

Medicinrådets protokol for revurdering af pembrolizumab i kombination med kemoterapi til behandling af ikke- planocellulær ikke- småcellet lungekræft med PD-L1-ekspression < 1 %

Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

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

Om protokollen

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

Protokollen er udarbejdet med udgangspunkt i [Håndbog for Medicinrådets proces og metode](#) og den ansøgende virksomheds foreløbige ansøgning, der fortæller, hvilke data der findes for lægemidlet.

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

Godkendt af Medicinrådet 1. april 2020

Dokumentnummer 75424

Versionsnummer 1.0

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

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

www.medicinraadet.dk

Sprog: dansk

Format: pdf

Indhold

1	Begreber og forkortelser	3
2	Introduktion	4
2.1	Ikke-småcellet lungekræft	4
2.2	Pembrolizumab i kombination med kemoterapi	5
2.3	Nuværende behandling	6
3	Klinisk spørgsmål	6
3.1	Klinisk spørgsmål 1	6
3.2	Effektmål	6
3.2.1	Kritiske effektmål	7
3.2.2	Vigtige effektmål	8
4	Litteratursøgning	8
5	Databehandling og -analyse	9
6	Evidensens kvalitet	10
7	Andre overvejelser	10
8	Relation til behandlingsvejledning	10
9	Referencer	11
10	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	12
11	Versionslog	14

1 Begreber og forkortelser

ARR:	Absolut risikoreduktion
AUC:	<i>Area under the curve</i>
CI:	Konfidensinterval
DOLG:	Dansk Onkologisk Lungecancer Gruppe
EMA:	<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>
EPAR:	<i>European public assessment report</i>
GRADE:	System til vurdering af evidens (<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>)
HR:	<i>Hazard ratio</i>
IASCL:	<i>International Association for the Study of Lung Cancer</i>
ITT:	<i>Intention-to-treat</i>
MKRF:	Mindste klinisk relevante forskel
NSCLC:	Ikke-småcellet lungekræft (<i>non small-cell lung cancer</i>)
OR:	<i>Odds ratio</i>
OS:	<i>Overall survival</i>
PD-1:	<i>Programmed cell death protein 1</i>
PD-L1:	<i>Programmed death-ligand 1</i>
PFS:	<i>Progression Free Survival</i>
PS:	<i>Performance Status</i>
PICO:	<i>Population, intervention, comparator, intervention</i>
RECIST:	<i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i>
RR:	Relativ risiko

2 Introduktion

Protokollen er udarbejdet, fordi Medicinrådet har modtaget en foreløbig ansøgning fra MSD (Merck Sharp & Dohme), som ønsker, at Medicinrådet revurderer pembrolizumab i kombination med kemoterapi til førstelinjebehandling af patienter med uhelbredelig ikke-planocellulær ikke-småcellet lungekræft med PD-L1-ekspression < 1 %. Vi modtog den foreløbige ansøgning den 23. januar 2020.

Pembrolizumab i kombination med kemoterapi bliver revurderet til patienter med PD-L1-ekspression < 1 % på baggrund af nye publicerede data. Kombinationen er tidligere vurderet i Medicinrådet til tre subpopulationer og blev ikke anbefalet til denne subpopulation på Rådets møde i april 2019.

2.1 Ikke-småcellet lungekræft

Omtrent 4.600 danskere diagnosticeres årligt med lungekræft, og dermed er lungekræft en af de hyppigst forekommende kræftsygdomme i Danmark [1,2]. Af de diagnosticerede har ca. 85-90 % ikke-småcellet lungekræft (NSCLC) [3]. Ikke-småcellet lungekræft inddeles i planocellulære og ikke-planocellulær tumorer. Fagudvalget estimerer, at ca. 25 % af patienterne har planocellulære tumorer og ca. 75 % af ikke-planocellulære tumorer. Langt de fleste ikke-planocellulære tumorer er såkaldte adenokarcinomer.

