

# Medicinrådets protokol for vurdering af dacomitinib til behandling af ikke- småcellet lungekræft med aktiverende 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 fælles 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 vurdering af et nyt lægemiddel. Den indeholder et eller flere kliniske spørgsmål, som ansøger skal besvare i den endelige ansøgning, og som Medicinrådet skal basere sin vurdering på.

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

## Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	15.05.2019
Ikrafttrædelsesdato	15.05.2019
Dokumentnummer	49103
Versionsnummer	1.0

*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.*

© Medicinrådet, 2019. 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, 15. maj 2019

## Indhold

1	Lægemiddelinformationer .....	3
2	Forkortelser .....	4
3	Formål .....	5
4	Baggrund .....	5
4.1	Nuværende behandling .....	6
4.2	Dacomitinib .....	6
5	Kliniske spørgsmål .....	6
5.1	Klinisk spørgsmål 1 .....	6
5.2	Valg af effektmål .....	7
6	Litteratursøgning .....	10
7	Databehandling og analyse .....	11
8	Andre overvejelser .....	12
9	Referencer .....	13
10	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet .....	15
11	Versionslog .....	16
12	Bilag .....	17

## 1 Lægemiddelinformationer

<b>Lægemidlets oplysninger</b>	
Handelsnavn	Vizimpro
Generisk navn	Dacomitinib
Firma	Pfizer
ATC-kode	L01XE47
Virkningsmekanisme	2. generations epidermal vækstfaktorreceptor (EGFR)-tyrosinkinasehæmmer (TKI)
Administration/dosis	Tablet 45 mg én gang dagligt indtil progression eller intolerable bivirkninger. Tabletter fås som 45, 30 og 15 mg.
Forventet EMA-indikation	Førstelinjebehandling af voksne patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk ikke-småcellet lungecancer (NSCLC) med aktiverende epidermal vækstfaktorreceptor (EGFR)-mutationer.

## 2 Forkortelser

ARR:	Absolut risikoreduktion
CI:	Konfidensinterval (Confidence Interval)
CNS:	Centralnervesystemet
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
DOR:	Responsvarighed ( <i>Duration Of Response</i> )
EGFR:	Epidermal vækstfaktorreceptor ( <i>Epidermal Growth Factor Receptor</i> )
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur ( <i>European Medicines Agency</i> )
EORTC – CTAE:	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
EORTC QLQ-C30:	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-life Questionnaire- Core 30</i>
EPAR:	<i>European public assessment report</i>
GRADE:	System til evidensvurdering ( <i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> )
HR:	<i>Hazard Ratio</i>
IALSC:	<i>International Association for the Study of Lung Cancer</i>
ITT:	<i>Intention to treat</i>
NSCLC:	Ikke små-cellet lungekræft ( <i>Non-small-cell lung cancer</i> )
OR:	<i>Odds Ratio</i>
ORR:	Objektiv responsrate / <i>overall response rate</i>
OS:	Overlevelse ( <i>Overall survival</i> )
PFS:	Progressionsfri overlevelse ( <i>Progression-free survival</i> )
PICO:	<i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>
RECIST	<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>
RR:	Relativ Risiko
SAE:	Alvorlig uønsket hændelse ( <i>Serious Adverse Event</i> )
SMD:	<i>Standardized Mean Difference</i>
TKI:	Tyrosinkinasehæmmer ( <i>Tyrosine kinase inhibitor</i> )

### 3 Formål

Protokollen har til formål at definere de kliniske spørgsmål, der ønskes belyst i vurderingen af dacomitinib som mulig standardbehandling i første linje af patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk ikke-småcellet lungekræft (NSCLC) med aktiverende epidermal vækstfaktorreceptor (EGFR)-mutationer. 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 dacomitinib modtaget d. 09/01-2019.

Protokollen danner grundlaget for den endelige ansøgning for vurderingen af den kliniske merværdi af dacomitinib sammenlignet med dansk standardbehandling. Alle effektmål, der er opgivet i denne protokol, skal besvares med en sammenlignende analyse mellem dacomitinib og komparator af både absolutte og relative værdier for de udspecificerede populationer i de angivne måleenheder (se tabel 1). Litteratursøgning og databehandling udføres som beskrevet i protokollen.

