

Medicinrådets protokol  
for en fælles regional  
behandlingsvejledning  
vedrørende lægemidler  
til andenlinjebehandling  
af ikke-småcellet  
lungekræft med ALK-  
translokation eller EGFR-  
mutation

## 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.

## Om protokollen

Protokollen er grundlaget for Medicinrådets arbejde med en behandlingsvejledning. Den indeholder et eller flere kliniske spørgsmål, som Medicinrådet skal basere sin vurdering på.

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

## Dokumentoplysninger

|                     |                  |
|---------------------|------------------|
| Godkendelsesdato    | 25. februar 2020 |
| Ikrafttrædelsesdato | 27. februar 2020 |
| Dokumentnummer      | 73168            |
| Versionsnummer      | 1.1              |

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

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

[www.medicinraadet.dk](http://www.medicinraadet.dk)

Sprog: dansk

Format: pdf

Udgivet af Medicinrådet, 27. februar 2020

## Indhold

|     |  |    |
|-----|--|----|
| 1   | Forkortelser.....  | 3  |
| 2   | Formål.....  | 4  |
| 3   | Baggrund.....  | 5  |
| 3.1 | Lungekræft .....   | 5  |
| 3.2 | Behandling af NSCLC med EGFR-mutationer eller ALK-translokation.....   | 6  |
| 3.3 | Definition af begreber.....  | 7  |
| 3.4 | Lægemidlerne .....   | 8  |
| 4   | Kliniske spørgsmål .....   | 9  |
| 4.1 | Klinisk spørgsmål 1 .....  | 9  |
| 4.2 | Klinisk spørgsmål 2.....   | 9  |
| 4.3 | Valg af effektmål .....  | 10 |
| 5   | Andre overvejelser.....  | 13 |
| 6   | Øvrige forhold .....   | 14 |
| 7   | Strategi for litteratursøgning og udvælgelse af litteratur .....       | 14 |
| 7.1 | Søgning efter kliniske retningslinjer.....                             | 15 |
| 7.2 | Søgning efter systematiske oversigtsartikler og primærstudier.....     | 15 |
| 7.3 | Udvælgelse af litteratur .....   | 16 |
| 8   | Kvalitetsvurdering .....   | 17 |
| 9   | Databehandling og analyse .....  | 17 |
| 10  | Referencer.....  | 19 |
| 11  | Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet..... | 21 |
| 12  | Versionslog .....  | 22 |

## 1 Forkortelser

|          |  |
|----------|--|
| AE's:    | Uønskede hændelser ( <i>adverse events</i> )   |
| ALK:     | Anaplastisk lymfomkinase   |
| CI:      | Konfidensinterval  |
| CNS:     | Centralnervesystemet   |
| DOLG:    | Dansk Onkologisk Lungecancer Gruppe  |
| EGFR:    | <i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>  |
| EMA:     | <i>European Medicines Agency</i>   |
| EORTC    |  |
| QLQ-C30: | <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-life Questionnaire-Core 30</i>      |
| EPAR:    | <i>EMAs public assessment report</i>   |
| GRADE:   | System til vurdering af evidens ( <i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> ) |
| HR:      | <i>Hazard ratio</i>  |
| NMA:     | Netværksmetaanalyse  |
| NSCLC:   | Ikke-småcellet lungekræft ( <i>Non-small cell lung cancer</i> )  |
| OR:      | <i>Odds ratio</i>  |
| OS:      | <i>Overall survival</i>  |
| PFS:     | Progressionsfri overlevelse ( <i>progression free survival</i> )   |
| PICO:    | <i>Population, interventions, comparator, outcomes</i>   |
| RADS:    | Rådet for anvendelse af dyr sygehusmedicin   |
| RECIST:  | <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>  |
| ROS-1:   | ROS proto-oncogene 1   |
| RR:      | Relativ risiko   |
| SUCRA:   | <i>Surface under the cumulative ranking</i>  |
| TKI:     | Tyrosinkinasehæmmere ( <i>tyrosin kinase inhibitors</i> )  |
| TNM:     | <i>Tumor, Node, Metastasis</i> klassifikation af lungekræft  |

## 2 Formål

Denne protokol for behandlingsvejledning vedrørende andenlinjebehandling af uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft (NSCLC) omhandler patienter, som har aktiverende Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)-mutationer eller anaplastisk lymfomkinase (ALK)-translokation. Medicinrådet ønsker i protokollen at opstille kliniske spørgsmål, som kan undersøge evidensen for klinisk effekt og sikkerhed samt angive retningslinjer for anvendelse af eksisterende og nye lægemidler på terapiområdet. Herunder skal der redegøres for, om der er klinisk betydende forskelle på lægemidlerne, eller om to eller flere af lægemidlerne kan ligestilles.

Medicinrådet begrundede sin indstilling til en gennemgang af området som følger:

- Terapiområdet udgør en væsentlig udgiftspost eller er i stærk udgiftsvækst og rummer sandsynlighed for, at to eller flere lægemidler kan ligestilles.
- Terapiområdet omfatter nye lægemidler, som afventer behandling i Medicinrådet eller er anbefalet som mulig standardbehandling af Medicinrådet. Aktuelt drejer det sig om:
  - Lorlatinib, protokol godkendt 30. september 2019, vurdering forventes påbegyndt november 2019.

Desuden har Medicinrådet anbefalet flere nye lægemidler og indikationsudvidelser for førstelinjebehandling (se [Medicinrådets behandlingsvejledning](#) vedrørende lægemidler til førstelinjebehandling af uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft) som betyder, at behandlingsmuligheder i anden linje er ændret for enkelte populationer.

### *Opdeling af baggrundsdokumenter*

Baggrundsdokumenterne for behandlingsvejledningen for andenlinjebehandling af NSCLC vil blive udarbejdet i to dele. Dette er protokollen for første del af andenlinjebehandlingsvejledningen, som vil omfatte patienter med aktiverende EGFR-mutation eller ALK-translokation, som tidligere har modtaget targeteret behandling i første linje (se afsnit 3.1 for definition af targeteret behandling). Anden del vil omhandle patienter uden aktiverende EGFR-mutation eller ALK-translokation, som tidligere har modtaget kemoterapi og/eller immunterapi.

Der vil blive udarbejdet en samlet behandlingsvejledning for andenlinjebehandling, men to separate protokoller og baggrundsdokumenter, jævnfør ovenstående.

Behandlingsvejledningen for andenlinjebehandling af NSCLC tager udgangspunkt i behandlingsvejledning for første linje, således de kliniske spørgsmål i denne protokol omhandler patienter, der har modtaget standardbehandling i første linje jf. Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til førstelinjebehandling af uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft. Sekretariat og fagudvalg tilstræber, at behandlingsvejledningerne for førstelinjebehandling og andenlinjebehandling bliver indbyrdes konsistente.

### *Fokus på standardbehandling*

Denne protokol fokuserer på patientpopulationer, som jf. Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til førstelinjebehandling af uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft, har modtaget alectinib i første linje (ca. 95 % af patienter med ALK-translokation, se figur 1) og osimertinib i første linje (ca. 95 % af patienter med aktiverende EGFR-mutationer, se figur 2). Fagudvalget vurderer, at der er meget få patienter, som vil modtage andre lægemidler end de anbefalede førstevalg som førstelinjebehandling. Derfor vil disse patientpopulationer ikke indgå i denne behandlingsvejledning, da dens fokus er standardbehandling.

