

Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af alectinib til behandling af ALK- positiv ikke-småcellet lungekræft (NSCLC)

Handelsnavn	Alecensa
Generisk navn	Alectinib
Firma	Roche
ATC kode	L01XE36
Virkningsmekanisme	Proteinkinasehæmmer (Anaplastisk Lymfom Kinase (ALK) hæmmer)
Administration/dosis	Oral 600 mg 2 gange dagligt i forbindelse med et måltid
Forventet EMA Indikation	Alecensa er indiceret som monoterapi til førstelinjebehandling af voksne patienter med anaplastisk lymfomkinase (ALK)-positiv, fremskreden ikke-småcellet lungekræft (NSCLC)
Godkendelsesdato	05.02.2018
Offentliggørelsesdato	05.02.2018
Dokumentnummer	12201
Versionsnummer	1.0
Fagudvalg Sekretariatets arbejdsgruppe	Sammensætningen af disse kan ses i bilag 1

Indhold

1	Formål.....	4
2	Baggrund.....	4
2.1	Nuværende behandling.....	5
2.2	Alectinib.....	5
3	Kliniske spørgsmål	5
3.1	Klinisk spørgsmål 1	6
3.2	Valg af effektmål.....	6
	Tabel 1	7
	Tidshorisont.....	7
3.2.1	Kritiske effektmål.....	8
	<i>Progressionsfri overlevelse (PFS)</i>	8
	Behandlingsophør grundet bivirkninger.....	8
3.2.2	Vigtige effektmål	8
	Overlevelse (OS)	8
	Tid til CNS progression.....	8
	Alvorlige bivirkninger (bivirkninger af grad 3-5).....	8
	Livskvalitet	9
	<i>Objektiv responsrate (ORR)</i>	9
3.2.3	Mindre vigtige effektmål	9
	Responsvarighed (duration of response, DOR)	9
	Objektiv responsrate CNS.....	9
4	Litteratursøgning	9
5	Databehandling/analyse.....	11
6	Andre overvejelser	12
7	Referencer	12
8	Bilag	14
8.1	Fagudvalg.....	14
	Fagudvalgets sammensætning.....	14
	Medicinrådets sekretariat.....	14

Forkortelser

ALK:	Anaplastisk Lymfom Kinase
CI:	Konfidensinterval
CNS:	Centralnervesystemet
DOR:	<i>Duration Of Response</i> eller responsvarighed
EGFR:	<i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>
ECOG:	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EMA:	<i>European Medicines Agency</i>
EML4ALK	<i>Echinoderm Microtubule-associated protein-Like 4 (EML4) anaplastic lymphoma kinase (ALK)</i>
EORTC–CTAE:	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
ESMO:	<i>European Society for Medical Oncology</i>
ESMO-MCBS:	<i>European Society for Medical Oncology - Magnitude-of-Clinical-Benefit-Scale</i>
GRADE:	System til vurdering af evidens (<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation System</i>)
HR:	<i>Hazard Ratio</i>
NSCLC:	Ikke små-cellet lungekræft (<i>Non small-cell lung cancer</i>)
OR:	Odds Ratio
ORR:	Objektiv Responstrate
OS	<i>Overall Survival</i>
PD-L1:	<i>Programmed death-ligand 1</i>
PFS	<i>Progression Free Survival</i>
RADS	Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin
RECIST	<i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i>
RR:	Relativ Risiko
SDM:	<i>Standardized Mean Difference</i>

1 Formål

Protokollen har til formål at definere de kliniske spørgsmål, der ønskes belyst i vurderingen af alectinib som mulig standardbehandling til første linje til voksne patienter med lokal fremskreden eller metastatisk ikke-småcellet lungekræft (NSCLC) med ALK tumormutation.

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 indikationsudvidelse af alectinib til førstelinjebehandling modtaget 17. november 2017.

