i vurderingen af pembrolizumab i kombination med pemetrexed og platinholdigt kemoterapi (herfra benævnt som kemoterapi) som mulig standardbehandling i første linje af patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk ikke-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 15. juni 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 1). Litteratursøgning og databehandling udføres som beskrevet i protokollen.

## 2 Baggrund

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

Lungekræft er inddelt i stadier afhængigt af udbredelsesgrad, jævnfør Tumor, Node, Metastasis (TNM)-klassifikation for lungekræft. Den 1. januar 2018 indførtes IASCL TNM version 8, og indtil da blev version 7 anvendt. De nedenstående epidemiologiske data er relateret til version 7 [4]. I henhold til denne har patienter med spredning til lymfeknuder svarende til N3-sygdom i stadium IIIB, mens stadium IV betegner metastatisk sygdom. Disse stadier betragtes som udgangspunkt som uhelbredelig NSCLC.

I 2016 var 376 danskere med lungekræft registreret med stadium IIIB-sygdom og 2.062 med stadium IV-sygdom [5]. I 2015 var 1-årsoverlevelsesraten for patienter med lungekræft, stadiet IIIB, på 48,3 % og for stadiet IV på 25,6 %, mens den observerede 5-årsoverlevelse var 7,5 % ved stadiet IIIB og 2,1 % ved stadiet IV [5]. Det estimeres, at ca. 25 % af patienter med stadium IV-sygdom har tumor af planocellulær histologi og ca. 75 % af ikke-planocellulær histologi. Langt de fleste tumorer af ikke-planocellulær histologi er adenokarcinomer.

Der kendes mange tumormarkører, hvoraf enkelte har betydning for behandlingen: aktiverende Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)-mutationer samt anaplastisk lymfom kinase (ALK)-mutationer. Over de seneste år er targeteret (målrettet) behandling med tyrosinkinasehæmmere (TKI) indført som standardbehandling for patienter med påvist EGFR-mutation og siden til patienter med påvist ALK-mutation [6].

Den store mængde af mutationer, der ses i lungecancer celler, gør dem til mål for angreb fra immunsystemets T-lymfocytter. Imidlertid kan cancer cellerne afværge disse angreb vha. 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 PD-L1's hæmmende effekt på immunsystemet. Det er vist, at forekomsten af PD-L1 på overfladen af cancer cellerne

(PD-L1-ekspressionen) hos patienter med lungekræft er korreleret til effekten af disse stoffer. PD-L1 er dermed en prädiktiv markør for denne behandling, der benævnes immunterapi. PD-L1-ekspressionen kan angives som andelen af tumorceller med PD-L1-ekspression på overfladen [6].

## 2.1 Nuværende behandling

Behandlingsmålet for uhelebredelig NSCLC er symptomlindring og levetidsforlængelse. Systemisk behandling er i form af kemoterapi, immunterapi eller targeteret behandling [5,6].

Den nuværende behandlingsalgoritme for patienter med ikke-planocellulære karcinomer uden aktiverende EGFR- og ALK-mutationer er baseret på behandling med lægemidler med forskellige virkningsmekanismer i første og anden linje. For patienter med PD-L1-ekspression over 50 % benyttes pembrolizumab som monoterapi i første linje og platinbaseret kemoterapi i anden linje. For patienter med PD-L1-ekspression under 50 % benyttes platinbaseret kemoterapi i første linje. I anden linje benyttes immunterapi, hvis PD-L1-ekspressionen er over 1 %, mens der ved lavere PD-L1-ekspression gives enten kemoterapi [6] eller immunterapi med atezolizumab.

## 2.2 Pembrolizumab i kombination med kemoterapi

Pembrolizumab er et monoklonalt, humaniseret antistof rettet mod Programmed Death-1 (PD-1)-receptoren. Ved at blokere interaktionen mellem liganden PD-L1 og PD-1 forhindrer lægemidlet tumorcellers hæmning af immunresponset.

Kemoterapi er en samlet betegnelse for en bred vifte af lægemidler, som på forskellig vis hæmmer cellecyklus. Platinbaseret kemoterapi beskrives i DOLGs referenceprogram som cisplatin eller carboplatin sammen med vinorelbine eller pemetrexed [6].

Den ansøgte indikationsudvidelse (pembrolizumab i kombination med kemoterapi) beskriver en anden behandlingsalgoritme end den nuværende. I stedet for først at behandle med én modalitet (immunterapi eller kemoterapi) og skifte til en anden ved progression behandles patienterne på én gang med både kemoterapi og immunterapi. Kombinationsbehandlingen giver mulighed for en eventuel synergistisk effekt mellem de to modaliteter, men kan også 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 pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> og enten carboplatin area under curve (AUC) 5 eller cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup>. Serierne blev givet med tre ugers mellemrum. Den foreløbige ansøgning beskriver en kontrolgruppe, hvor der gives placebo i stedet for pembrolizumab.

For begge arme var det muligt at fortsætte i vedligeholdelsesbehandling med henholdsvis pembrolizumab 200 mg eller placebo i kombination med pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> 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.

