

Medicinrådets protokol
for vurdering af
atezolizumab i
kombination med
carboplatin og etoposid
til behandling af
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 indikationsudvidelser 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 den ansøgende virksomhed skal besvare i den endelige ansøgning, og som Medicinrådet skal basere sin vurdering på.

Lægemidlet vurderes efter Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser – version 2. Se Medicinrådets [metodehåndbog](#) for yderligere information.

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	14. oktober 2019
Ikrafttrædelsesdato	15. oktober 2019
Dokumentnummer	61157
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, 15. oktober 2019

Indhold

1	Lægemiddelinformationer	3
2	Forkortelser	4
3	Formål	5
4	Baggrund	5
4.1	Nuværende behandling	5
4.2	Atezolizumab i kombination med kemoterapi	6
5	Kliniske spørgsmål	6
5.1	Klinisk spørgsmål 1	6
5.2	Valg af effektmål	7
6	Litteratursøgning	10
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	Tecentriq
Generisk navn	Atezolizumab (i kombination med carboplatin og etoposid)
Firma	Roche
ATC-kode	Atezolizumab: L01XC32
Virkningsmekanisme	Atezolizumab: monoklonalt antistof mod PD-L1
Administration/dosis	Intravenøs infusion af atezolizumab 1.200 mg, i kombination med carboplatin <i>area under the curve</i> (AUC) 5 mg/ml/min. hver 3. uge og etoposid 100 mg /m ² , dag 1, 2 og 3 af hver 3-ugers serie. Vedligeholdelse med atezolizumab; 1.200 mg, hver tredje uge
Forventet EMA-indikation	<i>Tecentriq, in combination with carboplatin and etoposide, is indicated for the firstline treatment of adult patients with ES-SCLC</i>

2 Forkortelser

ARR:	Absolut risikoreduktion
AUC:	<i>Area under the curve</i>
CI:	Konfidensinterval
EMA:	<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>EMA – 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>
MKRF:	Mindste klinisk relevante forskel
NSCLC:	Ikke-småcellet lungekræft (<i>non small-cell lung cancer</i>)
OR:	<i>Odds ratio</i>
ORR:	Objektiv responsrate
OS:	<i>Overall survival</i>
PD-1:	<i>Programmed cell death protein 1</i>
PD-L1:	<i>Programmed death-ligand 1</i>
PFS:	<i>Progression Free Survival</i>
PICO:	<i>Population, intervention, comparator, intervention</i>
PS:	<i>Performance status</i>
RECIST:	<i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i>
RR:	Relativ risiko
SCLC:	Småcellet lungekræft (<i>small-cell lung cancer</i>)
TMB:	<i>Tumor mutational burden</i>
VALG:	<i>Veterans Administration Lung Group</i>

3 Formål

Protokollen har til formål at definere de kliniske spørgsmål, der ønskes belyst i vurderingen af atezolizumab i kombination med platinholdig kemoterapi som mulig førstelinje standardbehandling til patienter med småcellet lungekræft i udvidet stadie. I protokollen angives en definition af population(er), komparator(er) 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 atezolizumab modtaget den 12. juli 2019.

Protokollen danner grundlag for den endelige ansøgning for vurdering af atezolizumab i kombination med kemoterapi sammenlignet med dansk standardbehandling. Alle effektmål, der er opgivet i denne protokol, skal besvares med en sammenlignende analyse mellem atezolizumab kombinationsterapi 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]. Der findes to overordnede typer lungekræft: småcellet lungekræft (SCLC) og ikke-småcellet lungekræft (NSCLC). 631 (dvs. ca. 13 %) af de patienter, som blev diagnosticeret med lungekræft i Danmark i 2017, havde SCLC [2]. SCLC er en aggressiv sygdom karakteriseret ved hurtig progression og høj sandsynlighed for tidlig metastatisk sygdom.