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

Lungekræft er inddelt i stadier afhængigt af udbredelsesgrad, jævnfør International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) Tumor, Node, Metastasis (TNM)-klassifikation for lungekræft. De epidemiologiske data i protokollen er relateret til TNM version 7 [4], mens man i dansk klinisk praksis i dag anvender version 8. I henhold til version 7 har patienter med spredning til lymfeknuder svarende til N3-sygdom i stadium IIIB, mens stadium IV betegner metastatisk sygdom. Disse stadier betragtes som udgangspunkt som uhelbredelig NSCLC.

I slutningen af 2015 levede knap 10.450 personer med lungekræft, mens cirka 3.700 personer årligt dør af lungekræft [2]. Den seneste årsrapport for danske patienter med lungekræft viser, at i 2017 var 1-årsoverlevelsesraten for patienter med lungekræft uanset stadie 51,4 %, mens 5-års overlevelsen for patienter udredt i 2013 var 15,9 % [5]. Der er altså tale om en sygdom med en relativt dårlig prognose og kort overlevelse efter diagnosetidspunkt for størstedelen af patienterne.

Behandlingsmålet for uhelbredelig NSCLC er symptomlindring og levetidsforlængelse. Patienter med uhelbredelig NSCLC kan få forskellige typer behandling afhængig af tumorkarakteristika. Hvis tumoren har mutationer som en behandling kan målrettes mod (i dansk klinisk praksis drejer det sig om aktiverende Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)-mutationer, samt anaplastisk lymfom kinase (ALK)-translokationer), er en såkaldt targeteret behandling første valg. Ellers vælges behandlingen ud fra om tumor er planocellulær eller ikke-planocellulær, samt mængden af overfladeproteinet Programmed-Death-Ligand 1 (kaldet PD-L1-ekspression).

Den store mængde af mutationer, der ses i lungekræftceller, gør dem til mål for angreb fra immunsystemets T-lymfocytter. Imidlertid kan kræftcellerne afværge disse angreb vha. et overfladeprotein, der er benævnt PD-L1. Det interagerer med Programmed Death-1 (PD-1), som findes på overfladen af T-lymfocytterne. Interaktionen gør, at T-lymfocytten inaktiveres. Mængden af PD-L1 varierer fra tumor til tumor, og kan desuden variere indenfor den enkelte tumor. Der er udviklet lægemidler i form af monoclonale antistoffer, der kan mindske PD-L1's hæmmende effekt på immunsystemet. De kaldes *check-point inhibitor* immunterapi.

PD-L1-ekspressionen kan angives som andelen af tumorceller med PD-L1-ekspression på overfladen [6]. PD-L1-ekspression indgår i EMAs indikation for flere lægemidler i kategorien *check-point inhibitor* immunterapi, og indgår i valg af behandling til patienter med uhelbredelig NSCLC i Danmark [7].

2.2 Pembrolizumab i kombination med kemoterapi

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

Kemoterapi er en samlet betegnelse for en bred vifte af lægemidler, som på forskellig vis hæmmer cellecyklus. I kombinationen med pembrolizumab til NSCLC anvendes platinbaseret kemoterapi, der i Dansk Onkologisk Lungecancer Gruppens (DOLG) referenceprogram og Medicinrådets behandlingsvejledning beskrives som cisplatin eller carboplatin, sammen med vinorelbine eller pemetrexed, efterfulgt af vedligeholdelsesbehandling med pemetrexed [6][7].

Pembrolizumab til ikke-planocellulær NSCLC har følgende EMA-indikation: "Keytruda i kombination med pemetrexed og platinbaseret kemoterapi er indiceret til førstelinjebehandling af metastatisk ikke-planocellulær NSCLC hos voksne uden EGFR- eller ALK-positive mutationer i tumorer". Den samlede indikation er vurderet af Medicinrådet, både som nyt lægemiddel og i Medicinrådets behandlingsvejledning for førstelinjebehandling af ikke-småcellet lungekræft, og her revurderer vi kun en del af indikationen.