### 4 Baggrund

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 efterfølgende er indført i Danmark [3]. Stadiet III betyder, at tumor enten har en vis størrelse, indvækst i nærliggende struktur eller spredning til regionale lymfeknuder. Metastatisk lungekræft betegnes som stadiet IV, og er uhelbredelig. Nogle patienter med NSCLC i stadiet III betragtes også som havende uhelbredelig lungekræft og behandles som patienter i stadiet IV.

I 2017 var 417 danskere med lungekræft registreret med stadium IIIB sygdom og 2.098 med stadium IV sygdom [1]. Ca. 25 % af patienter med stadium IIIB/IV sygdom har tumor af planocellulær histologi og ca. 75 % af ikke-planocellulær histologi. Langt de fleste tumorer af ikke-planocellulær histologi er adenokarcinomer, og denne patologitype er også samlet set den hyppigste (42% af alle lungekræfttilfælde) [1]. I 2017 var 1-års overlevelsesraten for patienter med lungekræft stadiet IIIB på 51 % og for stadiet IV på 27,7 %, mens den observerede overlevelse for patienter diagnosticeret 5 år forinden var 6,5 % ved stadiet IIIB og 2,5 % ved stadiet IV [1].

Der kendes flere biomarkører for NSCLC, hvoraf enkelte har betydning for behandlingen. En undergruppe af disse er aktiverende EGFR-mutationer, der findes hos ca. 8 % af de testede patienter med adenokarcinomer [1,4–6]. Ifølge Dansk Lunge Cancer Gruppe årsrapport var der registreret 161 patienter i Danmark i 2017, som havde en aktiverende EGFR-mutation. Det reelle antal af lungekræftpatienter med en aktiverende EGFR-mutation er formodentlig omkring 200, da EGFR-status ikke var registreret for 18,7 % af patienter med adenokarcinom, hvor mutationsfrekvensen er højest [1].

Ca. 1/3 af patienter med NSCLC og en aktiverende EGFR-mutation vil i deres sygdomsforløb progrediere med metastaser til centralnervesystemet (CNS) i deres sygdomsforløb [7,8]. Patienter med hjernemetastaser oplever betydelig morbiditet og reduceret livskvalitet, ofte med neurologiske symptomer og kognitive ændringer.

## 4.1 Nuværende behandling

For uhelbredelig NSCLC er behandlingsmålet symptomlindring og levetidsforlængelse. Behandlingen er systemisk i form af kemoterapi, immunterapi eller targeteret behandling [1,6,9]. Patienter med en aktiverende EGFR-mutation får i første linje targeteret behandling, i form af en EGFR-tyrosinkinasehæmmer (EGFR-TKI).

Osimertinib blev d. 10.04.2019, anbefalet af Medicinrådet som mulig standardbehandling i første linje til patienter med uhelbredelig NSCLC og aktiverende EGFR-mutation. Gefitinib, afatinib og erlotinib er tidligere ligestillet til førstelinjebehandling. Fagudvalget vurderer, at man i dansk klinisk praksis fremover fortrinsvist vil anvende osimertinib grundet dets større effekt [10].

Fagudvalget vurderer, at omkring 140 patienter (ud af estimeret på ca. 200 patienter, som har en EGFR-aktiverende mutation) årligt, er kandidater til denne type behandling [1]. Behandlingen gives indtil sygdomsprogression eller intolerable bivirkninger. Patienter, der progredierer under førstelinjebehandling, tilbydes typisk behandling jævnfør retningslinjerne for ikke-planocellulær NSCLC [13].

Den mediane progressionsfrie overlevelse ved førstelinjebehandling med osimertinib er ca. 19 måneder [10]. Der mangler modne data for den samlede mediane overlevelse ved førstelinjebehandling med osimertinib.