## 3 Baggrund

### 3.1 Lungekræft

I 2017 blev 4.856 danskere diagnosticeret med lungekræft [1], og dermed er lungekræft en af de hyppigst forekommende kræftsygdomme i Danmark [2]. Lungekræft inddeles i fire stadier (I-IV) afhængigt af udbredelsesgrad [3]. Stadietinddelingen foretages jævnfør *Tumor, Node, Metastasis* (TNM)-klassifikation for lungekræft. De epidemiologiske data i dette afsnit stammer fra Tumor Node Metastasis (TNM) version 7-klassifikationen. TNM 8 er efterfølgende indført i Danmark [3]. Stadie III betyder, at tumor enten har en vis størrelse, indvækst i nærliggende struktur eller spredning til regionale lymfeknuder. Metastatisk lungekræft betegnes som stadie IV og er uhelbredelig. Nogle patienter med lungekræft i stadie III betragtes også som havende uhelbredelig lungekræft og behandles som patienter i stadie IV. Der blev i 2017 registreret 417 danskere med lungekræft stadium IIIB sygdom og 2.098 med stadium IV sygdom [1]. Der findes to overordnede typer lungekræft: småcellet lungekræft og ikke-småcellet lungekræft (NSCLC). Ca. 85 % af de patienter, som blev diagnosticeret med lungekræft i Danmark i 2017, havde NSCLC [1]. NSCLC inddeles overordnet i to kategorier: planocellulær og ikke-planocellulær. De fleste patienter i denne gruppe har adenokarcinomer.

#### *ALK-translokation og aktiverende EGFR-mutation*

Der kendes flere biomarkører, hvoraf enkelte har betydning for behandlingen: aktiverende Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)-mutationer, som er punktmutationer i receptoren, samt anaplastisk lymfomkinase (ALK)-translokation [4], som er en fusion af to gener i kræftcellerne. Både EGFR-mutation og ALK-translokation medfører uhæmmet cellevækst. Man undersøger rutinemæssigt for EGFR og ALK hos patienter med ikke-planocellulær NSCLC, da de langt overvejende er at finde i tumorer af denne type og kun yderst sjældent i planocellulære tumorer [5]. Der kan dog undersøges for disse biomarkører hos patienter med planocellulær NSCLC, der er ikkerygere, hvis det findes relevant.

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 [6,7]. For andre patienter, der ikke er rygere, kan sjældnere markører (eksempelvis ROS-1) i nogle tilfælde også selekttere patienter til targeteret behandling. Denne behandlingsvejledning vil ikke omfatte sidstnævnte patienter.

I 2017 havde 0,9 % af alle patienter med lungekræft i Danmark ALK-translokation, svarende til 43 patienter, som, jf. Medicinrådets behandlingsvejledning for NSCLC, modtager førstelinjebehandling med alectinib. Fagudvalget estimerer et frafald på ca. 10 % efter targeteret førstelinjebehandling, og dermed vurderes det, at omkring 39 patienter årligt er kandidater til andenlinjebehandling.

I 2017 havde 3,3 % af alle patienter med lungekræft i Danmark aktiverende EGFR-mutation, svarende til 161 patienter. Osimertinib er standardbehandling i første linje, jf. Medicinrådets behandlingsvejledning for førstelinjebehandling af NSCLC. Fagudvalget estimerer et frafald på ca. 10 % efter targeteret førstelinjebehandling, og dermed vurderes det, at omkring 145 patienter årligt er kandidater til andenlinjebehandling.

I 2017 var 1-års overlevelsesraten fra diagnosetidspunktet for patienter med NSCLC stadie IIIB på 51 % og for stadie IV på 27,7 % [1]. Overlevelsen for patienter med NSCLC og enten EGFR-aktiverende mutationer eller ALK-translokation er betydeligt bedre end overlevelsen for den samlede gruppe af patienter med lungekræft, såfremt patienterne behandles med TKI'er. De seneste resultater fra kliniske studier vedr.

patienter med aktiverende EGFR-mutation indikerer en median overlevelse på ca. 3 år, hvis de behandles med EGFR-TKI.

Omkring halvdelen af patienter med NSCLC med ALK-translokation [8,9] og ca. 1/3 af patienter med en aktiverende EGFR-mutation [10,11] vil i deres sygdomsforløb få metastaser til centralnervesystemet (CNS). Patienter med hjernemetastaser oplever betydelig morbiditet og reduceret livskvalitet, ofte med neurologiske symptomer og kognitiv påvirkning.

### 3.2 Behandling af NSCLC med EGFR-mutationer eller ALK-translokation

Målet med behandling af uhelbredelig NSCLC er livsforlængelse og symptomlindring. Behandlingen baseres på forskellige biomarkører, herunder ALK-translokation og aktiverende EGFR-mutation.

#### *Behandling af patienter med NSCLC med ALK-translokation*

Andenlinjebehandling efter alectinib er på nuværende tidspunkt platinbaseret kemoterapi eller immunterapi, jf. DOLGs retningslinjer [12]. Se figur 1 for overblik over behandlingsmuligheder for patienter med ALK-translokation.

#### *Behandling af patienter med NSCLC med aktiverende EGFR-mutation*

Andenlinjebehandling med EGFR-TKI har tidligere været en mulighed i de tilfælde, hvor patienten udviklede T790M-mutation ved progression under førstelinjebehandling med EGFR-TKI (afatinib, gefitinib eller erlotinib). Andenlinjebehandling med osimertinib var kun indikeret efter påvisning af denne mutation (som opstod hos ca. halvdelen af patienterne behandlet med EGFR-TKI i første linje). Efter anbefalingen af osimertinib som mulig standardbehandling i første linje [6] er andenlinjebehandling efter osimertinib på nuværende tidspunkt platinbaseret kemoterapi eller immunterapi, jf. DOLGs retningslinjer [12]. Se figur 2 for overblik over behandlingsmuligheder for patienter med aktiverende EGFR-mutationer.

#### *Ikke-targeterede behandlinger (kemoterapi og immunterapi)*

Patienter med ALK-translokation eller aktiverende EGFR-mutationer kan efter førstelinjebehandling med targeteret behandling behandles med kemoterapi og/eller immunterapi. For regimer og doseringer af kemoterapi henvises til gældende kliniske retningslinjer.

Den store mængde af mutationer, der ses i mange typer kræftceller, gør dem til mål for angreb fra immunsystemets T-celler. Imidlertid har kræftcellerne mange måder at afværge disse angreb på, blandt andet ved hjælp af et overfladeprotein, der er benævnt Programmed Death-Ligand 1 (PD-L1). PD-L1 interagerer med Programmed Death-1 (PD-1) proteinet, som findes på overfladen af T-lymfocytterne. Interaktionen gør, at T-lymfocytter inaktiveres. Der findes forskellige lægemidler i kategorien *check point inhibitor* immunterapi til behandling af NSCLC. Pembrolizumab er den eneste *check point inhibitor* immunterapi, som har markedsføringstilladelse til patienter med NSCLC, som ikke har fået platinbaseret kemoterapi. Pembrolizumab er et monoklonalt, humaniseret antistof rettet mod PD-1-receptoren. Ved at blokere interaktionen mellem PD-L1 og PD-1 kan pembrolizumab derfor genetablere immunsystemets angreb af tumorceller. Pembrolizumab gives som monoterapi eller i kombination med kemoterapi, afhængig af tumorhistologi samt PD-L1-udtryk.

