

Medicinrådets protokol for vurdering af klinisk merværdi for brigatinib til behandling af ALK- positiv ikke-småcellet lungekræft

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 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 lægemiddels kliniske værdi. 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	04.02.2019
Ikrafttrædelsesdato	04.02.2019
Dokumentnummer	39685
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

Sprog: dansk

Format: pdf

Udgivet af Medicinrådet, 04.02.2019

Indhold

1	Lægemiddelinformationer	3
2	Forkortelser	4
3	Formål	5
4	Baggrund	5
4.1	Nuværende behandling	5
4.2	Brigatinib	6
5	Kliniske spørgsmål	6
5.1	Klinisk spørgsmål 1	6
5.2	Valg af effektmål	6
6	Litteratursøgning	9
7	Databehandling og analyse	10
8	Andre overvejelser	11
9	Referencer	12
10	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	13
11	Versionslog	14

1 Lægemiddelinformationer

Lægemidlets oplysninger	
Handelsnavn	Alunbrig
Generisk navn	Brigatinib
Firma	Takeda Pharma
ATC-kode	L01XE43
Virkningsmekanisme	Anaplastisk Lymfom Kinase (ALK)-hæmmer
Administration/dosis	Tablet 90 mg én gang dagligt i de første syv dage og derefter 180 mg én gang dagligt.
EMA-indikation	<i>Alunbrig er indiceret som monoterapi til behandling af voksne patienter med fremskreden anaplastisk lymfom-kinase(ALK)-positiv, ikke-småcellet lungecancer (NSCLC), som tidligere har fået behandling med crizotinib.</i>

2 Forkortelser

ALK:	Anaplastisk lymfom kinase (<i>anaplastic lymphoma kinase</i>)
ARR:	Absolut risikoreduktion
CI:	Konfidensinterval
CNS:	Centralnervesystem
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EORTC	
QLQ-C30:	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-life Questionnaire-Core 30</i>
EORTC	
QLQ-L13:	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-life Questionnaire-Lung Cancer 13</i>
EPAR:	<i>European public assessment report</i>
GRADE:	System til vurdering af evidens (<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>)
HR:	<i>Hazard ratio</i>
ITT:	<i>Intention to treat</i>
NSCLC:	Ikke-småcellet lungekræft (<i>Non Small Cell Lung Cancer</i>)
OR:	<i>Odds ratio</i>
OS:	Overlevelse (<i>overall survival</i>)
PFS:	Progressionsfri overlevelse (<i>progression-free survival</i>)
RR:	Relativ risiko
SAE:	Alvorlig uønsket hændelse (<i>serious adverse event</i>)
SMD:	<i>Standardized Mean Difference</i>

3 Formål

Protokollen har til formål at definere de kliniske spørgsmål, der ønskes belyst i vurderingen af brigatinib som mulig standardbehandling af patienter med Anaplastisk Lymfom Kinase (ALK)-positiv ikke-småcellet lungekræft (NSCLC). I protokollen angives en definition af populationer, komparator og effektmål, der skal præsenteres i den endelige ansøgning, samt de metoder der ønskes anvendt til den komparative analyse. Arbejdet med protokollen er igangsat på baggrund af den foreløbige ansøgning vedrørende brigatinib modtaget den 15. oktober 2018.

Protokollen danner grundlag for den endelige ansøgning for vurdering af den kliniske merværdi af brigatinib sammenlignet med dansk standardbehandling. Alle effektmål, der er opgivet i denne protokol, skal besvares med en sammenlignende analyse mellem brigatinib og alectinib 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

ALK-positiv lungekræft

I 2017 blev 4.856 danskere diagnosticeret med lungekræft [1], og dermed er lungekræft en af de hyppigst forekommende kræftsygdomme i Danmark [2]. Af de diagnosticerede har ca. 85 % NSCLC [3]. I slutningen af 2015 levede knap 10.450 personer med lungekræft, mens cirka 3.700 personer årligt dør af lungekræft [4]. Lungekræft har således en høj dødelighed med den senest opgjorte etårs overlevelse i Danmark på 50,8 % for samtlige nydiagnosticerede patienter [1].

Lungekræft inddeles i fire stadier (I-IV) afhængigt af udbredelsesgrad [5]. 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, der som udgangspunkt betragtes som uhelbredelig. Nogle patienter med NSCLC i stadie III betragtes også som havende uhelbredelig lungekræft og behandles som patienter i stadie IV.