## 4.2 Dacomitinib

Dacomitinib er en 2. generations EGFR-TKI, der virker gennem hæmning af EGFR-signalering. Ved at blokere EGFR mindsker dacomitinib tumors vækst samt spredning i NSCLC med EGFR-aktiverende mutationer (exon 19 deletion eller exon 21 L858R substitutionsmutation).

Dacomitinib opnåede 'positive opinion' fra det Europæiske Lægemiddelagenturs (EMA) *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) d. 31-01/2019, for indikationen: førstelinjebehandling af voksne patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk NSCLC med aktiverende epidermal vækstfaktorreceptor (EGFR)-mutationer.

Dacomitinib administreres peroralt af patienten selv. Standarddosis er 45 mg én gang dagligt.

## 5 Kliniske spørgsmål

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

### 5.1 Klinisk spørgsmål 1

*Hvilken klinisk merværdi tilbyder dacomitinib til patienter med NSCLC-stadie IIIB-IV med aktiverende EGFR-mutation sammenlignet med osimertinib?*

#### *Population*

Voksne patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk NSCLC (stadie IIIB-IV) og aktiverende EGFR-mutation, som ikke tidligere har modtaget systemisk behandling for deres fremskredne sygdom (1. linje).

#### *Intervention*

Dacomitinib tablet 45 mg én gang dagligt.

### *Komparator*

Osimertinib som tablet 80 mg én dagligt. Osimertinib er valgt som komparator da fagudvalget vurderer, at det vil være den foretrukne førstelinjebehandling efter Medicinrådets anbefaling d. 10.04.2019.

### *Effektmål*

Se tabel 1.

## 5.2 Valg af effektmål

Tabel 1 opsummerer de valgte effektmål, deres vigtighed, den retningsgivende mindste klinisk relevante forskel, en evt. justeret mindste klinisk relevant forskel og kategori. I forbindelse med justeringen af Medicinrådets metodehåndbog, som trådte i kraft pr. 1. januar 2019, vil absolutte effektforskelle fremover blive kategoriseret ud fra konfidensintervaller (tabel 3, side 29 i metodehåndbogen). Det er derfor nødvendigt at foretage en justering af den mindste klinisk relevante forskel. Den *retningsgivende* mindste klinisk relevante forskel er fremkommet på samme måde som under den gamle metode og afspejler den mindste forskel, som fagudvalget vurderer, er klinisk relevant. Når lægemidlets værdi for det enkelte effektmål skal kategoriseres, vil grænsen for konfidensintervallet blive sammenholdt med den *justerede* mindste klinisk relevante forskel. Den justerede værdi, vil være det halve af den retningsgivende værdi, i de tilfælde hvor et konfidensinterval forventes at være tilgængeligt. Rationalet for denne tilgang er at sikre, at alle værdier i konfidensintervallet ligger tættere på den *retningsgivende MKRF* end på 'ingen forskel' (absolut effektforskel på 0). Eller sagt på en anden måde – alle de sandsynlige værdier for effekten er tættere på en klinisk relevant effekt end på 'ingen effekt'.

For alle effektmål ønskes både absolutte og relative værdier, jf. ansøgningsskemaet. Der ønskes både punkttestimater og konfidensintervaller (for de absolutte værdier ønskes dog ikke konfidensintervaller, hvor metoderne til beregning af disse ikke er veldefinerede). For de absolutte værdier, hvor der kan beregnes konfidensintervaller efter veldefinerede metoder, vurderes den kliniske relevans (værdi), jf. tabel 3 i Medicinrådets håndbog for vurdering af nye lægemidler. For de relative værdier vurderes den kliniske relevans (værdi), jf. væsentlighedskriterierne beskrevet i Medicinrådets håndbog. De relative effekttestimater skal angives i relativ risiko (RR) eller hazard ratio (HR). Hvis studierne resulterer i en odds ratio (OR), skal denne transformeres til relativ risiko, jf. appendiks 2 i Medicinrådets håndbog. Det skal begrundes i ansøgningen, hvis der afviges fra de ønskede effektmål.