### 3.3 Definition af begreber

Fagudvalget ønsker i denne behandlingsvejledning at benytte følgende definitioner:

#### *Samme virkningsmekanisme*

Ved targeteret behandling med TKI'er forstår fagudvalget begrebet *samme virkningsmekanisme* som to behandlinger, der angriber samme molekulære target i kræftcellen. Dvs. at en TKI, der angriber deletion 19 i EGFR-genet og et lægemiddel, der både angriber deletion 19 og T790M i EGFR-genet, ikke har identiske molekulære targets og derfor har forskellige virkningsmekanismer.

Fagudvalget tager ikke stilling til virkningsmekanismer på overordnet plan, men vurderer evidensen for hvert enkelt lægemiddel i de respektive behandlingssekvenser, der vurderes i denne behandlingsvejledning.

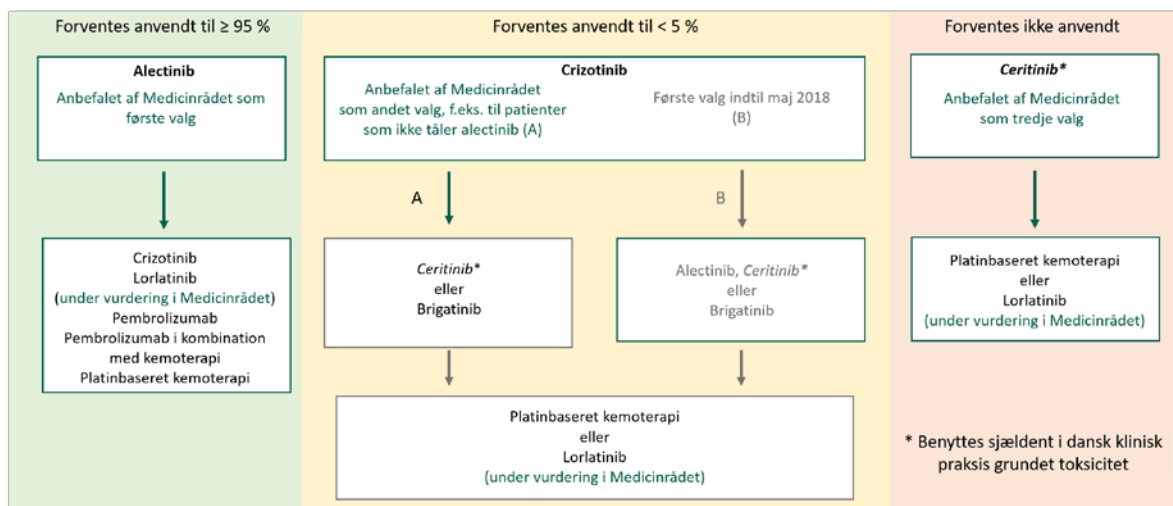
#### *Behandlingslinjer*

Førstelinjebehandling til patientpopulationerne i denne protokol, osimertinib (til patienter med aktiverende EGFR-mutation) og alectinib (til patienter med ALK-translokation), gives til progression (i henhold til RECIST-kriterierne) eller intolerable bivirkninger.

Fagudvalget vurderer, at patienter, som oplever intolerable bivirkninger af targeteret førstelinjebehandling, kan overgå til behandling med et andet lægemiddel, der virker mod samme target. Disse patienter vil stadig være i førstelinjebehandling, indtil progression opstår ved det lægemiddel, som patienten kan tolerere. Patienter, der progredierer under førstelinjebehandling, vil derimod gå videre i medicinsk behandling svarende til andenlinjebehandling.

Fagudvalget vil i denne behandlingsvejledning for andenlinjebehandling af patienter med NSCLC med ALK-translokation eller aktiverende EGFR-mutation tage stilling til behandling med TKI'er på hinanden følgende behandlingslinjer, hvor relevant.

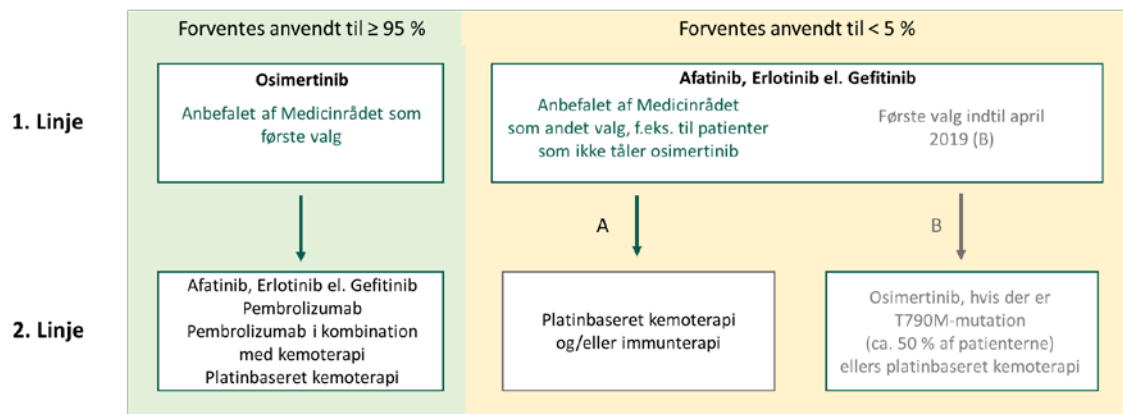
**Figur 1: Behandlingslinjer for patienter med ALK-translokation**



Figur 1: Oversigt over behandlingslinjer for lægemidler til patienter med ALK-translokation. Jf. Medicinrådets behandlingsvejledning for NSCLC forventes mindst 95 % af patienter med ALK-translokation at kunne modtage alectinib som førstelinjebehandling. Det forventes, at under 5 % af patienter med ALK-translokation ikke kan tåle alectinib, hvorfor de vil blive behandlet med crizotinib i første linje. Der vil i denne behandlingsvejledning for anden linje kun indgå kliniske spørgsmål for patienter, som har modtaget alectinib i første linje. Den grå tekst indikerer en behandlingsrække, som ikke længere benyttes i dansk klinisk praksis.



**Figur 2: Behandlingslinjer for patienter med aktiverende EGFR-mutation**



Figur 2: Oversigt over behandlingslinjer for lægemidler til patienter med aktiverende EGFR-mutation. Jf. Medicinrådets behandlingsvejledning for NSCLC forventes mindst 95 % af patienter med aktiverende EGFR-mutationer at kunne modtage osimertinib som førstelinjebehandling. Det forventes, at under 5 % af patienter med aktiverende EGFR-mutationer ikke kan tåle osimertinib, hvorfor de kan modtage en af fire ligestillede EGFR-TKI'er i første linje. Der vil i denne behandlingsvejledning for anden linje kun indgå klinisk spørgsmål for patienter, som har modtaget osimertinib i første linje. Den grå tekst indikerer en behandlingsrække, som ikke længere benyttes i dansk klinisk praksis.