2 Baggrund

Omtrent 4.200 danskere diagnosticeres årligt med lungekræft og dermed er lungekræft en af de hyppigst forekommende kræftsygdomme i Danmark. Af de diagnosticerede har ca. 85 % NSCLC. Lungekræft inddeles i stadier afhængigt af udbredelsesgrad. I henhold til 7. udgave af TNM-klassifikation for lungekræft har patienter med spredning til lymfeknuder svarende til N3 sygdom i stadium IIIB, mens stadium IV betegner metastatisk sygdom.

I en tidligere behandlingsvejledning fra RADS (Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin) estimeres det, at gruppen med stadium IV sygdom udgør ca. 2.200 – 2.500 patienter årligt. Heraf har ca. 25 % tumor af planocellulær histologi og ca. 75 % af ikke-planocellulær histologi. Langt de fleste tumorer af ikke-planocellulær histologi er adenokarcinomer.

I slutningen af 2014 levede knap 9.900 personer med lungekræft, mens cirka 3.700 personer årligt dør af lungekræft [1]). Prognosen for lungekræft var en 1 års overlevelsesrate for patienter med lungekræft stadie IIIB på 48,5 % i 2014 og for stadie IV 25,3 %. Tilsvarende var 5-års overlevelsen 4,6 % ved stadie IIIB og 2 % ved stadie IV [1,2].

Der kendes mange tumormarkører, hvoraf enkelte har betydning for behandlingen; EGFR-aktiverende mutationer findes hos ca. 10 % af alle adenokarcinomer, mens ALK-translokation findes hos 3-5 % af alle adenokarcinomer [3]. Incidensen for ALK-positiv NSCLC patienter i Danmark estimeres til at være 35 patienter årligt ifølge Dansk Lunge Cancer Gruppe & Dansk Lunge Cancer Register [4].

Mange patienter med ALK-positiv NSCLC vil med tiden få progression, ofte i centralnervesystemet (CNS) [5]. Generelt beskrives incidensen af hjernemetastaser blandt patienter med ALK-positiv NSCLC som værende høj og studier har vist, at 35-50 % af de inkluderede patienter havde hjernemetastaser. Patienter med hjernemetastaser oplever betydelig morbiditet og reduceret livskvalitet, ofte med neurologiske dysfunktioner og kognitive ændringer og med en median overlevelse på 3-6 måneder [5,6].

2.1 Nuværende behandling

Fremskreden NSCLC er en ikke-kurabel sygdom, hvor behandlingsmålet er symptomlindring og levetidsforlængelse. Behandlingen af metastatisk sygdom er systemisk behandling i form af kemoterapi, immunterapi eller targeteret behandling [2].

Patienter med ALK-positiv NSCLC kan behandles med tyrosinkinasehæmmeren crizotinib, der er godkendt af KRIS som førstelinjebehandling. Behandlingen gives indtil progression eller intolerable bivirkninger. Ved progression på crizotinib vurderes patienten med henblik på andenlinje ALK-hæmmer (ceritinib eller alectinib). Fagudvalget forventer, at omkring 30 patienter årligt er kandidater til targeteret behandling med ALK inhibitorer.

På grund af blod-hjerne-barrieren er transporten af mange lægemidler begrænset og metastaser i CNS er derfor vanskelige at rette behandling imod. Derudover er meget kemoterapi substrat for lægemiddel-efflux-transportere, såsom P-glykoprotein, som i udtalt grad findes i blodhjernebarrieren. Dette medvirker til en lav koncentration af lægemidlet i CNS med deraf følgende begrænset effekt på tumor [5]. Blandt ALK-positiv NSCLC patienter, der modtog crizotinib i et retrospektivt studie, fik 46 % deres første progression i CNS [7].

Patienter, der progredierer på ALK-hæmmere i første og anden linje, tilbydes efterfølgende behandling jf. retningslinjen for ikke-planocellulær NSCLC uden ALK-mutation [8].