**Tabel 1. Oversigt over valgte effektmål.** For hvert effektmål er angivet deres vigtighed. For kritiske og vigtige effektmål er desuden angivet den mindste klinisk relevante forskel (retningsgivende og evt. justeret) samt indplacering i de tre kategorier ("dødelighed" "livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger" og "ikkealvorlige symptomer og bivirkninger").

Effektmål*	Vigtighed	Kategori	Måleenhed	Retningsgivende mindste klinisk relevante forskel	Justeret mindste klinisk relevante forskel
Overlevelse	Kritisk	Overlevelse	Median forskel og andel patienter	3 måneder eller 5 % ARR efter 12 måneder	<i>Ikke relevant og <math>\geq 2,5</math> %-point</i>
CNS-progression	Kritisk	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Median forskel	3 måneder eller 5 % ARR efter 12 måneder	<i>Ikke relevant og <math>\geq 2,5</math> %-point</i>
Bivirkninger	Kritisk	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter der ophører behandlingen pga. bivirkninger.	5 % ARR	$\geq 2,5$ %-point.
			Andel patienter, der oplever en eller flere grad 3-4 bivirkninger.	5 % ARR	$\geq 2,5$ %-point
			Gennemgang af bivirkningsprofil.	Narrativ vurdering.	<i>Ikke relevant.</i>
Progressionsfri overlevelse	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Median forskel (blindet PFS-evaluering foretrækkes)	3 måneder eller 5 % ARR efter 12 måneder	<i>Ikke relevant og <math>\geq 2,5</math> %-point</i>
Livskvalitet EORTC QLQ-C30	Vigtig	Helbredsrelateret livskvalitet	Forskel i gennemsnitlig ændring i EORTC-QLQ-C30	10 point	$\geq 5$ point
Objektiv responsrate	Mindre vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger			

For alle effektmål, både for intervention og komparator, ønskes data med længst mulig opfølgningstid. For bivirkninger ønskes den længst mulig opfølgningstid, også hvis der foreligger data, som rækker ud over perioden af de kliniske studier.

### Kritiske effektmål

#### Overlevelse (OS)

Da lokal fremskredet og metastatisk NSCLC er uhelbredelig, vurderes forbedret samlet overlevelse 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 data på den samlede mediane overlevelse ved anvendelse af osimertinib i første linje [10]. Ved behandling med afatinib, erlotinib eller gefitinib i første linje er den mediane overlevelse ca. 25 måneder [11]. Fagudvalget vurderer, at 3 måneder er den mindste klinisk relevante forskel. Såfremt der ikke er data med tilstrækkelig opfølgningstid til at give et sikkert estimat, anser fagudvalget en ARR på 5 % for 1 års overlevelse som klinisk relevant.

### *CNS-progression*

Da EGFR-positiv NSCLC metastaserer til CNS hos 1/3 af patienterne hvilket medfører betydelig morbiditet og reduceret livskvalitet, anser fagudvalget CNS-progression som et kritisk effektmål.

Fagudvalget vurderer, at 3 måneder er den mindste klinisk relevante forskel. Hvis median data endnu ikke er modne, anser fagudvalget en ARR på 5 % for 1 års data som klinisk relevant.

### *Bivirkninger*

Forekomst af alvorlige bivirkninger grad 3-4 er et udtryk for alvorlig toksicitet af lægemidlet [12].

Fagudvalget finder, at ophør med en effektiv behandling grundet bivirkninger er kritisk for patienterne. På den baggrund vurderes det, at bivirkninger er et kritisk effektmål. Fagudvalget ønsker data på nedenstående måleenheder.

#### Behandlingsophør på grund af bivirkninger

Fagudvalget ønsker en opgørelse over forskellen i andelen af patienter, som ophører behandlingen grundet bivirkninger. Fagudvalget vurderer, at en forskel på 5 %-point i andelen af patienter, der ophører behandlingen på grund af bivirkninger, er klinisk relevant.

#### Bivirkninger grad 3-4

Fagudvalget finder, at forskellen i andelen af patienter, som i løbet af opfølgningstiden oplever en eller flere bivirkninger af grad 3 eller 4, er relevant for vurderingen. Bivirkninger af grad 3-4 er defineret i henhold til National Cancer Institute CTCAE version 4.03 [13].