### 3.4 Lægemidlerne

**Tabel 1: Lægemidler som indgår i behandlingsvejledningen**

| Aktivt stof  | ATC-kode  | Virkningsmekanisme                               | Dosering   |
|--|---|--|--|
| Afatinib   | L01XE13   | EGFR-TKI   | Tablet 40 mg én gang dagligt   |
| Crizotinib   | L01XE16   | ALK-TKI  | Tablet 250 mg to gange dagligt   |
| Erlotinib  | L01XE03   | EGFR-TKI   | Tablet 150 mg én gang dagligt  |
| Lorlatinib   | L01XE44   | ALK-TKI  | Tablet 100 mg én gang dagligt  |
| Gefitinib  | L01XE02   | EGFR-TKI   | Tablet 250 mg én gang dagligt  |
| Kemoterapi   | Pemetrexed L01BA04<br>Cisplatin L01XA01<br>Carboplatin L01XA02<br>Vinorelbin L01CA04        | Cytostatika                                      | Dosering efter gældende kliniske retningslinjer  |
| Pembrolizumab  | L01XC18   | Monoklonalt antistof mod PD-1                    | Intravenøs infusion givet hver tredje eller sjette uge, max. to år   |
| Pembrolizumab i kombination med pemetrexed, og cisplatin eller carboplatin | Pembrolizumab L01XC18<br><br>Pemetrexed L01BA04<br>Cisplatin L01XA01<br>Carboplatin L01XA02 | Monoklonalt antistof mod PD-1<br><br>Cytostatika | Fire serier pembrolizumab og kemoterapi, givet hver 3. uge som intravenøs infusion.<br>Pembrolizumab og pemetrexed eller pembrolizumab monoterapi kan fortsættes i op til 35 serier til progression eller intolerable bivirkninger |

## 4 Kliniske spørgsmål

Nedenstående kliniske spørgsmål angiver de primære problemstillinger, som ønskes afdækket i denne behandlingsvejledning. Til hvert klinisk spørgsmål knytter sig en definition af PICO, dvs. patientgruppen, interventionerne, alternativet til interventionerne (komparator) samt de effektmål, som lægemidlernes virkning skal vurderes på (outcomes).

### 4.1 Klinisk spørgsmål 1

*Er der klinisk betydende forskelle på de tilgængelige lægemidler til andenlinjebehandling af patienter med uhelbredelig NSCLC med ALK-translokation?*

#### *Population*

Voksne patienter med uhelbredelig NSCLC og ALK-translokation, som tidligere har modtaget systemisk behandling for deres sygdom med alectinib.

#### *Intervention*

Interventionerne i dette kliniske spørgsmål er de lægemidler for hvilke fagudvalget og Medicinrådet ønsker at gennemgå evidensen for andenlinjebehandling af patienter med uhelbredelig NSCLC med ALK-translokation:

Crizotinib  
Lorlatinib  
Pembrolizumab  
Pembrolizumab i kombination med kemoterapi  
Platinbaseret kemoterapi

Fagudvalget er opmærksomme på, at atezolizumab i kombination med bevacizumab, paclitaxel og carboplatin er indiceret til populationen, efter behandlingssvigt med relevante targeterede lægemidler. Fagudvalget har valgt ikke at medtage denne indikation som intervention, da bevacizumab ikke benyttes til behandling af ikke-småcellet lungekræft i dansk klinisk praksis.

#### *Komparator*

Indbyrdes sammenligning af interventionerne.

#### *Effektmål*

Se Tabel 1.

### 4.2 Klinisk spørgsmål 2

*Er der klinisk betydende forskelle på de tilgængelige lægemidler til andenlinjebehandling af patienter med uhelbredelig NSCLC med aktiverende EGFR-mutation?*

### Population

Voksne patienter med uhelbredelig NSCLC med aktiverende EGFR-mutation som tidligere har modtaget systemisk behandling for deres sygdom med osimertinib.

### Intervention

Interventionerne i dette kliniske spørgsmål er de lægemidler for hvilke fagudvalget og Medicinrådet ønsker at gennemgå evidensen for andenlinjebehandling af patienter med uhelbredelig NSCLC med aktiverende EGFR-mutation:

Afatinib  
 Erlotinib  
 Gefitinib  
 Pembrolizumab  
 Pembrolizumab i kombination med kemoterapi  
 Platinbaseret kemoterapi

Fagudvalget er opmærksomme på, at atezolizumab i kombination med bevacizumab, paclitaxel og carboplatin er indiceret til populationen, efter behandlingssvigt med relevante targeterede lægemidler. Fagudvalget har valgt ikke at medtage denne indikation som intervention, da bevacizumab ikke benyttes til behandling af ikke-småcellet lungekræft i dansk klinisk praksis.

### Komparator

Indbyrdes sammenligning af interventionerne.

### Effektmål

Se Tabel 1.

## 4.3 Valg af effektmål

**Tabel 1: Liste over effektmål.** For hvert 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 ikkealvorlige symptomer samt bivirkninger)

| Effektmål*       | Vigtighed | Kategori    | Måleenhed  | Mindste klinisk relevante forskel | Justeret mindste kliniske relevante forskel |
|------------------|-----------|-------------|--|-----------------------------------|---|
| Overlevelse (OS) | Kritisk   | Overlevelse | Median forskel i overlevelse                         | 3 måneder                         | <i>Ikke relevant</i>                        |
|                  |           |             | Andel patienter i live efter 12 måneder <sup>1</sup> | 5 %-point                         | ≥ 2,5 %-point                               |

|                                   |         |                                     |  |                    |                      |
|-----------------------------------|---------|-------------------------------------|--|--------------------|----------------------|
| Uønskede hændelser (AE's)         | Kritisk | Alvorlige symptomer og bivirkninger | Andel patienter, der oplever behandlingsophør grundet AE's | 5 %-point          | ≥ 2,5 %-point        |
|                                   |         |                                     | Andel patienter, der oplever én eller flere grad 3-4 AE's. | 5 %-point          | ≥ 2,5 %-point        |
|                                   |         |                                     | Kvalitativ gennemgang af uønskede hændelser                | Narrativ vurdering | <i>Ikke relevant</i> |
| Progressionsfri overlevelse (PFS) | Vigtig  | Alvorlige symptomer og bivirkninger | Median forskel i PFS                                       | 3 måneder          | <i>Ikke relevant</i> |
|                                   |         |                                     | Median forskel i CNS-progression (CNS-PFS)                 | 3 måneder          | <i>Ikke relevant</i> |
| Livskvalitet                      | Vigtig  | Helbredsrelateret livskvalitet      | Forskel i gennemsnitlig ændring i EORTC-QLQ-C30            | 10 point           | ≥ 5 point            |

\* For alle effektmål ønskes data med længst mulig opfølgningstid.

<sup>1</sup>Hvis der ikke er data med tilstrækkelig opfølgningstid til at give et sikkert estimat for median overlevelse, vil fagudvalget vurdere forskel i andel patienter i live efter 12 måneder.

