

Medicinrådets protokol
for vurdering af
entrectinib til
førstelinjebehandling af
uhelbredelig ROS1-
positiv ikke-småcellet
lungekræft

Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

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

Om protokollen

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

Protokollen er udarbejdet med udgangspunkt i Håndbog for Medicinrådets proces og metode, som du kan finde på Medicinrådets hjemmeside under siden Metoder, og den ansøgende virksomheds foreløbige ansøgning, der fortæller, hvilke data der findes for lægemidlet.

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

Godkendt af Medicinrådet 11. juni 2020

Dokumentnummer 79429

Versionsnummer 1.0

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

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

www.medicinraadet.dk

Sprog: dansk

Format: pdf

Indhold

1	Begreber og forkortelser	3
2	Introduktion	4
2.1	Ikke-småcellet lungekræft	4
2.2	Entrectinib	5
2.3	Nuværende behandling	5
3	Kliniske spørgsmål	6
3.1	Klinisk spørgsmål 1	6
3.2	Effektmål	6
3.2.1	Kritiske effektmål	7
3.2.2	Vigtige effektmål	8
4	Litteratursøgning	9
5	Databehandling og -analyse	10
6	Evidensens kvalitet	12
7	Andre overvejelser	12
8	Relation til behandlingsvejledning	12
9	Referencer	13
10	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	14
11	Versionslog	16

1 Begreber og forkortelser

ALK	<i>Anaplastic Lymphoma Kinase</i>
CNS	<i>Central nerve system</i>
EMA	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
EGFR	<i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>
EORTC	
QLQ-C30	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-life Questionnaire-Core 30</i>
FISH	<i>Fluorescence in situ hybridization</i>
GRADE	System til at vurdere evidens (<i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i>)
ITT	<i>Intention to treat</i>
MKRF	Mindste klinisk relevante forskel
NSCLC	<i>Non-small cell lung cancer</i> (ikke-småcellet lungekræft)
NTRK	<i>Neurotrophin receptor tyrosin kinase</i>
ORR	Overordnet responsrate (<i>overall response rate</i>)
OS	Samlet overlevelse (<i>overall survival</i>)
PFS	Progressionsfri overlevelse (<i>progression free survival</i>)
PICO	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)
PP	<i>Per-protocol</i>
ROS1	<i>ROS proto-oncogene 1 receptor tyrosine kinase</i>
SMD	<i>Standardized Mean Difference</i>
TKI	Tyrosin Kinase Inhibitor
TNM	System til at klassificere tumorer (<i>Tumor, Node, Metastasis</i>)

2 Introduktion

Protokollen er udarbejdet, fordi Medicinrådet har modtaget en foreløbig ansøgning fra Roche, som ønsker, at Medicinrådet vurderer entrectinib som førstelinjebehandling af ROS proto-onkogene 1 receptor tyrosin kinase (ROS1)-positiv uheldelig ikke-småcellet lungekræft.

Entrectinib har indikation til solide tumorer med neurotrophin receptor tyrosin kinase (NTRK)-fusion (vævsagnostisk indikation) samt ROS1-positiv lungekræft. Denne protokol specificerer, hvordan Medicinrådet vil foretage vurderingen af lægemidlets værdi for patienter med ROS1-positiv lungekræft.

Vi modtog den foreløbige ansøgning den 30. marts 2020.

2.1 Ikke-småcellet lungekræft

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

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

Lungekræft er inddelt i stadier afhængigt af udbredelsesgrad, jævnfør International Association for the Study of Lung Cancer (IASCL) Tumor, Node, Metastasis (TNM)-klassifikation for lungekræft. De epidemiologiske data i protokollen er relateret til TNM version 7[4], mens man i dansk klinisk praksis i dag anvender version 8 [5]. I henhold til version 7 har patienter med spredning til lymfeknuder svarende til N3-sygdom i stadium IIIB, mens stadium IV betegner metastatisk sygdom. Disse stadier betragtes som udgangspunkt som uheldelig NSCLC.