Pembrolizumab kan jf. EMA's EPAR gives vægtbaseret eller i fast dosis. Interventionen beskrevet i ansøgers foreløbige ansøgning er fire serier a 200 mg pembrolizumab i kombination med pemetrexed 500 mg/m² og enten carboplatin area under curve (AUC) 5 eller cisplatin 75 mg/m². Serierne blev givet med tre ugers mellemrum.

Det er muligt at fortsætte i vedligeholdelsesbehandling med henholdsvis pembrolizumab 200 mg i kombination med pemetrexed 500 mg/m² hver tredje uge indtil progression i sygdommen eller uacceptable bivirkninger i yderligere 31 serier.

Pembrolizumab som monoterapi eller i kombination med andre lægemidler er EMA-indiceret til behandling af adskillige kræftsygdomme, heriblandt modermærkekræft, Hodgkin lymfom, blærekræft, hovedhalskræft og nyrekræft.

Patienter med PD-L1 ekspression < 1 % udgør ca. 1/3 af patienter med uhelbredelig ikke-planocellulær NSCLC. Fagudvalget vurderer, at kun patienter i Performance Status (PS) 0-1 kan komme i betragtning til behandling med pembrolizumab i kombination med kemoterapi. Derudover kan patienter, som modtager højdosis prednisolon behandling, patienter med alvorlige autoimmune sygdomme, samt patienter med andre relevante kliniske kontraindikationer ikke modtage kombinationsbehandlingen.

Fagudvalget har tidligere estimeret, at populationen af patienter med uhelbredelig ikke-planocellulær NSCLC med PD-L1-ekspression < 1 % udgør ca. 350 patienter om året. Af disse vurderer fagudvalget, at omkring 250 vil være kandidater til behandling med pembrolizumab i kombination med platinbaseret kemoterapi. De resterende patienter vil enten være i PS 2 eller have kontraindikationer.

2.3 Nuværende behandling

Den nuværende behandling i Danmark for patienter med ikke-planocellulære tumorer uden ALK-translokation eller aktiverende EGFR -mutationer er baseret på PD-L1-ekspression. For patienter med PD-L1-ekspression $< 1\%$ benyttes platinbaseret kemoterapi i første linje. I anden linje bliver patienterne behandlet med kemoterapi, f.eks. docetaxel [6].

3 Klinisk spørgsmål

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

3.1 Klinisk spørgsmål 1

Hvilken værdi har pembrolizumab i kombination med platinbaseret kemoterapi sammenlignet med platinbaseret kemoterapi for patienter med PD-L1-ekspression $< 1\%$?

Population

Voksne patienter med uhelbredelig ikke-planocellulær NSCLC, PD-L1-ekspression $< 1\%$ og uden ALK-translokation 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

De valgte effektmål står i tabel 1.

3.2 Effektmål

Medicinrådet mener, at vurderingen af lægemidlets værdi bliver bedst understøttet af de effektmål, vi har nævnt i tabel 1. For hvert effektmål har Medicinrådet fastsat en mindste klinisk relevant forskel (MKRF). I det følgende afsnit argumenterer vi for valget af effektmål og de mindste klinisk relevante forskelle.

For at muliggøre en evt. indplacering i behandlingsvejledningen har fagudvalget valgt førstevalget i den gældende lægemiddelrekommandation som komparator. Fagudvalget har ligeledes valgt at tage udgangspunkt i de effektmål og mindste klinisk relevante forskelle som indgik i Medicinrådets behandlingsvejledning for førstelinjebehandling af uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft, der blev godkendt af Rådet i august 2019.