### Kritiske effektmål

#### Overlevelse (OS)

Da lokal fremskreden og metastatisk NSCLC er uhelbredelig, vurderes forbedret samlet overlevelse (OS) med mindst mulig toksicitet som afgørende. Derfor vurderer fagudvalget, at OS er et kritisk effektmål. Der findes mange relevante effektmål for overlevelse, heriblandt 1-års overlevelse, men i denne sammenhæng er median OS vurderet som det mest relevante effektmål.

Der mangler præcise estimater af median overlevelse forbundet med den nuværende andenlinjebehandling for patientpopulationerne i denne protokol.

For patienter med ALK-translokation, som havde modtaget crizotinib som førstelinjebehandling og dernæst modtaget platinbaseret kemoterapi, var median overlevelsen på 6,4 måneder målt fra ophør af behandling med crizotinib [13]. Fagudvalget bemærker, at behandlingsregimet ikke var helt sammenligneligt med dansk praksis, hvorfor estimatet er forbundet med usikkerhed.

Der mangler estimater af overlevelse for patienter med aktiverende EGFR-mutationer, som har modtaget første- eller andengenerations EGFR-TKI som førstelinjebehandling, efterfulgt af platinbaseret kemoterapi som andenlinjebehandling. Fagudvalget skønner dog, at overlevelse for disse patienter er sammenlignelig med overlevelse for patienter med ALK-translokation.

Fagudvalget vurderer, at 3 måneder er den mindste klinisk relevante forskel. Hvis der ikke er data med tilstrækkelig opfølgningstid til at give et sikkert estimat, anser fagudvalget en forskel i andel patienter på 5 %-point for 12 måneders overlevelse som klinisk relevant.

#### Uønskede hændelser (AE's)

Forekomst af uønskede hændelser grad 3-4 er et udtryk for alvorlig toksicitet af lægemidlet [14]. På den baggrund vurderes det, at uønskede hændelser er et kritisk effektmål. Fagudvalget ønsker data på nedenstående måleenheder:

#### Behandlingsophør grundet uønskede hændelser

Fagudvalget er opmærksom på, at opgørelse af behandlingsophør grundet uønskede hændelser er afhængig af behandlingens længde. Da de kliniske spørgsmål i denne behandlingsvejledning inkluderer lægemidler med meget forskellig behandlingens længde, skal der derfor tages højde for dette i vurdering af dette effektmål. Fagudvalget vurderer, det har stor betydning for patienter at blive i en effektiv behandling længst muligt.

Fagudvalget vurderer, at en forskel på 5 %-point i andelen af patienter, der oplever behandlingsophør grundet uønskede hændelser, er klinisk relevant.

#### Uønskede hændelser grad 3-4

Fagudvalget finder, at forskellen i andelen af patienter, som i løbet af opfølgningstiden oplever én eller flere hændelser af grad 3 eller 4, er relevant for vurderingen. Hændelser af grad 3-4 er defineret i henhold til National Cancer Institute CTCAE version 4.03 [14].

Fagudvalget vurderer, at en forskel på 5 %-point i andelen af patienter, der får hændelser af grad 3-4, er klinisk relevant.

#### Kvalitativ gennemgang af uønskede hændelser

Fagudvalget ønsker at foretage en gennemgang af alle uønskede hændelser, der opstår ved behandling med lægemidler, som indgår i de kliniske spørgsmål, med henblik på at vurdere hændelsernes type, håndterbarhed og reversibilitet. Fagudvalget vil specielt fokusere på de hændelser, som adskiller sig mellem lægemiddeltypene.

### *Vigtige effektmål*

#### *Progressionsfri overlevelse (PFS)*

Progressionsfri overlevelse (PFS) bliver anvendt til at vurdere, hvor lang tid der går, inden sygdommen udvikler sig. PFS er defineret som tiden fra randomisering til første dokumentation af progression i henhold til Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) v1.1 [15] eller dødsfald.

Fagudvalget vurderer, at PFS er et vigtigt effektmål.

Der mangler estimer af PFS hos patienter med ALK-translokation i andenlinjebehandling. Fagudvalget skønner dog, at PFS for disse patienter er sammenlignelig med PFS for patienter med aktiverende EGFR-mutation, som modtager platinbaseret kemoterapi efter progression på en førstegenerations EGFR-TKI. Denne patientgruppe, patienter med aktiverende EGFR-mutation, har en median PFS på 4,4 måneder efter endt førstelinjebehandling [16].

På den baggrund finder fagudvalget, at en forskel på mindst 3 måneder i median PFS er klinisk relevant for patienter med ALK-translokation og EGFR-mutation.

Omkring halvdelen af patienter med NSCLC med ALK-translokation [8,9] og ca. 1/3 af patienter med en aktiverende EGFR-mutation [10,11] vil i deres sygdomsforløb få metastaser til CNS, jf. afsnit 3.1. Patienter med hjernemetastaser oplever betydelig morbiditet og reduceret livskvalitet, ofte med neurologiske symptomer og kognitiv påvirkning. Fagudvalget vurderer derfor, at det er vigtigt at undersøge forskelle i *CNS-progression*. Målenheden omfatter både CNS-progression hos patienter med CNS-metastaser på inklusionstidspunktet for studierne, samt patienter der får CNS-metastaser under behandlingen. Fagudvalget vurderer, at 3 måneder er den mindste klinisk relevante forskel.

### *Livskvalitet*

Livskvalitet kan for NSCLC-patienter måles med flere forskellige instrumenter. I dette tilfælde vil vurdering af livskvalitet blive baseret på følgende: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30) [17,18].

EORTC QLQ-C30 består af 30 spørgsmål omhandlende funktionsniveau, symptomer samt selvevalueret globalt helbred og livskvalitet. Data fra hvert domæne konverteres til en scoringsskala fra 0-100 [17]. Fagudvalget vil i deres vurdering tage udgangspunkt i resultater for global livskvalitet. Den mindste klinisk relevante forskel baserer sig på en lille ændring, defineret som 5-10 point på den globale skala [19]. En moderat ændring er 10-20 point, og en stor ændring er > 20 point. Fagudvalget har defineret den mindste klinisk relevante forskel som  $\geq 10$  point, da dette vil overstige mindstegrænsen for en lille ændring.

## 5 Andre overvejelser

### *Ældre patienter og patienter med PS > 1*

Fagudvalget tog i behandlingsvejledning for førstelinjebehandling stilling til behandling af patienter med alder > 75 år og/eller PS > 1 med immunterapi eller targeteret behandling. Fagudvalget kom frem til følgende vurderinger, som også gælder for andenlinjebehandling:

Fagudvalget vurderede, at patienter > 75 år kan behandles med ALK-TKI'er, EGFR-TKI og immunterapi. Opstart af behandling hos disse patienter kræver en individuel klinisk vurdering fra den behandlende læge, om patienten kan tåle behandlingen og forventes at få gavn af den.

Fagudvalget vurderede, at patienter med PS > 1 kan behandles med ALK-TKI'er og EGFR-TKI, men ikke immunterapi før der foreligger evidens for effekten. Opstart af behandling hos disse patienter kræver en individuel klinisk vurdering fra den behandlende læge, om patienten kan tåle behandlingen og forventes at få gavn af den.