2.2 Alectinib

Alectinib er en selektiv hæmmer af ALK- og RET-tyrosinkinase. I prækliniske studier har hæmning af ALK-tyrosinkinase-aktivitet medført blokering af de efterfølgende signalveje og induktion af tumorcelledød (apoptose). Prækliniske data indikerer, at alectinib ikke er substrat for p-glykoprotein eller brystcancer-resistensprotein (BCRP), begge efflux-transportører i blod-hjerne-barrieren, hvorfor alectinib kan passere og tilbageholdes i centralnervesystemet (CNS). Dette kan have en specifik relevans i forhold til CNS metastaser. Alectinib har allerede indikationen til andenlinjebehandling efter progression eller intolerable bivirkninger af crizotinib.

Alectinib har den 18. december 2017 fået European Medicines Agency (EMA) godkendelse af indikationsudvidelse til: Monoterapi til førstelinjebehandling af voksne patienter med ALK-positiv fremskreden NSCLC. Det er denne indikationsudvidelse, den modtagne foreløbige ansøgning fra Roche og herværende protokol omfatter.

Alectinib administreres oralt af patienten selv i hjemmet som fast dosis 600 mg 2 gange dagligt i forbindelse med et måltid. Lægemidlet findes i kapsler af 150 mg.

3 Kliniske spørgsmål

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

3.1 Klinisk spørgsmål 1

- *Hvad er den kliniske merværdi af alectinib til patienter med ALK-positiv ikke-kurabel NSCLC stadie III – IV sammenlignet med crizotinib?*

Population

Voksne patienter med NSCLC (ikke-kurabelt stadie III-IV) og ALK positiv mutation som ikke tidligere har modtaget systemisk behandling for deres fremskredne sygdom (førstelinje).

Intervention

Alectinib, jf. afsnit 2.2

Komparator

Crizotinib administreres oralt af patienten selv i hjemmet som fast dosis 250 mg 2 gange daglig.

Effektmål

Tabel 1 summerer de valgte effektmål.

3.2 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 kliniske 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

Effektmål*	Vigtighed	Kategori	Mindste klinisk relevante forskelle (absolutte værdier)
Progressionsfri overlevelse (PFS)	Kritisk	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Median på 3 måneder
Behandlingsophør grundet bivirkninger	Kritisk	Alvorlige symptomer og bivirkninger	5 % ARR
Overlevelse (OS)	Vigtig	Overlevelse	Median på 3 måneder
Tid til CNS progression	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Median på 3 måneder
Bivirkninger grad 3-5	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkning	5 % ARR
Livskvalitet EORTC-QLQ-C30	Vigtig	Helbredsrelateret livskvalitet	Gennemsnitlig ændring over tid i EORTC-QLQ-C30 \geq 5 point
Objektiv responsrate	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	5 % ARR
Responsvarighed	Mindre vigtig		
Objektiv responsrate CNS	Mindre vigtig		

Tabel 1 Oversigt over valgte effektmål. For hver effektmål er angivet deres vigtighed. For kritiske og vigtige effektmål er desuden angivet den mindste klinisk relevante forskel samt indplacering i de fire kategorier (overlevelse, alvorlige symptomer og bivirkninger, livskvalitet og ikke-alvorlige symptomer og bivirkninger).
* For alle effektmål ønskes data med længst mulig opfølgningstid.

Tidshorisont

For alle effektmål, både for intervention og komparator, ønskes data med længst mulig opfølgningstid. Den samlede kliniske merværdi ønskes baseret på en tidshorisont på 18 måneder, baseret på den angivne mediane observationsvarighed. Såfremt der ikke eksisterer data med denne tidshorisont, ønskes en så lang opfølgningstid som muligt.

3.2.1 Kritiske effektmål

Progressionsfri overlevelse (PFS)

PFS anvendes til vurdering af sygdomsprogression. PFS er en relevant markør i onkologiske studier, og i vurdering af førstelinjebehandling finder fagudvalget, at PFS er mere kritisk end overall survival (OS), da det bedre afspejler effekten af den enkelte behandling og ikke indeholder en evt. effekt af andenlinjebehandling. 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 absolut risikoreduktion (ARR) på 5 % som klinisk relevant.

Behandlingsophør grundet bivirkninger

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

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.