Man kender mange biomarkører, hvoraf enkelte har betydning for behandlingen. En af dem er anaplastisk lymfom kinase (ALK)-translokation [6]. I 2016 var andelen af patienter med ALK-translokation 1,7 % (svarende til 35 patienter) hos patienter med adenokarcinom m.fl. [1]. Dette skal ses i lyset af, at ALK-status ikke blev registreret hos omkring hver femte patient diagnosticeret med adenokarcinom m.fl.

Mange patienter med ALK-positiv NSCLC vil med tiden ofte få progression i centralnervesystemet (CNS) [7]. 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. Lungekræft 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 [7,8].

4.1 Nuværende behandling

Crizotinib har tidligere været anbefalet som førstelinjebehandling til uhelbredelig ALK-positiv NSCLC. Den 30. maj 2018 anbefalede Medicinrådet imidlertid alectinib som mulig standardbehandling i første linje [9], og tilsvarende beskriver Dansk Lunge Cancer Gruppe (DLCG)s kliniske retningslinjer alectinib som førstelinjebehandling til patienter med uhelbredelig ALK-positiv NSCLC [10].

Brigatinib kan ifølge EMA indikationen kun anvendes til patienter, der har fået behandling i første linje med crizotinib. Størstedelen af danske patienter behandles nu i første linje med alectinib. Fagudvalget vurderer, at gruppen af danske patienter, der er kandidater til brigatinib i anden linje efter crizotinib, omfatter 0-5

patienter årligt. Dette kan eksempelvis dreje sig om patienter, der enten indledte behandling med crizotinib før alectinib blev anbefalet af Medicinrådet som mulig standardbehandling i første linje, eller patienter som ikke tåler alectinib.

4.2 Brigatinib

Brigatinib er en tyrosinkinasehæmmer med specifik aktivitet mod blandt andet ALK. Ved at hæmme ALK reduceres aktiviteten af centralt placerede molekyler i signaleringskaskader af betydning for cellulær overlevelse, vækst og proliferation [11].

Brigatinib er indiceret som monoterapi til behandling af voksne patienter med fremskreden ALK-positiv NSCLC, som tidligere har fået behandling med crizotinib.

Brigatinib administreres oralt som en enkelt tablet dagligt indtil sygdomsprogression. Efter en syv-dages indkøringsperiode med 90 mg én gang dagligt, øges dosis til 180 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

Hvad er den kliniske merværdi af brigatinib til patienter med uhelbredelig ALK-positiv NSCLC, som tidligere har fået behandling med crizotinib?

Population

Patienter med uhelbredelig ALK-positiv NSCLC, som har fået behandling med crizotinib i første linje.

Intervention

Brigatinib jf. afsnit 4.2. Tablet 90 mg én gang dagligt i de første syv dage og derefter 180 mg én gang dagligt.

Komparator

Alectinib 600 mg to gange dagligt.

Effektmål

Se tabel 1.

5.2 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, jf. ansøgningsskemaet. For de relative værdier vurderes den kliniske relevans (merværdi), jf. væsentlighedskriterierne beskrevet i Medicinrådets metodehåndbog for vurdering af nye lægemidler. De relative effektestimater kan angives i relativ risiko (RR), odds ratio (OR) eller hazard ratio (HR). Det skal begrundes i ansøgningen, hvis der afviges fra de ønskede effektmål.

Tabel 1. Oversigt over valgte effektmål. For hvert effektmål er angivet deres vigtighed, mindste klinisk relevante forskel samt indplacering i de fire kategorier (overlevelse, alvorlige symptomer og bivirkninger, livskvalitet og ikkealvorlige symptomer og bivirkninger).

Effektmål*	Vigtighed	Kategori	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskelle (absolutte værdier)
Overlevelse (OS)	Kritisk	Overlevelse	Median forskel eller Andel patienter	3 måneder eller 5 % absolut risikoreduktion (ARR) efter 12 og 18 måneder
Behandlingsophør grundet uønskede hændelser	Kritisk	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter	5 % ARR
CNS-progression	Kritisk	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Median forskel	3 måneder
Progressionsfri overlevelse (PFS)	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Median forskel eller Andel patienter	3 måneder eller 5 % ARR efter 12 og 18 måneder
Alvorlige uønskede hændelser (grad 3-4)	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter og Kvalitativ sammenligning af bivirkningsprofiler	5 % ARR og Narrativ vurdering
Livskvalitet	Vigtig	Helbredsrelateret livskvalitet	Gennemsnitlig ændring over tid i EORTC-QLQ-C30	≥ 10 point
Objektiv responsrate (ORR)	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter	5 % ARR

* For alle effektmål ønskes data med længst mulig opfølgningstid.