I slutningen af 2016 levede knap 11.151 personer med lungekræft, mens cirka 3.700 personer årligt dør af lungekræft [2]. Den seneste årsrapport fra Dansk Lunge Cancer Register viser, at 1-årsoverlevelsesraten for patienter med lungekræft udredt i 2017 uanset stadie var 51,4 %, mens 5-årsoverlevelsen for patienter udredt i 2013 var 15,9 % [6]. Der er altså tale om en sygdom med en dårlig prognose og kort overlevelse efter diagnosetidspunkt for størstedelen af patienterne.

Behandlingsmålet for patienter med uheldelig NSCLC er symptomlindring og levetidsforlængelse. Patienter med uheldelig NSCLC kan få forskellige typer behandling afhængig af tumorkarakteristika. Hvis en undersøgelse viser mutationer, som en behandling kan målrettes mod, vil en såkaldt targeteret behandling være første valg. I dansk klinisk praksis drejer det sig på nuværende tidspunkt om aktiverende epidermal growth factor receptor (EGFR)-mutationer samt anaplastisk lymfom kinase (ALK)-translokationer [7]. Targeteret behandling er kun relevant for patienter med uheldelig NSCLC og ikke for patienter med NSCLC i tidligere stadier.

En tredje mutation, som er fundet hos nogle patienter med lungekræft, er translokationer som involverer genet ROS proto-onkogene 1 receptor tyrosin kinase (ROS1). Hvis en tumor har en kromosomal translokation, som involverer ROS1 (ROS1-rearrangement), kaldes den ROS1-positiv. ROS1-rearrangementer giver ophav til fusionproteiner, som aktiverer signaleringskaskader involveret i udvikling og spredning af kræft. ROS1-rearrangementer er sjældne i lungekræft og ses i omkring 0,9-2 % af alle undersøgte tilfælde af NSCLC [8]. ROS1-positive patienter ligner patienter med ALK-translokation ved at være yngre end gennemsnitlige patienter med lungekræft, der er flere, som aldrig har røget, og de fleste har

tumor af den histologiske type, adenokarcinom [8]. Med de tilgængelige behandlinger har ROS1-positive patienter ligesom patienter med ALK-translokation eller aktiverende EGFR-mutation en bedre prognose end patienter uden mutationer.

Rearrangementer i ROS1-genet kan detekteres ved hjælp af forskellige teknikker, enten *fluorescence in situ hybridization* (FISH), immunhistokemi eller gensekventering. I dansk klinisk praksis benyttes både FISH, immunhistokemi og sekventering til at undersøge for ROS1-rearrangement som et led i udredningen af patienter med ikke-planocellulær NSCLC. Fagudvalget understreger, at i Danmark bør alle patienter med ikke-planocellulær NSCLC testes for ROS1-rearrangement. Undersøgelsen er en forudsætning for, at relevante patienter kan tilbydes targeteret behandling. Opgørelser for test for ROS1-rearrangement indgår endnu ikke i Dansk Lunge Cancer Gruppens årsrapporter, hvilket gør estimatet af antal patienter usikkert.

Medicinrådet har endnu ikke anbefalet nye lægemidler til ROS1-positive patienter, og indikationen indgik ikke i Medicinrådets behandlingsvejledning for førstelinjebehandling af uhelbredelig NSCLC [7].

Fagudvalget vurderer, at antallet af ROS1-positive patienter med NSCLC i Danmark er ca. 10 om året.

2.2 Entrectinib

Entrectinib er en tyrosin kinase inhibitor (TKI), der virker gennem hæmning af neurotrophin receptor tyrosin kinaser (NTRK), ALK og ROS1. Molekylerne ALK og ROS1 spiller en afgørende rolle for cellevækst og differentiering. Ved at hæmme ROS1 reduceres aktiviteten af de signaleringskaskader, der har betydning for cellernes overlevelse og proliferation [9], og som er særligt aktive i ROS1-positiv NSCLC. På den måde mindsker entrectinib tumors vækst samt spredning.