Tabel 1, Effektmål

Effektmål	Vigtighed	Effektmålsgruppe	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel
Overlevelse	Kritisk	Overlevelse	Median, mdr.	3 måneder
			Andel patienter der overlever i 18 måneder	5 %-point
Behandlingsophør grundet uønskede hændelser	Kritisk	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter	5 %-point
Progressionsfri overlevelse (PFS)	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Median, mdr.	3 måneder
Bivirkninger	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter, der oplever en eller flere grad 3-4 uønskede hændelser	5 %-point
			Gennemgang af bivirkningsprofil	Narrativ vurdering
Livskvalitet	Vigtig	Livskvalitet	Gennemsnitlig ændring over tid i EORTC-QLQ-C30	≥ 10 point

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

3.2.1 Kritiske effektmål

Overlevelse

Forbedret samlet overlevelse (OS) med mindst mulig toksicitet er målet for behandling af uhelbredelig NSCLC. Derfor vurderer fagudvalget, at OS er et kritisk effektmål. Der findes mange relevante effektmål for overlevelse, heriblandt median overlevelse, 1- og 5-årsoverlevelse. I denne sammenhæng vurderer fagudvalget at det er relevant at se på både median OS, samt overlevelseshraten ved 18 måneder. Fagudvalget mener medianen afspejler overlevelsen for den samlede population og vurderer, at 3 måneder er den mindste klinisk relevante forskel i førstelinjebehandling. Derudover ønsker fagudvalget data på raten af patienter, der overlever i 18 måneder. Raten viser, om en gruppe af patienter opnår længerevarende effekt af behandlingen. Her vurderer fagudvalget, at 5 % er den mindste klinisk relevante forskel. Fagudvalget lægger som udgangspunkt hovedvægt på median overlevelse, men ønsker også at se på raten af patienter, der overlever i 18 måneder.

De mindste klinisk relevante forskelle er valgt, fordi der er tale om en sygdom med relativt dårlig prognose, således er omkring halvdelen af patienterne behandlet med platinbaseret kemoterapi i et klinisk studie i live efter et år [8].

Behandlingsophør grundet uønskede hændelser

Fagudvalget finder, at ophør med en effektiv behandling er kritisk for patienterne. Derfor sættes behandlingsophør grundet uønskede hændelser som et kritisk effektmål. Fagudvalget vurderer, at den mindste klinisk relevante forskel er på 5 %-point.

3.2.2 Vigtige effektmål

Progressionsfri overlevelse (PFS)

PFS anvendes til vurdering af sygdomsprogression og er et relevant og ofte benyttet effektmål i onkologiske studier. PFS er defineret som tiden fra randomisering til første dokumentation af progression i henhold til Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST v1.1) [9] eller dødsfald. Fagudvalget vurderer, at PFS er et vigtigt effektmål, som kan supplere det kritiske effektmål overlevelse. Fagudvalget vurderer, at patienterne vil have flere symptomer efter progression. Derfor vil forlænget PFS være af betydning for patienterne, da det reflekterer en periode med mindre symptombyrde for patienterne.

Fagudvalget vurderer, at 3 måneder er den mindste klinisk relevante forskel. Den mindste klinisk relevante forskel er valgt, fordi der er tale om en sygdom med relativt dårlig prognose, således var median PFS for patienter behandlet med platinbaseret kemoterapi 5,1 måneder i et klinisk studie [8].

Bivirkninger

Forekomst af uønskede hændelser grad 3-4 er et udtryk for alvorlig toksicitet af lægemidlet [10]. Fagudvalget vurderer, at der for denne patientgruppe er nogen grad af tolerance for bivirkninger, da alternative behandlingsmuligheder er begrænsede. Fagudvalget anser derfor, at andelen patienter som oplever grad 3-4 uønskede hændelser som et vigtigt effektmål og vurderer, at den mindste klinisk relevante forskel er på 5 %-point.

Derudover ønsker fagudvalget en kvalitativ gennemgang af bivirkningsprofilerne forbundet med intervention og komparator med henblik på at vurdere bivirkningernes type, håndterbarhed og reversibilitet. Der skal specielt fokuseres på de bivirkninger, som adskiller sig mellem de to grupper, inklusiv de bivirkninger der resulterede i dødsfald. Alle bivirkninger skal medtages i den kvalitative gennemgang, inklusiv dem med dødelig udgang (grad 5 toksicitet).