## 3 Kliniske spørgsmål

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

### 3.1 Klinisk spørgsmål 1

1. *Hvad er den kliniske merværdi af pembrolizumab i kombination med kemoterapi til patienter med uhelbredelig NSCLC med ikke-planocellulær histologi og PD-L1  $\geq 50$  % sammenlignet med pembrolizumab som monoterapi?*

#### *Population*

Voksne patienter med NSCLC (stadie IIIB-IV), ikke-planocellulær histologi, PD-L1-ekspression  $\geq 50$  % og uden ALK- eller aktiverende EGFR-mutation.

#### *Intervention*

Pembrolizumab i kombination med kemoterapi, som beskrevet i afsnit 2.2

#### *Komparator*

Pembrolizumab monoterapi 200 mg hver tredje uge, op til 35 doser.

#### *Effektmål*

Se tabel 1.

### 3.2 Klinisk spørgsmål 2

2. *Hvad er den kliniske merværdi af pembrolizumab i kombination med kemoterapi til patienter med uhelbredelig NSCLC med ikke-planocellulær histologi og PD-L1  $\geq 1$  % og  $< 50$  % sammenlignet med platinbaseret kemoterapi?*

#### *Population*

Voksne patienter med NSCLC (stadie IIIB-IV), ikke-planocellulær histologi, PD-L1-ekspression  $\geq 1$  % og  $< 50$  %, uden ALK- eller aktiverende EGFR-mutation.

#### *Intervention*

Pembrolizumab i kombination med kemoterapi, som beskrevet i afsnit 2.2

#### *Komparator*

Pemetrexed eller vinorelbine i kombination med cisplatin eller carboplatin. Efterfulgt af evt. vedligeholdelsesbehandling med pemetrexed. Dette regime svarer til dansk standardbehandling.

#### *Effektmål*

Se tabel 1.

### 3.3 Klinisk spørgsmål 3

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

#### *Population*

Voksne patienter med NSCLC (stadie IIIB-IV), ikke-planocellulær histologi, PD-L1-ekspression  $< 1$  %, uden ALK- eller aktiverende EGFR-mutation.

#### *Intervention*

Pembrolizumab i kombination med kemoterapi, som beskrevet i afsnit 2.2

#### *Komparator*

Pemetrexed eller vinorelbine i kombination med cisplatin eller carboplatin. Efterfulgt af evt. vedligeholdelsesbehandling med pemetrexed. Dette regime svarer til dansk standardbehandling.

### Effektmål

Se tabel 1.

## 3.4 Valg af effektmål

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

**Tabel 1. Oversigt over valgte effektmål.** For hvert effektmål er angivet deres vigtighed, 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 eller Andel patienter	3 måneder eller 5 % absolut risikoreduktion (ARR)
Behandlingsophør grundet bivirkninger	Kritisk	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter	5 % ARR
Progressionsfri overlevelse (PFS)	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Median forskel	3 måneder
Bivirkninger grad 3-5	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter	5 % ARR
Livskvalitet EORTC-QLQ-C30	Vigtig	Helbredsrelateret livskvalitet	Gennemsnitlig ændring over tid i EORTC-QLQ-C30	≥ 10 point
Objektiv responsrate	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter	5 % ARR

\* For alle effektmål, både for intervention og komparator, 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 (OS)

Forbedret samlet overlevelse med mindst mulig toksicitet er det optimale mål for behandling af ikkekurabel NSCLC. Derfor vurderer fagudvalget, at OS er et kritisk effektmål. Der findes mange relevante effektmål for overlevelse, heriblandt 1- og 5-årsoverlevelse, men i denne sammenhæng er median OS vurderet som det mest relevante effektmål. Det vurderes, at 3 måneder er den mindste klinisk relevante forskel i førstelinjebehandling. I fald der ikke er data med tilstrækkelig opfølgning i de kliniske studier til at give et sikkert estimat, anser fagudvalget en ARR på 5 % på en etårig tidshorisont 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 den mindste klinisk relevante forskel er en ARR på 5 % på en etårig tidshorisont.

Der ønskes desuden 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.

### Vigtige effektmål

#### Progressionsfri overlevelse (PFS)



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

#### *Alvorlige bivirkninger (bivirkninger af grad 3-5)*

Forekomst af alvorlige bivirkninger grad 3-5 er et udtryk for alvorlig og fatal toksicitet af lægemidlet [7]. Fagudvalget anser grad 3-5-bivirkninger som et vigtigt effektmål og vurderer, at den mindste klinisk relevante forskel er en ARR på 5 %.

#### *Livskvalitet*

Livskvalitet kan for NSCLC-patienter måles med flere forskellige instrumenter. I dette tilfælde vil vurdering af livskvalitet, i prioriteret rækkefølge, blive baseret på følgende instrumenter: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30) eller det sygdomsspecifikke EORTC QLQ-Lung Cancer 13 (EORTC QLQ-LC13) [8–10]. Hvis et studie rapporterer livskvalitet baseret på flere af disse instrumenter, vil vurderingen blive baseret på det instrument med højest prioritet (EORTC QLQ-C30).