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

#### Kvalitativ gennemgang af bivirkningsprofil

Fagudvalget ønsker en gennemgang af osimertinib og dacomitinib bivirkningsprofiler med henblik på at vurdere bivirkningernes type, håndterbarhed og reversibilitet. Der ønskes desuden en liste med alle bivirkninger som fører til behandlingsophør, og deres frekvens i både komparator- og interventionsgruppen. Der skal specielt fokuseres på de bivirkninger, som adskiller sig mellem de to grupper.

### *Vigtige effektmål*

Progressionsfri overlevelse (PFS) bliver anvendt til at vurdere, hvor lang tid der går, inden patienternes sygdom 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 [14] eller dødsfald.

Patienter tåler generelt behandling med en EGFR-TKI godt i sammenligning med kemoterapi. Behandling efter progression består i skrivende stund for ca. halvdelen af patienterne typisk af platinbaseret kemoterapi. Fagudvalget vurderer derfor, at det har stor betydning for patienterne at forblive i behandling med en EGFR-TKI længst muligt, pga. den favorable bivirkningsprofil. Derfor vurderer fagudvalget, at PFS er et vigtigt effektmål.

Ved førstelinjebehandling med osimertinib er patienterne progressionsfri i ca. 19 måneder (median PFS) [10]. Baseret på dette finder fagudvalget, at en forskel på mindst 3 måneder i median PFS mellem osimertinib og dacomitinib er klinisk relevant.

### *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) [15,16].

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 [18]. 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.

### *Mindre vigtige effektmål*

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

ORR anvendes til belysning af behandlingsrespons. Ved vurdering af ORR kategoriserer man ændringer af tumors størrelse efter påbegyndt behandling jævnfør standardiserede guidelines (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors [RECIST] version 1.1). Såfremt der opnås et godt respons på behandlingen, vil patientens symptomer på kræftsygdommen aftage i en periode og således medføre bedre livskvalitet. På den baggrund vurderer fagudvalget at ORR er et mindre vigtigt effektmål.

## 6 Litteratursøgning

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.

Sekretariatet har ikke fundet artikler, som kan anvendes til direkte sammenligning af dacomitinib og osimertinib.

Virksomheden skal derfor søge efter studier, der kan anvendes til en indirekte sammenligning af dacomitinib og osimertinib. Det betyder, at der både skal søges efter primærstudier af dacomitinibs effekt og efter primærstudier af effekten af osimertinib. Til det formål har sekretariatet udarbejdet søgestrengene, som skal anvendes i MEDLINE (via PubMed) og CENTRAL (via Cochrane Library). Søgestrengene kan findes i bilag 1. Derudover skal EMAs European public assessment reports (EPAR) konsulteres for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er).

### *Kriterier for udvælgelse af litteratur*

Virksomheden skal først ekskludere artikler på titel- og abstractniveau, dernæst ved gennemlæsning af fuldtekstartikler. Artikler, der ekskluderes ved fuldtekstlæsning, skal fremgå med forfatter, årstal og titel i en eksklusionsliste, hvor eksklusionen begrundes kort. Den samlede udvælgelsesproces skal afrapporteres ved brug af et PRISMA-flowdiagram (<http://prisma-statement.org/PRISMAStatement/FlowDiagram.aspx>).

Ved usikkerheder om, hvorvidt en artikel på titel- og abstractniveau lever op til inklusions- og eksklusionskriterierne, skal der anvendes et forsigtighedsprincip til fordel for artiklen, hvorved fuldtekstartiklen vurderes.

*Inklusions- og eksklusionskriterier:* designs der ikke er randomiserede, kontrollerede studier såvel som fase-I og IIa studier ekskluderes.

## 7 Databehandling og analyse

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

Al relevant data skal som udgangspunkt ekstraheres ved brug af Medicinrådets ansøgningsskema. Der skal udføres en komparativ analyse for hvert enkelt effektmål på baggrund af relevant data fra inkluderede studier. For hvert effektmål og studie angives analysepopulation (f.eks. intention to treat (ITT), per-protocol) samt metode. Resultater for ITT-populationen skal angives, hvis muligt, hvis komparative analyser ikke i udgangspunktet er baseret på denne population. Alle ekstraherede data skal krydstjekkes med de resultater, der beskrives i EPAR'en. Findes uoverensstemmelser, gives en mulig grund herfor.