Der er ansøgt markedsføringstilladelse for entrectinib hos *European Medicines Agency* (EMA). Den forventede indikation er:

Entrectinib som monoterapi er indiceret til behandling af voksne patienter med ROS1-positiv, fremskreden ikke-småcellet lungecancer (NSCLC), der ikke tidligere er behandlet med ROS1-hæmmere.

Der er også ansøgt om markedsføringstilladelse for en tumoragnostisk indikation, nemlig 'sidstelinjebehandling' af patienter med solide tumorer med NTRK-fusion. Denne indikation behandles sideløbende i Medicinrådet af fagudvalget vedr. tværgående kræftlægemidler.

Entrectinib administreres peroralt. Standarddosis er 600 mg én gang dagligt. Entrectinib findes som kapsler på 100 og 200 mg. Behandlingen gives indtil sygdomsprogression eller intolerable bivirkninger.

2.3 Nuværende behandling

For patienter med uhelbredelig NSCLC med en mutation, hvor der er en målrettet (targeteret) behandling til, vil den targeterede behandling være førstevalg for hovedparten af patienterne. Medicinrådets behandlingsvejledning for førstelinjebehandling af uhelbredelig NSCLC beskriver behandlingen af patienter med ALK-translokation og aktiverende EGFR-mutation [7].

Der findes ikke en standardbehandling i Danmark for patienter med uhelbredelig ROS1-positiv NSCLC. I Medicinrådets behandlingsvejledning for førstelinjebehandling af uhelbredelig NSCLC har fagudvalget anført, at "For patienter, som aldrig har røget, kan sjældnere markører (eksempelvis ROS proto-onkogen 1) i nogle tilfælde selekttere patienter til targeteret behandling med TKI."

I nuværende dansk klinisk praksis har behandling af patienter med uhelbredelig NSCLC som er ROS1-positive altså været op til en klinisk vurdering. Nogle TKI'er med effekt på ALK-translokationer kan også have effekt på ROS1-positive tumorer. ALK-TKI'en crizotinib har som det hidtil eneste lægemiddel EMA-

indikation til uhelbredelig ROS1-positiv NSCLC. Fagudvalget vurderer, at størstedelen af de ROS1-positive patienter i dansk klinisk praksis behandles med crizotinib.

3 Kliniske spørgsmål

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

3.1 Klinisk spørgsmål 1

Hvilken værdi har entrectinib sammenlignet med crizotinib som førstelinjebehandling af patienter med uhelbredelig ROS1-positiv NSCLC?

Population

Patienter med uhelbredelig NSCLC som er ROS1-positiv og ikke tidligere er behandlet med ROS1-hæmmere.

Intervention

Entrectinib 600 mg oralt en gang dagligt.

Komparator

Crizotinib 250 mg oralt to gange dagligt.

Effektmål

De valgte effektmål står i tabel 1.

3.2 Effektmål

Medicinrådet mener, at vurderingen af lægemidlets værdi bliver bedst understøttet af de effektmål, vi har nævnt i tabel 1. For hvert effektmål har Medicinrådet fastsat en mindste klinisk relevant forskel (MKRF). I det følgende afsnit argumenterer vi for valget af effektmål og de mindste klinisk relevante forskelle. Af hensyn til intern konsistens har fagudvalget valgt at benytte tilsvarende effektmål og MKRF, som blev benyttet for targeterede behandlinger i behandlingsvejledningen for førstelinjebehandling af uhelbredelig NSCLC. Fagudvalget har valgt ikke at vurdere rater for overlevelse, PFS og CNS-progression, da det er uvist, på hvilket tidspunkt (12 måneder, 18 måneder eller flere år) en rate vil være mest informativ.

Tabel 1. Effektmål.