### *Pembrolizumab dosis*

Fagudvalget tog i behandlingsvejledning for førstelinjebehandling stilling til pembrolizumabdosis (fast versus vægtbaseret). Fagudvalget vurderede, at der på det foreliggende datagrundlag ikke er klinisk betydende forskelle mellem fast dosering og vægtbaseret dosering af pembrolizumab.

Medicinrådet vurderede, at den ovenstående konklusion kan overføres til de øvrige kliniske spørgsmål i denne behandlingsvejledning, der omhandler pembrolizumab alene eller i kombination med andre lægemidler. Dette gælder, uanset hvilken type dosering indikationen angiver.

Medicinrådet vurderer, at dette også er gældende for andenlinjebehandling.

### *Patientpræferencer*

Der vil under udarbejdelsen af anbefalingerne blive taget højde for patienternes værdier og præferencer for behandling. Herunder om der er forskel i behandlingskrævende bivirkninger, administrationsformer, monitoreringskrav og omkostninger forbundet hermed, hvilket også kan ses som udtryk for den belastning eller tidsbyrde, som patienten oplever i forbindelse med fremmøde. Dette vil blive gjort ved at inddrage

viden fra patient(er) i fagudvalget og fra den søgte litteratur på området. Patientpræferencer kan indgå i den samlede vurdering af et klinisk spørgsmål (se afsnit 9 og databehandling).

### *Senere behandlingslinjer*

Fagudvalget vil som udgangspunkt ikke udarbejde konkrete lægemiddelanbefalinger for behandlinger i evt. tredje eller fjerde linje. Hvis kliniske overvejelser vedr. andenlinjebehandling vurderes at være relevante og potentielt retningsgivende for senere behandlingslinjer, vil fagudvalget diskutere dette.

## 6 Øvrige forhold

Fagudvalget udarbejder anbefalinger for opstart, skift og seponering samt monitorering af effekt for de udvalgte lægemidler. Anbefalingerne udarbejdes så vidt muligt ud fra den fremsøgte litteratur. Foreligger der ikke data for disse problemstillinger, vil vurderingerne i højere grad være baseret på fagudvalgets kliniske erfaring.

### *Øvrige patientpopulationer*

Denne behandlingsvejledning fokuserer på patientpopulationer, som, jf. Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til førstelinjebehandling af uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft, har modtaget alectinib i første linje (95 % af patienter med ALK-translokation) og osimertinib i første linje (95 % af patienter med aktiverende EGFR-mutationer).

Fagudvalget vurderer, at meget få patienter vil modtage andet valg af førstelinjebehandling (henholdsvis crizotinib for patienter med ALK-translokation eller en af de fire ligestillede EGFR-TKI'er for patienter med EGFR-mutation). Derfor vil disse patientpopulationer ikke indgå i denne behandlingsvejledning. Valg af andenlinjebehandling til patienter, som ikke behandles med standardbehandling i første linje, vil bero på den behandlende læges kliniske skøn. Fagudvalget gør opmærksom på, at:

Medicinrådet har anbefalet brigatinib som mulig standardbehandling i anden linje til patienter, som i første linje blev behandlet med crizotinib.

Osimertinib blev anbefalet af KRIS til patienter, som er behandlet med EGFR-TKI og har fremkomst af T790M-mutation.

### *Øvrige biomarkører*

Udover ALK-translokation og aktiverende EGFR-mutationer findes der andre biomarkører, som kan have betydning for behandlingen. For patienter, som aldrig har røget, kan sjældnere markører (eksempelvis ROS-1) i nogle tilfælde selekttere patienter til targeteret behandling. Fagudvalget vurderer, at disse patientpopulationer er meget små og derfor ikke vil indgå i denne behandlingsvejledning. Valg af behandling til disse patienter vil være op til den behandlende læges kliniske skøn.

## 7 Strategi for litteratursøgning og udvælgelse af litteratur

Litteratursøgning gennemføres i henhold til Metodehåndbog for Medicinrådets vurdering af flere lægemidler inden for samme terapiområde [20].

Vurderingen af klinisk merværdi baseres som udgangspunkt på data fra peer-reviewed publicerede fuldtekstartikler og data fra EMAs EPAR – public assessment report(s). Data skal derudover stemme overens med protokollens beskrivelser.

## 7.1 Søgning efter kliniske retningslinjer

Flere af de interventioner, som indgår i de kliniske spørgsmål i protokollen, har for nylig opnået markedsføringstilladelse, hvorfor det ikke forventes, at der foreligger opdaterede kliniske retningslinjer, der vedrører andenlinjebehandling efter alectinib eller andenlinjebehandling efter osimertinib. Derfor vil en søgning efter kliniske retningslinjer ikke indgå.

## 7.2 Søgning efter systematiske oversigtsartikler og primærstudier

Litteratursøgningen efter oversigts- og primærartikler gennemføres i nedenstående databaser.

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

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

Sekretariatet vil i søgningen inkludere både lægemidlernes generiske navne samt 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.

Da den nuværende standardbehandling for patienterne i begge kliniske spørgsmål er platinbaseret kemoterapi, vil søgningen inkludere platinbaseret kemoterapi.

Der vil først blive søgt efter relevante oversigtsartikler. Uanset om denne søgning identificerer relevante oversigtsartikler eller ej, vil der også søges efter randomiserede, kontrollerede kliniske studier.

Der vil dernæst blive søgt efter randomiserede, kontrollerede kliniske studier. Hvis denne søgning ikke identificerer relevante studier, som kan besvare de kliniske studier i behandlingsvejledningen, vil der blive søgt efter observationelle studier. Der vil blive benyttet forskellige søgefiltre til randomiserede, kliniske studier og observationelle studier. Her vil der først blive screenet for prospektive studier, som kan besvare de kliniske spørgsmål. Hvis der ikke kan inkluderes prospektive studier, vil der blive screenet for retrospektive studier. Udvælgelsen af studier vil blive begrundet detaljeret i behandlingsvejledningen, desuden vil der blive redegjort for, om de inkluderede studier, interventioner og populationer svarer til, hvad der forventes i dansk klinisk praksis.

Som i behandlingsvejledningen for førstelinjebehandling bliver der ikke udført en systematisk litteratursøgning på patienters værdier og præferencer, men disse forhold indgik i valg af effektmål og kan indgå i fagudvalget samlede vurderinger (se afsnit 5).



### 7.3 Udvalgelse af litteratur

To personer fra sekretariatet screener uafhængigt af hinanden på titel- og abstractniveau de primærartikler og systematiske oversigtsartikler, som fremkommer ved søgningerne. Uoverensstemmelser drøftes med en tredje part. 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.

To personer gennemlæser dernæst uafhængigt af hinanden de udvalgte systematiske oversigtsartikler og primærartikler i deres fulde længde og vurderer, hvorvidt de skal inkluderes. Uoverensstemmelser drøftes med en tredje part.

Fagudvalget gennemgår derefter de inkluderede artikler. Hvis det findes, at der er artikler, hvor interventioner og populationer ikke svarer til, hvad der forventes i dansk klinisk praksis, og det derfor besluttet at ekskludere artiklen, vil dette fremgå tydeligt i behandlingsvejledningen.