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

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

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

Hvis der er mere end ét 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 pr. effektmål for både intervention og komparator(er). Forskelle i patientkarakteristika og studiekontekst (f.eks. geografi og årstal) mellem studier skal beskrives og vurderes for at afgøre, hvorvidt resultaterne er sammenlignelige.

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

## 8 Andre overvejelser

Patienter med CNS-metastaser ved studiestart er ekskluderet fra ARCHER 1050-studie [19]. Da CNS-metastaser er hyppigt forekommende i den pågældende patientpopulation bedes ansøger redegøre for overvejelserne bag dette eksklusionskriterium. Ansøger bedes ligeledes kommentere på, om tilstedeværelse af CNS-metastaser også bør være en kontraindikation for anvendelse af dacomitinib, samt redegøre kvantitativt for eventuelle forskelle i tilkomst af CNS-metastaser mellem de to grupper i ARCHER 1050-studiet.

## 9 Referencer

1. Dansk Lunge Cancer Gruppe. Dansk Lunge Cancer Register årsrapport [internet]. 2017. s. 1–150. Tilgængelig fra: [https://www.sundhed.dk/content/cms/83/4683\\_dlc\\_r\\_arsrapport\\_2017-netudgave.pdf](https://www.sundhed.dk/content/cms/83/4683_dlc_r_arsrapport_2017-netudgave.pdf)
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. 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.
5. Dansk Lunge Cancer Gruppe. Dansk Lunge Cancer Register årsrapport [internet]. Copenhagen; 2016. s. 1–164. Tilgængelig fra: <http://lungecancer.dk/documents/B5F266A7-A049-4947-802C-D384A668720C.pdf>
6. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2018;29(Supplement\_4):iv192-iv237.
7. 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.
8. 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.
9. 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>
10. Soria J-C, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Lee KH, et al. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2018;378(2):113–25.
11. Lin J-Z, Ma S-K, Wu S-X, Yu S-H, Li X-Y. A network meta-analysis of nonsmall-cell lung cancer patients with an activating EGFR mutation. Medicine (Baltimore). 2018;97(30):e11569.
12. Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTCAE). National Cancer Institute Cancer Therapy Evaluation Program; 2010 jun.
13. National Cancer Institute Cancer Therapy Evaluation Program. Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTCAE). Bd. 2009. 2010.
14. 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.
15. 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.
16. 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.

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. 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.
19. Wu Y, Cheng Y, Zhou X, Lee KH, Nakagawa K, Niho S, et al. Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR- mutation-positive non-small-cell lung cancer (ARCHER 1050): a randomised , open-label , phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;18(11):1454–66.

## 10 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

### Medicinrådets fagudvalg vedrørende lungekræft

<b>Formand</b>	<b>Indstillet af</b>
Christa Haugaard Nyhus Overlæge	Lægevidenskabelige Selskaber
<b>Medlemmer</b>	<b>Udpeget af</b>
Udpegning i gang	Region Nordjylland
Halla Skuladottir Overlæge, dr.med.	Region Midtjylland
Stefan Starup Jeppesen Overlæge, ph.d.	Region Syddanmark
Jeanette Haar Ehlers Overlæge	Region Sjælland
Lotte Engell-Nørregård Afdelingslæge, ph.d.	Region Hovedstaden
Henrik Hager Overlæge	Inviteret af formanden
Nille Behrendt Overlæge	Dansk Patologiselskab
Peder Fabricius Overlæge	Dansk Selskab for Lungemedicin
Nina Hannover Bjarnason Overlæge, dr.med.	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Annie Lorenzen Farmaceut	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
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 <a href="mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk">medicinraadet@medicinraadet.dk</a>
Sekretariatets arbejdsgruppe: Jane Skov (projekt- og metodeansvarlig) Hjalte Holm Andersen (projektdeltager) Charlotte Wulff Johansen (fagudvalgs koordinator) Bettina Christensen (informationsspecialist) Tenna Bekker (teamleder)