Effektmål	Vigtighed	Effektmålsgruppe	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel
OS (overall survival)	Kritisk	Overlevelse	Median, mdr.	3 måneder
Behandlingsophør grundet uønskede hændelser	Kritisk	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Forskel i andel patienter som ophører behandling	5 %-point
CNS-progression	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Median, mdr.	3 måneder

PFS	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Median, mdr.	3 måneder
Uønskede hændelser	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter der oplever mindst en grad 3-4 uønsket hændelse	5 %-point
			Gennemgang af bivirkningsprofil	Kvalitativ vurdering
Livskvalitet	Vigtig	Livskvalitet	Gennemsnitlig ændring over tid i EORTC-QLQ-C30	10 point

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

3.2.1 Kritiske effektmål

Overlevelse (OS)

Da der er tale om uhelbredelig sygdom, 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, og i denne sammenhæng har fagudvalget vurderet median OS som det mest relevante effektmål.

Patienter med targetérbare mutationer overlever generelt længere end patienter uden, men det er svært at finde præcise tal på, hvor længe ROS1-positive patienter lever, når de får førstelinjebehandling med crizotinib. Mange patienter i kliniske studier udvikler resistens for targeteret behandling og har modtaget måske flere behandlingslinjer før og efter, både med kemoterapi og targeteret behandling. Derfor er det svært at estimere, hvor længe patienterne forventes at overleve.

Fagudvalget kan derfor heller ikke udpege en relevant overlevelseshastighed (12, 18 eller 24 måneder) til at supplere vurderingen af medianoverlevelse.

Fagudvalget vurderer, at 3 måneder er den mindste klinisk relevante forskel i medianoverlevelse. Dette svarer til den mindste klinisk relevante forskel defineret i tidligere vurderinger af targeteret behandling til uhelbredelig NSCLC.

Behandlingsophør grundet uønskede hændelser

Fagudvalget finder, at ophør med en potentielt effektiv behandling er kritisk for patienterne. For targeterede behandlinger forventes der ikke at være effekt efter ophør med behandlingen (som der evt. kan være for *check point inhibitor* immunterapi), og patienterne kan risikere hurtig udvikling af sygdommen, hvis behandlingen stoppes (*flare up*). Derfor sætter fagudvalget behandlingsophør grundet bivirkninger som et kritisk effektmål.

Fagudvalget vurderer, at hvis der er en forskel mellem entrectinib og crizotinib på mere end 5 % af andelen af patienter, som stopper med behandlingen grundet uønskede hændelser, er der en klinisk relevant forskel mellem lægemidlerne. Dette svarer til den mindste klinisk relevante forskel defineret i tidligere vurderinger af targeteret behandling til uhelbredelig NSCLC.

3.2.2 Vigtige effektmål

CNS-progression

Patienter med ROS1-positiv NSCLC har ofte spredning til hjernen [8], hvilket medfører betydelig morbiditet. Derfor anser fagudvalget udvikling af sygdom i centralnervesystemet (CNS)-progression som et vigtigt effektmål.

Effektmålet omfatter både CNS-progression hos patienter med hjernemetastaser på inklusionstidspunktet, samt patienter der får hjernemetastaser under behandlingen. Fagudvalget vurderer, at 3 måneder er den mindste klinisk relevante forskel, når CNS-progression opgøres som et *time-to-event* effektmål, hvilket foretrækkes. Dette svarer til den mindste klinisk relevante forskel defineret i tidligere vurderinger af targeteret behandling til uheldredelig NSCLC.

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 [10] eller dødsfald.

Patienter tåler generelt behandling med en TKI godt i sammenligning med andre typer behandling, såsom kemoterapi. Fagudvalget vurderer derfor, at det har stor betydning for patienterne at forblive i behandling med en TKI længst muligt, pga. den favorable bivirkningsprofil. I senere behandlingslinjer vil patienterne blive tilbudt platinbaseret kemoterapi, der betragtes som mere bivirkningstungt. Derfor vurderer fagudvalget, at PFS kan være et vigtigt effektmål, som afspejler symptombyrde.