3.2.2 Vigtige effektmål

Overlevelse (OS)

Forbedret samlet overlevelse med mindst mulig toksicitet er det optimale mål for kræftbehandling. Der findes mange relevante effektmål for overlevelse, heriblandt 1 og 5 års overlevelse, men i denne sammenhæng er median Overall Survival (OS) vurderet som det mest relevante effektmål. Det vurderes at 3 måneder er den mindste klinisk relevante forskel i førstelinjebehandling. Der refereres til European Society for Medical Oncology - Magnitude-of-Clinical-Benefit-Scale ESMO-MCBS v 1.0 form 2a til evaluering af non-kurativ intervention for studier med OS som primær effektmål [9]. I fald der ikke er data med tilstrækkelig opfølgningstid til at give et sikkert estimat, anser fagudvalget en absolut risikoreduktion (ARR) på 5 % som klinisk relevant. Fagudvalget vurderer, at OS en vanskelig effektparameter at vurdere i førstelinjestudier pga. muligheden for effekt af behandling i efterfølgende linjer (cross-over), hvorfor den er vurderet som et vigtigt og ikke kritisk effektmål.

Tid til CNS progression

Da ALK-positiv NSCLC ofte metastaserer til CNS, anser fagudvalget "tid til CNS progression" som et vigtigt effektmål. 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 absolut risikoreduktion (ARR) på 5 % 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 defineret ved European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Common Terminology Criteria for Adverse Events (EORTC – CTAE 2006) [10]. 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 EORTC-QLQ-LC13 [11–13]. Hvis et studie rapporterer livskvalitet baseret på flere af disse instrumenter, da 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 [11]. Den mindste klinisk relevante forskel baserer sig på en lille ændring defineret som 5-10 point på den globale skala. En moderat ændring er 10-20 point, og en stor ændring er > 20 point [14].

Livskvalitet vurderes på EORTC-QLQ-C30, men såfremt der findes data på EORTC-QLQ-LC13, der er et specifikt instrument for lungekræft, ønsker fagudvalget også data fra dette [12]. Disse data vil indgå i den samlede vurdering, og der er ikke defineret en mindste klinisk relevant forskel.

Objektiv responsrate (ORR)

ORR 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 %.

3.2.3 Mindre vigtige effektmål

Responsvarighed (duration of response, DOR)

Responsvarighed er defineret som tiden fra respons i henhold til progression [15]. Fagudvalget vurderer dette som et mindre vigtigt effektmål, der i høj grad dækkes af det kritiske effektmål PFS.

Objektiv responsrate CNS

Fagudvalget vurderer dette som et mindre vigtigt effektmål, der i høj grad dækkes af det vigtige effektmål ”tid til CNS progression”.

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 er angivet i tabellen herunder. Både indekseret (fx Medical Subject Headings, MeSH) og fritekstsøgning skal anvendes. Litteratursøgning skal indeholde de nedenstående termer, men er ikke afgrænset til disse.

<p>[alectinib, Alecensa]</p> <p>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.</p>	<p>Blokkene til venstre og højre kombineres med AND</p>	<p>[non-small cell lung cancer]</p> <p>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.</p>
<p>Ovenstående og nedenstående blokke kombineres med AND</p>		
<p>[crizotinib, Xalkori]</p> <p>Udover termer for det generiske navn, handelsnavn, 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.</p>		

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. Som udgangspunkt skal alle prospektive interventionsstudier, der opfylder de kliniske spørgsmål som er specificeret i protokollen, inkluderes. Såfremt der ikke findes randomiserede direkte sammenlignende studier, som kan belyse det kliniske spørgsmål, skal der søges efter randomiserede eller kontrollerede studier, som muliggør indirekte sammenligninger. Såfremt det ikke findes, søges efter ukontrollerede studier.

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.

Vurderingen af klinisk merværdi baseres på data fra publicerede fuldtekstartikler og data fra EMA's EPAR – Public assessment report. Data skal derudover stemme overens med protokollens beskrivelser.

Upublicerede data, og data fra fx 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 ansøgningskemaet og i rapporten vedr. klinisk merværdi.