Systematiske oversigtsartikler bliver vurderet ved AMSTAR. Hvis systematiske oversigtsartikler ikke indeholder de nødvendige informationer eller lever op til kvalitetskravene, vil de blive læst med henblik på besvarelsen af øvrige forhold, dvs. opstart, skift, seponering, monitorering af effekt for de enkelte lægemidler. Systematiske oversigtsartikler bliver desuden brugt til at krydstjekke litteratursøgningen. Relevante virksomheder vil kunne bidrage med litteratur, som vil blive screenet efter de samme retningslinjer som litteratur fra litteratursøgningen.

#### *Inklusions- og eksklusionskriterier*

Litteratur vil blive udvalgt efter de følgende kriterier:

##### Inklusionskriterier

Fagudvalget prioriterer randomiserede, kontrollerede kliniske studier. Hvis relevante randomiserede, kontrollerede kliniske studier ikke findes, eller fagudvalget vurderer, at evidensen fra disse er sparsom, ledes dernæst efter observationelle studier, hvor

- 1) mindst et af effektmålene specificeret i protokollen indgår.
- 2) mindst en af interventionerne indgår. Studierne skal omhandle andenlinjebehandling.
- 3) studiepopulationen skal have modtaget det specificerede lægemiddel i første linje.

Metaanalyser inkluderes, hvis alle relevante interventioner for det gældende kliniske spørgsmål indgår og sammenlignes.

Interim analyser kan inkluderes, medmindre der er vished om, at den fulde analyse er publiceret. Hvis både interim samt den fulde analyse inkluderes for et givent studie, vil kun data fra den fulde analyse blive anvendt.

##### Eksklusionskriterier

Følgende publikationstyper vil ikke blive analyseret i behandlingsvejledningen: sundhedsøkonomiske analyser, ikke-systematiske reviews, konferenceabstracts, *editorials*, *letter to the editor* og *guidelines*. Der vil desuden blive set bort fra ikke-præspecificerede subgruppeanalyser. I tvivlstilfælde vil publikationen blive inkluderet til fuldtekstlæsning, og der vil blive refereret til analysen specificeret i studieprotokollen.

Studier, hvor en relevant intervention gives i kombination med ikkerekvivalente lægemidler, samt studier hvis primære formål er at identificere biomarkører eller farmakokinetiske studier, vil ikke blive taget i betragtning. Metaanalyser, som inkluderer en ikke-specificeret population eller intervention, som ikke er specificeret i protokollen, vil blive ekskluderet.

## 8 Kvalitetsvurdering

To personer vurderer uafhængigt af hinanden anvendeligheden af systematiske oversigtsartikler vha. AMSTAR. Den samlede evidens kvalitet vurderes vha. GRADE.

## 9 Databehandling og analyse

Dataekstraktion vil blive udført af en person i Medicinrådets sekretariat og vil derefter blive valideret af en anden person fra sekretariatet.

Der vil blive udført en komparativ analyse for hvert effektmål på baggrund af relevant data ekstraheret fra de inkluderede studier. For hvert effektmål og studie angives analysepopulation (f.eks. intention-to-treat (ITT), per-protocol (PP)) samt anvendt statistisk metode. Resultater for ITT-populationen skal, hvis muligt, angives, hvis komparative analyser i udgangspunktet ikke er baseret på denne population. Hvis de ekstraherede data afviger fra de forhåndsdefinerede PICO-beskrivelser, specielt ift. præspecificeret population og effektmål, begrundes dette. For tid-til-hændelse effektmål som OS og PFS ekstraheres primært hazard ratio som mål på effekt. Hvis denne ikke er tilgængelig for et studie, ekstraheres median overlevelse og antal hændelser i stedet.

Hvis data for et effektmål ikke er tilgængelig for alle deltagere i et studie, skal der ikke gøres forsøg på at erstatte manglende data med en meningsfuld værdi. Det vil sige, at alle analyser udelukkende skal baseres på tilgængelige data på individniveau. For dikotome effektmål vil alle statistiske analyser foregå på den relative skala (relativ risiko eller hazard ratio). For OS og PFS vil den relative forskel mellem forskellige behandlinger blive udtrykt ved hjælp af hazard ratio (HR). For øvrige dikotome effektmål vil relative forskelle primært beskrives ved hjælp af den relative risiko (RR).

Eventuelle omregninger til absolutte forskelle vil blive baseret på den estimerede relative forskel anvendt på et antaget niveau på hændelsesraten for et af de relevante behandlingsalternativer, som er defineret af fagudvalget. Det antagne niveau vil afspejle det forventede niveau i Danmark ved behandling med det valgte relevante behandlingsalternativ.

Hvis der er mere end ét sammenlignende studie, foretages en metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt. For alle kliniske spørgsmål vil der blive fortaget netværksmetaanalyser, hvis der findes evidens til et sammenhængende netværk med mindst fire alternativer (inklusive en eventuel fælles komparator). Hvis det vurderes, at netværksmetaanalyser ikke vil være metodisk forsvarlig at gennemføre, vil den tilgængelige evidens blive opsummeret ved hjælp af parvise metaanalyser og indirekte justerede analyser (Buchers metoder) i det omfang, det vurderes forsvarligt fra et metodisk ståsted. Netværksmetaanalyser vil blive baseret på den armbaserede netværksmetaanalysemetode som beskrevet i Salanti [21]. Alle netværksmetaanalyser gennemføres i WinBUGS version 1.4.3 (Imperial College and MRC, UK). De statistiske analyser baseres på normal likelihoods for tid-til-hændelse effektmål som OS og PFS og på binomial likelihoods for øvrige dikotome effektmål. For OS og PFS er den statistiske model baseret på logHR med vage priors for studiebaseline samt basale parametre (normalfordeling med gennemsnit 0 og standardafvigelse på 0,000001). Ved estimation af HR for OS og PFS vil metoden beskrevet i Woods et al.

[22] blive benyttet. Der vil for hver enkelt analyse blive foretaget en vurdering af, om de inkluderede studier er tilstrækkelig ens til at forsvare brug af en fixed-effects model; hvis dette ikke er tilfældet, vil analyserne blive baseret på random effects-modeller. For hvert effektmål rangeres de relevante alternativer i henhold til sandsynligheden for at give det bedste resultat for hvert effektmål. Disse rangeringer er baseret på arealet under den kumulative rangeringskurve (surface under the cumulative ranking curve (SUCRA)). De fremkomne rangeringer skal tolkes med varsomhed under hensyntagen til estimater på effekt (inklusive kredibel-intervaller) og vurderingen af evidensens kvalitet.

For kontinuerlige effektmål, hvor forskellige måleinstrumenter er brugt på tværs af de inkluderede studier, skal eventuelle metaanalyser baseres på Standardized Mean Difference (SMD). Den estimerede SMD skal omregnes til den fortrukne skala for effektmålet. Til dette formål anvendes medianen af de observerede standardafvigelser for den foretrukne skala i de inkluderede studier.

Data fra observationelle studier vil ikke blive kombineret med data fra randomiserede og ikke-randomiserede studier i metanalyser (herunder netværksmetaanalyser).

Hvis det ikke er en mulighed at udarbejde metaanalyser (herunder netværksmetaanalyser), syntetiseres data narrativt. Valget af syntese metode begrundes, og specifikke analysevalg truffet i forhold til metoden skal fremgå tydeligt.