I studier af crizotinib til ROS1-positive patienter har median PFS varieret mellem ca. 10 og 19 måneder, hvilket kan afspejle, at patienterne i disse studier har modtaget et forskelligt antal behandlingslinjer før crizotinib [8]. Fagudvalget vurderer, at 3 måneder er den mindste klinisk relevante forskel. Dette svarer til den mindste klinisk relevante forskel defineret i tidligere vurderinger af targeteret behandling til uheldredelig NSCLC.

Uønskede hændelser

Forekomst af uønskede hændelser grad 3-4 er et udtryk for alvorlig toksicitet af lægemidlet [11]. På den baggrund vurderer fagudvalget, at uønskede hændelser er et vigtigt effektmål. Fagudvalget ønsker data på nedenstående måleenheder.

- 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 [11].

Fagudvalget vurderer, at en forskel på 5 %-point i andelen af patienter, der får hændelser af grad 3-4, er klinisk relevant. Dette svarer til den mindste klinisk relevante forskel defineret i tidligere vurderinger af targeteret behandling til uheldredelig NSCLC.

- Kvalitativ gennemgang af uønskede hændelser

Fagudvalget ønsker at foretage en gennemgang af alle uønskede hændelser, der opstår ved behandling med entrectinib og crizotinib med henblik på at vurdere hændelsernes type, håndterbarhed og reversibilitet. Der ønskes desuden en liste med alle uønskede hændelser, som fører til behandlingsophør og deres frekvens i både komparator- og interventionsgruppen. Fagudvalget vil specielt fokusere på de hændelser, som adskiller sig mellem de to grupper.

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) [12,13].

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 [12]. 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 [14]. En moderat ændring er 10-20 point, og en stor ændring er > 20 point. Fagudvalget har defineret den mindste klinisk relevante forskel som ≥ 10 point, da dette vil overstige mindstegrænsen for en lille ændring. Dette svarer til den mindste klinisk relevante forskel defineret i tidligere vurderinger af targeteret behandling til uhelbredelig NSCLC.

4 Litteratursøgning

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

Medicinrådet har ikke fundet fuldtekstartikler, der indeholder en direkte sammenligning mellem entrectinib og crizotinib. Derfor skal ansøger søge efter artikler, der beskriver kliniske studier, til en indirekte sammenligning. Søgestrengen fremgår nedenfor. Derudover skal ansøger konsultere EMAs European public assessment reports (EPAR) for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator.

Søgestreng til PubMed og CENTRAL:

#	Query	Hits
	PUBMED	
1	entrectinib [nm] OR entrectinib[tiab] OR Rozlytrek*[tiab] OR NMS-E628[tiab] OR RXDX-101[tiab]	99
2	crizotinib [mh] OR crizotinib*[tiab] OR Xalkori*[tiab]	2309
3	NSCLC[tiab]	42025
4	carcinoma, non-small-cell lung[mh]	52122
5	adenocarcinoma of lung[mh]	8170
6	(nonsmall cell[tiab] or non-small cell[tiab] or squamous cell[tiab] or large cell[tiab]) AND (cancer[tiab] or carcinoma[tiab] or carcinomas[tiab] OR adenocarcinoma*[tiab])	166666
7	ROS1[tiab] OR ROS-1[tiab] OR ROS proto-oncogene 1[tiab]	1345
8	((#1 OR #2) AND (#3 OR #4 OR #5 OR #6) AND #7)	280
9	(case report[ti] OR review of the literature[tiab] OR retrospective[ti] OR observational[ti])	423117