Den samlede kliniske merværdi af brigatinib ønskes baseret på en så lang tidshorisont som muligt.

Kritiske effektmål

Overlevelse (OS)

Forbedret samlet overlevelse (OS) med mindst mulig toksicitet er det optimale mål for behandling af NSCLC. OS er derfor et kritisk effektmål. Fagudvalget vurderer, at et lægemiddel, der medfører en median forlængelse af levetiden med mindst 3 måneder, har en positiv klinisk merværdi vedrørende dette effektmål. Dette er fordi, restlevetiden hos lungecancer patienter generelt er forholdsvis kort trods kurativ intenderet behandling. Hvis data for median overlevelse ikke er modne, kan ansøger i stedet indsende data for absolut risiko reduktion (ARR) efter 12 og 18 måneder. Når overlevelse således opgøres som andel af patienter i live efter et år og halvandet år, anser fagudvalget en forskel på 5 % som klinisk relevant.

Behandlingsophør grundet uønskede hændelser

Fagudvalget finder, at ophør med en effektiv behandling er kritisk for patienterne. Derfor sættes behandlingsophør grundet bivirkninger som et kritisk effektmål. Fagudvalget vurderer, at lægemidlet har en negativ klinisk merværdi vedrørende dette effektmål, hvis det medfører behandlingsophør på grund af bivirkninger hos mere end 5 % sammenlignet med komparator.

CNS-progression

Da ALK-positiv NSCLC ofte metastaserer til centralnervesystemet med betydelig morbiditet og reduceret livskvalitet, anser fagudvalget *CNS progression* som et vigtigt effektmål. Fagudvalget vurderer, at en forskel i median på 3 måneder er klinisk relevant.

Vigtige effektmål

Progressionsfri overlevelse (PFS)

Progressionsfri overlevelse (PFS) anvendes til vurdering af sygdomsprogression og er et relevant og ofte benyttet effektmål i onkologiske studier. Fagudvalget vurderer, at et lægemiddel, der medfører en median forlængelse af PFS med mindst 3 måneder, har en positiv klinisk merværdi vedrørende PFS. Hvis data for median PFS ikke er modne, kan ansøger i stedet indsende data for absolut risiko reduktion (ARR) efter 12 og 18 måneder. Hvis effektmålet således opgøres som andel af patienter med PFS efter et år og halvandet år, anser fagudvalget en forskel på 5 % som klinisk relevant.

Alvorlige uønskede hændelser (grad 3-4)

Forekomst af alvorlige uønskede hændelser grad 3-4 er et udtryk for bl.a. alvorlig toksicitet af lægemidlet [12]. Fagudvalget anser grad 3-4 alvorlige uønskede hændelser som et vigtigt effektmål og vurderer, at lægemidlet har en negativ klinisk merværdi vedrørende effektmålet, hvis det medfører alvorlige uønskede hændelser hos mere end 5 % af patienterne i forhold til placebo.

Fagudvalget ønsker derudover 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. Her ønsker fagudvalget også data på bivirkning grad 5, der afspejler dødelig toksicitet.

Livskvalitet

Livskvalitet kan for NSCLC patienter måles med flere forskellige instrumenter. De to mest velegnede instrumenter er her nævnt i prioriteret rækkefølge: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30) eller det sygdomsspecifikke EORTC QLQ-Lung Cancer 13 (EORTC QLQ-LC13) [13–15]. Hvis der er data på livskvalitet baseret på flere af disse instrumenter, vil vurderingen blive baseret på det højst prioriterede instrument.

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 [14]. 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 [16]. Fagudvalget har defineret den mindste klinisk relevante forskel som 10 point, da dette vil overstige grænsen for en lille ændring.

Objektiv responsrate (ORR)

Objektiv responsrate (ORR) (defineret som partielt eller komplet respons) anvendes til belysning af behandlingsrespons. Fagudvalget vurderer, at tumorreduktion medfører en periode med forbedring eller ingen forværring af symptomer. Fagudvalget vurderer derfor, at responsraten er et vigtigt effektmål. Fagudvalget finder, at den mindste klinisk relevante forskel er en ARR på 5 %.

Mindre vigtige effektmål

Der indgik inden mindre vigtige effektmål i fagudvalgets drøftelser.

6 Litteratursøgning

Databaser for søgningen

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

Derudover skal EMAs European public assessment reports (EPAR) konsulteres for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er).

Søgetermer

Søgningen skal inkludere det generiske navn og handelsnavnet for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er), som kombineres med termer for indikationen.