Hvis der er uoverensstemmelser imellem forskellige udgivelser af samme studie, f.eks. primærartiklen og EMAs EPAR, som ikke kan forklares af forskelle i opfølgningstid eller forskellige måleenheder, vil dette blive diskuteret i behandlingsvejledning, og der vil blive taget højde for dette i analysen.

I behandlingsvejledningen vil analysemetoderne blive anvendt efter følgende prioritering:

1. Direkte sammenligning mellem to lægemidler
2. Indirekte sammenligning med fælles komparator ved Buchers metode eller NMA
3. Indirekte sammenligning ved parvise metaanalyser med fælles komparator
4. Naiv sammenstilling af data fra to studier uden fælles komparator
5. Narrativ vurdering af enkelte effektmål.

Der kan benyttes forskellige metoder til at belyse forskellige effektmål for et givent klinisk spørgsmål, i så fald vil dette blive begrundet.

Hvis der for et givent effektmål findes både relative og absolutte forskelle, vil de relative forskelle veje tungest i sammenligningen, efterfulgt af de absolutte forskelle. For at fagudvalget vurderer, at der er klinisk betydende forskelle på to lægemidler på et enkelt effektmål, skal der være en signifikant relativ forskel og en absolut forskel, hvor punkttestimatet overstiger MKRF.

Fagudvalget vil, efter vurderingen af hvert enkelt effektmål, foretage en samlet vurdering for hvert klinisk spørgsmål.

Fagudvalget kan i den samlede vurdering inddrage klinisk erfaring i en perspektivering af konklusionen. SUCRA-værdier fra NMA samt kvalitative forhold (eksempelvis patientpræferencer) kan desuden blive inddraget, hvis fagudvalget finder det relevant.

Denne vurdering for enkelte effektmål og samlet for hvert klinisk spørgsmål er konsistent med den tilgang, der blev benyttet i behandlingsvejledningen for førstelinjebehandling.

## 10 Referencer

1. Dansk Lunge Cancer Gruppe. Dansk Lunge Cancer Register årsrapport. 2017. s. 1–150.
2. 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.
3. American Joint Committee On Cancer. Lung Cancer Staging. Am Jt Comm Lung Cancer Staging. 2009;1–2.
4. 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.
5. Dansk Lunge Cancer Gruppe & Dansk Lunge Cancer Register. Årsrapport. Copenhagen; 2016.
6. Medicinrådet. Medicinrådets anbefaling vedrørende osimertinib som mulig standardbehandling til ikke-småcellet lungekræft med aktiverende EGFR-mutatio. 2019;2–3.
7. Medicinrådet. Medicinrådets anbefaling vedrørende alectinib til førstelinjebehandling af ALK-positiv non-småcellet lungekræft (NSCLC). 2018.
8. Rangachari D, Yamaguchi N, VanderLaan PA, Folch E, Mahadevan A, Floyd SR, et al. Brain metastases in patients with EGFR -mutated or ALK -rearranged non-small-cell lung cancers. Lung Cancer. 2015;88(1):108–11.
9. Remon J, Besse B. Brain Metastases in Oncogene-Addicted Non-Small Cell Lung Cancer Patients: Incidence and Treatment. Front Oncol. 2018;8(April):1–15.
10. 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.
11. 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.
12. Dansk Lunge Cancer Gruppe. Pallierende behandling af ikke- småcellet lungekræft. 2018.
13. Duruisseaux M, Besse B, Cadranel J, Pérol M, Mennequier B, Bigay-Game L, et al. Overall survival with crizotinib and next-generation ALK inhibitors in ALK-positive non-small-cell lung cancer (IFCT-1302 CLINALK): a French nationwide cohort retrospective study. Oncotarget. 2017;8(13):21903–17.
14. U.S. Department of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for Advers Events v4.0 (CTCAE). National Cancer Institute Cancer Therapy Evaluation Program; 2010. s. 1–194.
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.
16. Mok TS, Wu Y-L, Ahn M-J, Garassino MC, Kim HR, Ramalingam SS, et al. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. N Engl J Med. 2017;376(7):629–40.
17. 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.

18. 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.
19. 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.
20. Medicinrådet. Metodehåndbog for Medicinrådets vurdering af flere lægemidler inden for samme terapiområde version 1.1.
21. Salanti G, Higgins JP, Ades A, Ioannidis JP. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res.* 2008;17(3):279–301.
22. Woods BS, Hawkins N, Scott DA. Network meta-analysis on the log-hazard scale, combining count and hazard ratio statistics accounting for multi-arm trials: A tutorial. *BMC Med Res Methodol.* 2010;10.

## 11 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

### Medicinrådets fagudvalg vedrørende lungekræft

| <b>Formand</b>                                      | <b>Indstillet af</b>                    |
|---|---|
| Christa Haugaard Nyhus<br>Overlæge                  | Lægevidenskabelige Selskaber            |
| <b>Medlemmer</b>                                    | <b>Udpeget af</b>                       |
| <i>Kan ikke udpege</i>                              | Region Nordjylland                      |
| Halla Skuladottir<br>Overlæge, dr.med.              | Region Midtjylland                      |
| Stefan Starup Jeppesen<br>Overlæge, ph.d.           | Region Syddanmark                       |
| Jeanette Haar Ehlers<br>Overlæge                    | Region Sjælland                         |
| Lotte Engell-Nørregård<br>Afdelingslæge, ph.d.      | Region Hovedstaden                      |
| Henrik Hager<br>Overlæge                            | Inviteret af formanden                  |
| Nille Behrendt<br>Overlæge                          | Dansk Patologiselskab                   |
| Peder Fabricius<br>Overlæge                         | Dansk Selskab for Lungemedicin          |
| Nina Hannover Bjarnason<br>Overlæge, dr.med.        | Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi   |
| Annie Lorenzen<br>Farmaceut                         | Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse |
| Finn Klausen<br>Patient/patientrepræsentant         | Danske Patienter                        |
| Lisbeth Søbæk Hansen<br>Patient/patientrepræsentant | Danske Patienter                        |

### Medicinrådets sekretariat

|   |
|---|
| Medicinrådet<br>Dampfærgevej 27-29, 3. th<br>2100 København Ø<br>+ 45 70 10 36 00<br><a href="mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk">medicinraadet@medicinraadet.dk</a>   |
| Sekretariatets arbejdsgruppe:<br>Jane Skov (projekt- og metodeansvarlig)<br>Vibe Charlotte Nylander (projektgruppe)<br>Dorthea Elise Christiansen (projektgruppe)<br>Charlotte Wulff Johansen (fagudvalgskordinator)<br>Anette Pultera Nielsen (fagudvalgskordinator)<br>Bettina Fabricius Christensen (informationsspecialist)<br>Tenna Bekker (teamleder) |

## 12 Versionslog

| Version | Dato             | Ændring  |
|---------|------------------|--|
| 1.1     | 25. februar 2020 | Protokollen er opdateret med fagudvalgets forklaring på, hvorfor atezolizumab i kombination med bevacizumab, paclitaxel og carboplatin ikke indgår som intervention. Fagudvalget vurderer, at bevacizumab ikke benyttes til behandling af ikke-småcellet lungekræft i dansk klinisk praksis. |
| 1.0     | 23. oktober 2019 | Godkendt af Medicinrådet.  |