EORTC QLQ-C30 består af fem funktionsskalaer, tre symptomskalaer og en ”global” livskvalitetsskala. Der anvendes en 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 [9]. 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 [11]. Fagudvalget har defineret den mindste klinisk relevante forskel som 10 point, da dette vil overstige grænsen for en lille ændring.

#### *Objektiv responsrate eller overall response rate (ORR)*

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. Responsraten vurderes derfor at være et vigtigt effektmål. Fagudvalget vurderer, at den mindste klinisk relevante forskel er en ARR på 5 % på en etårig tidshorisont.

#### *Mindre vigtige effektmål*

Der indgik ingen mindre vigtige effektmål i fagudvalgets drøftelser.

## 4 Litteratursøgning

#### *Databaser for søgningen*

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

Derudover skal EMAs European public assessment reports (EPAR) konsulteres for både det aktuelle lægemiddel og dets 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 forenelige 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 på data fra publicerede fuldtekstartikler og data fra EMAs EPAR – Public assessment report. Data skal derudover stemme overens med protokollens beskrivelser. Upublicerede data og data fra f.eks. abstracts kan fremsendes og vil indgå i vurderingen, såfremt Medicinrådet finder, at de er nødvendige for at sikre en fair sammenligning. Data skal i så fald stamme fra de forsøg, hovedpublikationerne rapporterer fra, og ansøger skal acceptere, at Medicinrådet offentliggør dem i ansøgningsskemaet og i rapporten vedr. klinisk merværdi.

## 5 Databehandling/analyse

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

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

samt metode. Resultater for ITT-populationen skal angives, hvis muligt, hvis komparative analyser ikke i udgangspunktet er baseret på denne population. Alle ekstraherede data skal krydstjekkes med de resultater, der beskrives i EPAR'en. Findes uoverensstemmelser, gives en mulig grund herfor.

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

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

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

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

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

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

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

## 6 Andre overvejelser

Fagudvalget ønsker separate opgørelser for de patienter, der krydsede over fra kontrolarmen 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 når frem til.

## 7 Referencer

1. Kræftens Bekæmpelse. De hyppigste kræftformer [internet]. 2018. Tilgængelig fra: <https://www.cancer.dk/hjaelp-viden/fakta-om-kræft/kraeft-i-tal/de-hyppigste-kræftformer/>
2. NORDCAN - Association of the Nordic Cancer Registries. Kræftstatistik: Nøgletal og figurer. Danmark - Lunge (inkl. luftrør) [internet]. 2017. s. 2. Tilgængelig fra: <http://www-dep.iarc.fr/NORDCAN/DK/StatsFact.asp?cancer=180&country=208>
3. Novello S, Barlesi F, Califano R, Cufer T, Ekman S, Levra MG, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016;27(July):V1–27.
4. American Joint Committee On Cancer. Lung Cancer Staging. *Am Jt Comm Lung Cancer Staging* [internet]. 2009;1–2. Tilgængelig fra: <http://cancerstaging.org/references-tools/quickreferences/documents/lungmedium.pdf>
5. Dansk Lunge Cancer Gruppe & Dansk Lunge Cancer Register. Årsrapport [internet]. Copenhagen; 2016. Tilgængelig fra: <http://lungecancer.dk/documents/B5F266A7-A049-4947-802C-D384A668720C.pdf>
6. Dansk Onkologisk Lungecancer Gruppe (DOLG). Referenceprogram 2017. Kapitel 4 - NSCLC stadie IV [internet]. 2018. Tilgængelig fra: <http://www.dolg.dk/dokumenter/referenceprogram/referenceprogram-kap4.pdf>
7. Common Terminology Criteria for Advers Events v4.0 (CTCAE). National Cancer Institute Cancer Therapy Evaluation Program; 2010 jun.
8. European Organisation for Research and Treatment of Cancer. EORTC QLQ-LC13 scoring manual [internet]. [citeret 10. november 2017]. s. 4–5. Tilgængelig fra: [http://www.eortc.be/qol/files/ScoringInstructions/LC13\\_summary.pdf](http://www.eortc.be/qol/files/ScoringInstructions/LC13_summary.pdf)
9. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* [internet]. 1993 [citeret 29. marts 2017];85(5):365–76. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8433390>
10. Polanski J, Jankowska-Polanska B, Rosinczuk J, Chabowski M, Szymanska-Chabowska A. Quality of life of patients with lung cancer. *Onco Targets Ther* [internet]. 2016;9:1023–8. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27013895%5Cnhttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4778772%5Cnhttps://www.dovepress.com/getfile.php?fileID=29184%5Cnhttp://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed13&NEWS=N&AN=20160192>
11. Osova D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol* [internet]. 1998;16(1):139–44. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9440735>

## 8 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

### Medicinrådets fagudvalg vedrørende lungekræft

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

### Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. 2100 København Ø  + 45 70 10 36 00  <a href="mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk">medicinraadet@medicinraadet.dk</a>
<b>Sekretariatets arbejdsgruppe:</b> Jane Skov (projekt- og metodeansvarlig) Nicoline Kerzel Duel (projektgruppe) Tenna Bekker (teamleder) Charlotte Wulff Johansen (koordinator) Anette Pultera Nielsen (koordinator)