10	(Case Reports[pt] OR Comment[pt] OR Editorial[pt] OR Guideline[pt] OR Letter[pt] OR Review[pt])	6217649
11	(#8 NOT (#9 OR #10))	143
	CENTRAL	
1	(entrectinib or Rozlytrek* or "NMS E628" or "R2XDX 101"):ti,ab,kw	10
2	(crizotinib or Xalkori*):ti,ab,kw	300
3	(ROS1 or ROS-1 or "ROS next proto next oncogene 1"):ti,ab,kw	102
4	(#1 OR #2) AND #3	33
5	"conference abstract":pt	153136
6	#4 not #5	7

Kriterier for litteratursøgning

Ansøger skal søge relevant litteratur i databaserne PubMed og CENTRAL (via Cochrane Library). Ansøger skal dokumentere søgningen for hver af de to databaser, f.eks. i form af et skærmbillede eller en downloadet søgestrategi. Eventuelle ændringer/tilføjelser til søgestrategien skal fremgå af dokumentationen.

Kriterier for udvælgelse af litteratur

Ansøger skal screene de artikler, der identificeres ved databasesøgningerne, for overensstemmelse med de i protokollen definerede kliniske spørgsmål samt kriterier for studie- og publikationstype(r). Det vil sige, at ansøger skal ekskludere artikler med andre populationer end de i protokollen specificerede. Dette gælder ligeledes for artikler, som ikke rapporterer mindst ét af de kritiske eller vigtige effektmål.

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

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

5 Databehandling og -analyse

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

Studier og resultater

- Beskriv de inkluderede studier og baselinekarakteristikken af studiepopulationerne.
- Angiv hvilke studier/referencer, der er benyttet til at besvare hvilke kliniske spørgsmål.
- Brug som udgangspunkt ansøgningsskemaet til ekstraktion af al relevant data.

- Krydstjek de ekstraherede data med de resultater, der fremgår af de relevante EPARs.
- Angiv årsager, hvis der er uoverensstemmelser mellem resultaterne fra artikler og EPARs.
- Angiv årsager, hvis der er uoverensstemmelser i forhold til PICO mellem protokollen og studierne.
- Vurdér, hvordan uoverensstemmelserne påvirker estimaterne.

Statistiske analyser

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

Metaanalyser

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

Narrative analyser

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

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

6 Evidensens kvalitet

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

7 Andre overvejelser

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

Fagudvalget ønsker ikke at benytte objektiv respons rate (ORR) som et effektmål, der indgår i kategoriseringen af lægemidlet, men beder ansøger om at redegøre for ORR for ROS1-positive patienter behandlet med entrectinib og crizotinib i ”andre overvejelser”. Resultaterne kan evt. indgå i en perspektivering af kategoriseringen.

Fagudvalget gør opmærksom på, crizotinib ikke har været behandlet af Medicinrådet til ROS1-positive patienter, og at erfaringen med behandling på denne indikation er sparsom i Danmark.

Derudover understreger fagudvalget, at der er begrænset erfaring i dansk klinisk praksis med hensyn til eventuel dosisreduktion af crizotinib hos ROS1-positive patienter.

8 Relation til behandlingsvejledning

Medicinrådets gældende behandlingsvejledning vedr. førstelinjebehandling af uhelbredelig NSCLC omfatter ikke patienter med ROS1-positiv NSCLC, og fagudvalget vil derfor ikke tage stilling til en foreløbig placering af lægemidlet. Fagudvalget vil efter behandling af entrectinib tage stilling til, om populationen af ROS1-positive patienter skal indgå i fremtidige behandlingsvejledninger og lægemiddelrekommandationer for uhelbredelig NSCLC.