5 Databehandling/analyse

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

Alt relevant data skal som udgangspunkt ekstraheres ved brug af Medicinrådets ansøgningskema. 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 kliniske spørgsmål specielt ift. 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 ikke- alvorlige 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) = $30 - 30 \cdot 0.5 = 15$ %-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 studierne validitet og relevans.

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

Hvis det ikke er en mulighed at udarbejde metaanalyser (herunder netværksmetaanalyser), syntetiseres data narrativt. Studie- og patientkarakteristika samt resultater fra de inkluderede studier beskrives narrativt og i tabelform med angivelse af resultater per 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 syntese metode (metaanalyse eller narrativ beskrivelse) begrundes, og specifikke analysevalg truffet i forhold til metoden skal fremgå tydeligt.

6 Andre overvejelser

Fagudvalget bemærker, at der i studiet som ligger til grund for den foreløbige ansøgning indgår patienter i performance status 0-2. Såfremt der findes observationelle data på patienter i performance status 3-4 er fagudvalget interesserede i en beskrivelse af disse.

7 Referencer

1. NORDCAN - Association of the Nordic Cancer Registries. Kræftstatistik: Nøgletal og figurer. 2016.
2. Dansk Lunge Cancer Gruppe & Dansk Lunge Cancer Register. Årsrapport 2015. 2015.
3. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS). RADS Baggrundsnotat for medicinsk behandling af ikke-småcellet lungecancer (NSCLC) i stadium IV. Version 1. København: Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS); 2015. Dok nr. 144032.
4. Dansk Lunge Cancer Gruppe & Dansk Lunge Cancer Register. Årsrapport. Copenhagen; 2016.
5. Baik C, Chamberlain M, Chow L. Targeted Therapy for Brain Metastases in EGFR-Mutated and ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2015;10(9):1268–78.
6. D'Antonio C, Passaro A, Gori B, Del Signore E, Migliorino MR, Ricciardi S, et al. Bone and brain metastasis in lung cancer: recent advances in therapeutic strategies. *Ther Adv Med Oncol*. 2014;6(3):101–14.
7. Weickhardt AJ, Scheier B, Burke JM, Gan G, Lu X, Bunn PA, et al. Local ablative therapy of oligoprogressive disease prolongs disease control by tyrosine kinase inhibitors in oncogene-addicted non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2012;7(12):1807–14.
8. DOLG. Referenceprogram 2017, kapitel 4. NSCLC stadie IV. Copenhagen; 2017.
9. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U, Kerst JM, Sobrero A, Zielinski C, et al. A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2015;26(8):1547–73.
10. Common Terminology Criteria for Advers Events v4.0 (CTCAE). National Cancer Institute Cancer Therapy Evaluation Program; 2010 jun.
11. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst*. 1993;85(5):365–76.
12. 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

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.* 1998;16(1):139–44.
15. 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.* 2009;45(2):228–47.

8 Bilag

8.1 Fagudvalg

Fagudvalgets sammensætning

<i>Formand</i>	<i>Indstillet af</i>
Christa Haugaard Nyhus, formand Overlæge	Lægevidenskabelige selskaber (LVS)
<i>Medlemmer</i>	<i>Udpeget af</i>
Oluf Dimitri Røe overlæge	Region Nordjylland
Stefan Starup Jeppesen Afdelingslæge	Region Syddanmark
Jeanette Haar Ehlers Overlæge	Region Sjælland
Hanne Linnet Ledende overlæge	Region Midt
Lotte Engell-Nørregaard Afdelingslæge	Region Hovedstaden
Nina Voldby Overlæge	Dansk Selskab for Lungemedicin (DSL)
Nille Behrendt Overlæge	Dansk Patologiselskab (DPAS)
Nina Hannover Bjarnason Overlæge, dr.med.	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Michael Green Lauridsen Farmaceut	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Patient	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) Charlotte Wulff Johansen (koordinator) Jette Østergaard Rathe Agla Jael Fridriksdottir Tenna Bekker