Stadieinddeling af SCLC kan foretages jævnfør *Tumor, Node, Metastasis* (TNM)-klassifikation for lungekræft, men af behandlingsmæssige årsager bruges en simplere inddeling. Ifølge *Veterans Administration Lung Group* (VALG) klassifikationssystemet inddeles SCLC i: *limited-stage* (på dansk, begrænset sygdom) og *extended-disease* (på dansk, udvidet sygdom). Diagnosen begrænset sygdom benyttes, hvis sygdommen er lokaliseret til et område, der kan indeholdes i et strålefelt. Er sygdommen udbredt, benyttes diagnosen udvidet sygdom. 70 % af patienter med SCLC diagnosticeres med udvidet sygdom, dermed var der i 2017 i Danmark 441 nydiagnosticerede patienter med udvidet sygdom. Patienter med SCLC, udvidet sygdom, har en dårlig prognose og betragtes som uhelbredelige [3]. 50-85 % af patienter med udvidet sygdom opnår respons ved behandling med platinholdig kemoterapi [4], men median overlevelse er kun ca. 9-10 måneder. En metaanalyse viste således, at medianoverlevelsen var 9,6 måneder for patienter behandlet med cisplatin og 9,4 måneder for patienter behandlet med carboplatin [5]. Ca. 35% af patienter er i live efter 12 måneder [5]. Patienterne har ofte svære luftsvejssymptomer, såsom hoste og åndenød, samt brystmerter. Symptomerne skyldes, at patienterne ofte har en stor tumorbyrde, og da småcellede tumorer generelt er centralt placerede, vokser de ind i og komprimerer centrale strukturer i mediastinum.

Den store mængde af mutationer, der ses i mange typer kræftceller, gør dem til mål for angreb fra immunsystemets T-celler. Imidlertid har kræftcellerne mange måder at afværge disse angreb på, blandt andet ved hjælp af et overfladeprotein, der er benævnt Programmed Death-Ligand 1 (PD-L1). Det interagerer med Programmed Death-1 (PD-1), som findes på overfladen af T-lymfocytterne. Interaktionen gør, at T-lymfocytter inaktiveres. PD-L1 udtrykkes i en varierende mængde mellem forskellige tumorer.

4.1 Nuværende behandling

Målet med behandling af patienter med uhelbredelig lungekræft, deriblandt SCLC, udvidet sygdom, er levetidsforlængelse og symptomlindring. I dansk klinisk praksis består medicinsk standardbehandling af

kemoterapi i form af carboplatin og etoposid. Der gives 4-6 serier. Patienterne oplever ofte et hurtigt respons på kemoterapi, hvor reduktion af tumorstørrelse kan lindre symptomerne.

Yngre patienter i god almen tilstand, som responderer på behandling med carboplatin og etoposid, kan modtage profylaktisk helhjernebestråling. Profylaktisk helhjernebestråling mindsker risikoen for at udvikle hjernemetastaser [6].

Ligeledes kan patienter i god almen tilstand, med thorakal restsygdom efter behandling med carboplatin og etoposid modtage konsoliderende strålebehandling [7].

4.2 Atezolizumab i kombination med kemoterapi.

Atezolizumab er et monoklonalt humaniseret antistof mod PD-L1. Tumorceller kan ved binding imellem PD-L1 (på tumorcellen) og PD-1 (på immuncellen) nedregulere immunforsvarets angreb. Specifikke antistoffer, såsom atezolizumab, der blokerer PD-1 eller PD-L1, kan derfor genetablere immunsystemets angreb af tumorceller. Atezolizumab er den første immunterapi, som er godkendt af EMA til SCLC¹. EMA-indikationen gælder alle patienter med udvidet sygdom, uanset PD-L1-status. En mulig korrelation mellem PD-L1-ekspression og effekt af immunterapi hos patienter med SCLC er ikke dokumenteret².

Kombinationsbehandlingen giver mulighed for en potentiel synergistisk (gensidigt forstærkende) effekt mellem atezolizumab og kemoterapi.

Interventionen i ansøgers foreløbige ansøgning er intravenøs infusion af atezolizumab 1.200 mg, i kombination med carboplatin AUC 5 mg/ml/min. og etoposid i.v. 100 mg /m² dag 1, 2 og 3 hver tredje uge. Herefter er vedligeholdelse med atezolizumab 1.200 mg hver tredje uge muligt. Kemoterapiet er sammenligneligt med dansk standardbehandling, hvorfor kemoterapiarmen kan bruges som komparator i studiet. Fagudvalget bemærker dog, at i dansk klinisk praksis er etoposiddosis lidt højere, og desuden kan danske patienter modtage thorakal bestråling som konsolidering eller forebyggelse, i modsætning til i det kliniske studie.