## 11 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	15. maj 2019	Godkendt af Medicinrådet.

## 12 Bilag

### 12.1 Bilag 1

Søgestrategi, PubMed <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>

#	Søgetermer	Kommentar
1	carcinoma, non-small-cell lung[mh]	Søgeord for indikation. De søges som MeSH termer, og som fritekst i titel og abstract
2	nsclc[tiab]	
3	nonsmall cell[tiab] or non-small cell[tiab] or squamous cell[tiab] or large cell[tiab]	
4	lung*[tiab]	
5	neoplasm* or cancer[tiab] or cancers[tiab] or carcinoma*[tiab] or adenocarcinoma*[tiab]	
6	#3 and #4 and #5	
7	adenocarcinoma of lung[mh]	
8	(adenocarcinoma[tiab]) and (lung*[tiab])	
9	#1 or #2 or #6 or #7 or #8	
10	PF 00299804[nm]	
11	dacomitinib[tiab] or vizimpro*[tiab] or PF00299804[tiab] or PF-00299804[tiab]	
12	osimertinib[nm]	
13	osimertinib[tiab] or Tagrisso*[tiab] or AZD-9291[tiab] or AZD9291[tiab]	
14	#10 or #11 or #12 or #13	
15	<b>#9 and #14</b>	<b>Indikation og lægemidler kombineres</b>
16	animals[mh] not humans[mh]	Eksklusion af (indekserede) dyreforsøg
17	#15 not #16	
18	randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR randomised[tiab] OR placebo[tiab] OR "clinical trials as topic"[mh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti]	Afgrænsning til randomiserede, kontrollerede forsøg
19	<b>#17 and #18</b>	<b>Endeligt resultat</b>

#### Feltkoder

**mh = MeSH Term**

**nm = Supplementary Concept/Substance (dette er en indekseret term, der pt ikke (endnu) er en MeSH term)**

**tiab = title/abstract, inkl. forfatterkeywords**

**pt = publication type**

Søgestrategi, CENTRAL <https://www.cochranelibrary.com/advanced-search/search-manager>

#	Søgetermer	Kommentar
1	[mh "carcinoma, non-small-cell lung"]	Søgeord for indikation. De søges som MeSH termer, og som fritekst i titel og abstract <b>Indikation og lægemidler kombineres</b>
2	("non small cell lung cancer" or "large cell lung carcinoma" or "adenocarcinoma of lung" or "lung adenocarcinoma" or "squamous cell lung carcinoma"):kw	
3	nsclc:ti,ab	
4	((("non small cell" or "nonsmall cell" or "squamous cell" or "large cell") near/4 lung near/4 (cancer* or carcinoma* or neoplasm* or adenocarcinoma*)):ti,ab	
5	#1 or #2 or #3 or #4	Eksklusion af (indekserede) dyreforsøg Afgrensning til randomiserede, kontrollerede forsøg
6	(PF00299804 or "PF 00299804" or dacomitinib or vizimpro*):ti,ab,kw	Søgeord for ansøgers lægemiddel og komparator. De søges som Supplementary Concept/Substance, og som fritekst i titel og abstract
7	(osimertinib or AZD-9291 or AZD9291 or Tagrisso*):ti,ab,kw	
8	#6 or #7	
9	<b>#5 and #8</b>	<b>Indikation og lægemidler kombineres</b>
10	("conference abstract" or review):pt	Afgrensning (eksklusion) på publikationstype samt (en del) af de resultater, der kommer fra clinicaltrials.gov.
11	NCT*:au	
12	clinicaltrials.gov:so	
13	#10 OR #11 OR #12	
14	<b>#9 NOT #13</b>	<b>Endeligt resultat</b>

### *Feltkoder*

**ti:** title

**ab:** abstract

**kw:** keywords, her kontrollerede/indekserede termer fra databaserne Medline og/eller Embase

**pt** = publication type