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) [11][12][13]. Hvis et studie rapporterer livskvalitet målt med 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 helbredsstatus. Der anvendes en scoringsskala fra 0-100. En høj score på de fem funktionsskalaer repræsenterer et højt funktionsniveau. En høj score for global helbredsstatus repræsenterer høj livskvalitet, mens en høj score på de tre symptomskalaer repræsenterer høj forekomst af symptomer/problemer [12]. 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.

4 Litteratursøgning

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

Medicinrådet har fundet følgende to fuldtekstartikler fra samme studie, som indeholder en direkte sammenligning mellem pembrolizumab i kombination med kemoterapi og platinbaseret kemoterapi.

- Gandhi L et al: Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018;378(22):2078–92. [8]
- Gadgeel et al: Updated analysis from KEYNOTE-189: pembrolizumab or placebo plus pemetrexed or platinum for previously untreated metastatic nonsquamous non-small-cell lung cancer. *Epub ahead of print*, *Journal of Clinical Oncology* March 2020

Det er tilstrækkeligt datagrundlag til at besvare de(t) kliniske spørgsmål. Ansøger skal derfor ikke søge efter yderligere fuldtekstartikler, men skal konsultere Det Europæiske Lægemiddelagenturs (EMA) European public assessment reports (EPAR) for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er).

5 Databehandling og -analyse

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

Studier og resultater

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

Statistiske analyser

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

Metaanalyser

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

Narrative analyser

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

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

6 Evidensens kvalitet

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

7 Andre overvejelser

Fagudvalget ønsker separate opgørelser for de patienter, der krydsede over fra kontrolarmen til immunterapi i anden linje.

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

8 Relation til behandlingsvejledning

Fagudvalget vil i forbindelse med vurderingen her udarbejde et tillæg til Medicinrådets behandlingsvejledning for førstelinjebehandling af uheldelig ikke-småcellet lungekræft.

9 Referencer

1. Kræftens Bekæmpelse. De hyppigste kræftformer [internet]. 2018. Tilgængelig fra: <https://www.cancer.dk/hjaelp-viden/fakta-om-kræft/kræft-i-tal/de-hyppigste-kræftformer/>
2. NORDCAN - Association of the Nordic Cancer Registries. Kræftstatistik: Nøgletal og figurer. Danmark - Lunge (inkl. luftrør) [internet]. 2017. s. 2. Tilgængelig fra: <http://www-dep.iarc.fr/NORDCAN/DK/StatsFact.asp?cancer=180&country=208>
3. 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*. 2009;1–2.
5. Dansk Lunge Cancer Gruppe. Dansk Lunge Cancer Register årsrapport. 2018.
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. Medicinrådet. Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til førstelinjebehandling af uhelbredelig ikke- småcellet lungekræft. :0–14.
8. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* [internet]. 2018;378(22):2078–92. Tilgængelig fra: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1801005>
9. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* [internet]. 2009 [citeret 17. januar 2018];45(2):228–47. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19097774>
10. National Institute of Cancer. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) [internet]. NIH Publication. 2017. Tilgængelig fra: http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf
11. European Organisation for Research and Treatment of Cancer. EORTC QLQ-LC13 scoring manual. s. 4–5.
12. 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>
13. 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.
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* [internet]. 1998;16(1):139–44. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9440735>

10 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende lungekræft

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

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. th. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 medicinraadet@medicinraadet.dk
Sekretariatets arbejdsgruppe: Jane Skov (projekt- og metodeansvarlig) Agla Jael Fridriksdottir (projektdeltager) Kathrine Juelsgaard Kenting (fagudvalgskoordinator) Louise Greve Dal (sundhedsøkonom)

Bettina Christensen (informationsspecialist)
Jan Odgaard Jensen (biostatistiker)
Tenna Bekker (teamleder)

11 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	1. april 2020	Godkendt af Medicinrådet.