9 Referencer

1. Kræftens Bekæmpelse. De hyppigste kræftformer [internet]. 2018. Tilgængelig fra: <https://www.cancer.dk/hjaelp-viden/fakta-om-kræft/kræft-i-tal/de-hyppigste-kræftformer/>
2. NORDCAN - Association of the Nordic Cancer Registries. Kræftstatistik: Nøgletal og figurer. Danmark - Lunge (inkl. luftrør) [internet]. 2017. s. 2. Tilgængelig fra: <http://www-dep.iarc.fr/NORDCAN/DK/StatsFact.asp?cancer=180&country=208>
3. Novello S, Barlesi F, Califano R, Cufer T, Ekman S, Levra MG, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2016;27(July):V1–27.
4. Mirsadraee S, Oswal D, Alizadeh Y, Caulo A, van Beek EJ. The 7th lung cancer TNM classification and staging system: Review of the changes and implications. *World J Radiol.* 2012;4(4):128–34.
5. Lim W, Ridge CA, Nicholson AG, Mirsadraee S. The 8th lung cancer TNM classification and clinical staging system: review of the changes and clinical implications. *Quant Imaging Med Surg.* 2018;8(7):709–18.
6. Register DLG& DLC. 2018 Årsrapport [internet]. 2019. Tilgængelig fra: https://www.lungecancer.dk/wp-content/uploads/2019/11/Årsrapport-2018_netudgave_rev.pdf
7. Medicinrådet. Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til førstelinjebehandling af uhelbredelig ikke- småcellet lungekræft. 2020;0–14. Tilgængelig fra: https://medicinraadet.dk/media/gh2bqvmw/medicinrådets-behandlingsvejledning-vedr-førstelinjebehandling-af-nsclc-vers-1-2_adlegacy.pdf
8. Lin JSA. Recent Advances in Targeting ROS1 in Lung Cancer. *J Thora.* 2017;12(11):1611–25.
9. Rotow J, Bivona T. Understanding and targeting resistance mechanisms in NSCLC. *Nat Rev Cancer.* 2017;17.
10. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer [internet].* 2009;45(2):228–47. Tilgængelig fra: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2008.10.026>
11. Common Terminology Criteria for Advers Events v4.0 (CTCAE). National Cancer Institute Cancer Therapy Evaluation Program; 2010 jun.
12. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst.* 1993;85(5):365–76.
13. Polanski J, Jankowska-Polanska B, Rosinczuk J, Chabowski M, Szymanska-Chabowska A. Quality of life of patients with lung cancer. *Onco Targets Ther.* 2016;9:1023–8.
14. Osoha 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
Halla Skuladottir Overlæge, dr.med.	Lægevidenskabelige Selskaber
Medlemmer	Udpeget af
<i>Kan ikke opfylde Medicinrådets habilitetskrav</i>	Region Nordjylland
<i>Udpegning i gang</i>	Region Midtjylland
Stefan Starup Jeppesen Overlæge, ph.d.	Region Syddanmark
Jeanette Haar Ehlers Overlæge	Region Sjælland
Lotte Engell-Nørregård Overlæge, ph.d.	Region Hovedstaden
Nille Behrendt Overlæge	Dansk Patologiselskab
Peder Fabricius Ledende overlæge	Dansk Selskab for Lungemedicin
Nina Hannover Bjarnason Overlæge, dr.med.	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Annie Lorenzen Klinisk farmaceut	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Morten Hiul Suppli Afdelingslæge, ph.d.	Dansk Selskab for Klinisk Onkologi
<i>Ønsker ikke at udpege yderligere medlemmer</i>	Dansk Onkologisk Lungecancer Gruppe
<i>Ønsker ikke at udpege yderligere medlemmer</i>	Dansk Lunge Cancer Gruppe
Finn Klausen Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter
Lisbeth Søbæk Hansen Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. th. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 medicinraadet@medicinraadet.dk
Sekretariatets arbejdsgruppe: Jane Skov (projekt- og metodeansvarlig) Agla Jael Fridriksdottir (projektdeltager) Anette Pultera Nielsen (fagudvalgs koordinator) Christian Graves Beck (sundhedsøkonom) Bettina Christensen (informations specialist)

Jan Odgaard Jensen (biostatistiker)
Tenna Bekker (teamleder)

11 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	11.06.2020	Godkendt af Medicinrådet.