Søgningen skal som minimum indeholde termer, som er beskrivende for de områder, der angivet i tabellen herunder. Både indekseret (f.eks. Medical Subject Headings, MeSH) og fritekstsøgning skal anvendes.

Lægemiddel		Indikation
[brigatinib, Alunbrig] <i>Termer for det generiske navn, handelsnavn og alternative stavemåder og eventuelle MeSH/Supplementary Concepts kombineres med OR. AND kan bruges, hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive lægemidlet korrekt, fx ved coformuleringer.</i>	<i>Blokken til venstre og højre kombineres med AND</i>	[non-small cell lung cancer] <i>Termer for indikationen, alternative stavemåder og eventuelle MeSH kombineres med OR. AND kan bruges, hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive indikationen korrekt.</i>
[alectinib, Alecensa] <i>Termer for det generiske navn, handelsnavn og alternative stavemåder og eventuelle MeSH/Supplementary Concepts kombineres med OR. AND kan bruges, hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive lægemidlet korrekt, fx ved coformuleringer.</i>		

De anvendte søgetermer, og hvordan de er blevet kombineret, dokumenteres separat for hver af de to databaser.

Kriterier for udvælgelse af litteratur

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

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

Inklusions- og eksklusionskriterier: Da det fremgår af ansøgers foreløbige ansøgning, at der ikke findes et randomiseret, kontrolleret studie af brigatinib, vil fagudvalget acceptere data fra andre typer studier af brigatinib. Studier med andre populationer og studier, som ikke rapporterer mindst et af de kritiske eller vigtige effektmål, skal ekskluderes.

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

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 standardafvigelser i de inkluderede studier.

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

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

8 Andre overvejelser

Fagudvalget gør opmærksom på, patientpopulationen er yderst begrænset, og sandsynligvis kun er eksisterende i en kort tidsperiode, da patienter nu modtager alectinib som førstelinjebehandling og ikke crizotinib.

9 Referencer

1. Rasmussen TR. Dansk Lunge Cancer Register årsrapport, 2017. 2017;(december):1–150. Tilgængelig fra: <http://lungecancer.dk/documents/BC7459E4-7836-4242-980A-17FEEDD5B219.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. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS). RADS Baggrundsnotat for medicinsk behandling af ikke-småcellet lungecancer (NSCLC) i stadium IV [internet]. Version 1. København: Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS); 2015. Dok nr. 144032. Tilgængelig fra: <http://www.regioner.dk/media/1872/lungekraeft-beh-og-rek-v10-april-2015.pdf>
4. NORDCAN - Association of the Nordic Cancer Registries. Kræftstatistik: Nøgletal og figurer. Danmark - Lunge (inkl. luftrør) [internet]. 2017. s. 2. Tilgængelig fra: <http://www-dep.iarc.fr/NORDCAN/DK/StatsFact.asp?cancer=180&country=208>
5. American Joint Committee On Cancer. Lung Cancer Staging. Am Jt Comm Lung Cancer Staging. 2009;1–2.
6. 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.
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. Medicinrådet. Medicinrådets anbefaling vedrørende alectinib til førstelinjebehandling af ALK-positiv non-småcellet lungekræft (NSCLC). 2018.
10. Dansk Lunge Cancer Gruppe. Pallierende behandling af ikke- småcellet lungekræft. 2018.
11. Rotow J, Bivona T. Understanding and targeting resistance mechanisms in NSCLC. Nat Rev Cancer. 2017;17.
12. Common Terminology Criteria for Advers Events v4.0 (CTCAE). National Cancer Institute Cancer Therapy Evaluation Program; 2010 jun.
13. European Organisation for Research and Treatment of Cancer. EORTC QLQ-LC13 scoring manual. s. 4–5.
14. 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.
15. 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.
16. Osova D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. J Clin Oncol. 1998;16(1):139–44.

10 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende lungekræft

Formand	Indstillet af
Christa Haugaard Nyhus Overlæge	Lægevidenskabelige Selskaber
Medlemmer	Udpeget af
Udpegning i gang	Region Nordjylland
Halla Skuladottir Overlæge, dr.med.	Region Midtjylland
Stefan Starup Jeppesen Afdelingslæge, 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
Patient	Danske Patienter
Lisbeth Søbæk Hansen Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. th. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 medicinraadet@medicinraadet.dk
Sekretariatets arbejdsgruppe: Jane Skov (projekt- og metodeansvarlig) Nicoline Kerzel Duel (projektdeltager) Charlotte Wulff Johansen (fagudvalgs koordinator) Tenna Bekker (teamleder)

11 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	04.02.2019	Godkendt af Medicinrådet.