5 Kliniske spørgsmål

5.1 Klinisk spørgsmål 1

Hvad er værdien af atezolizumab i kombination med carboplatin og etoposid sammenlignet med carboplatin og etoposid til patienter med SCLC, udvidet sygdom?

Population

Voksne patienter med SCLC, udvidet sygdom. Patienterne skal være i performance status (PS) 0-1.

Fagudvalget gør opmærksom på, at EMA-indikationen gælder alle patienter uanset PS, hvorimod studiet, som godkendelsen baserer sig på, kun inkluderede patienter i PS 0-1. Dette reflekterer dansk klinisk praksis, hvor patienter i dårlig performance status ikke behandles med immunterapi.

¹ Atezolizumab monoterapi er desuden indikeret til metastatisk blærekræft (urothelial carcinom) og metastatisk uhelbredelig NSCLC. Atezolizumab i kombination med paclitaxel, carboplatin og bevacizumab er indikeret til patienter med metastatisk ikke-planocellulær NSCLC. Atezolizumab i kombination med nabpaclitaxel er indikeret til patienter med fremskreden triplenegativ brystkræft.

² Flere studier har undersøgt, i hvor høj grad tumorer af typen småcellet lungekræft udtrykker PD-L1. I et studie var der ikke udtryk af PD-L1 på kræftcellerne, men i det omgivende væv [14]. I et andet studie blev der ikke skelnet mellem kræftceller og lymfocytter, og her blev der detekteret PD-L1-ekspression i 71,6 % af de undersøgte tumorer [15].

Intervention

Atezolizumab i kombination med carboplatin og etoposid, som beskrevet i afsnit 4.1.

Komparator

Carboplatin og etoposid.

Effektmål

Se Tabel 1.

5.2 Valg af effektmål

Tabel 1 summerer de valgte effektmål, deres vigtighed, den retningsgivende mindste klinisk relevante forskel, en evt. justeret mindste klinisk relevant forskel og effektmålsgruppe. 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, 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 punktestimater 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 effektestimater 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.

Table 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 effektmålsgrupper ("dødelighed", "livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger" og "ikkealvorlige symptomer og bivirkninger").

Effektmål*	Vigtighed	Effektmålsgruppe	Måleenhed	Retningsgivende mindste klinisk relevante forskel	Justeret mindste klinisk relevante forskel
OS	Kritisk	Dødelighed/ overlevelse	Median overlevelse i måneder	3 måneder	Ikke relevant
			Andel patienter der overlever 12 måneder	5 %-point	2,5 %-point
Uønskede hændelser	Kritisk	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter der oplever grad 3 og 4 uønskede hændelser	5 %-point	2,5 %-point
			Kvalitativ gennemgang	Ikke relevant	Ikke relevant
Symptom byrde	Vigtig	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Median progressionsfri overlevelse (PFS) i måneder	3 måneder	Ikke relevant
			Objektiv responsrate Andel patienter der oplever RECIST defineret respons	5 %-point	2,5 %-point
Livskvalitet EORTC-QLQC30	Vigtig	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Gennemsnitlig ændring over tid i EORTC-QLQC30	10 point	5 point

* For alle effektmål ønskes data med længst mulig opfølgningstid.

Kritiske effektmål

Overlevelse

Da udvidet sygdom SCLC 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 overlevelseshastighed efter f.eks. 12 måneder, men i denne sammenhæng er median OS vurderet som det mest relevante effektmål.

Den mediane overlevelse for udvidet sygdom SCLC er kun 9-10 måneder [5]. Derfor vurderer Medicinrådet, at 3 måneder er den mindste klinisk relevante forskel for median overlevelse.

Hvis der ikke er data med tilstrækkelig opfølgningstid til at give et sikkert estimat på forskelle i medianer, vil fagudvalget vurdere andelen af patienter, som overlever 12 måneder. Ca. 35 % af patienter med SCLC, som modtager platinbaseret kemoterapi, er i live efter 12 måneder [5]. Fagudvalget vurderer derfor, at en absolut forskel i andel patienter, som overlever 12 måneder, på 5 %-point er klinisk relevant.

Fagudvalget benytter altså på dette effektmål en hierarkisk tilgang.

Uønskede hændelser

Forekomst af uønskede hændelser grad 3-4 er et udtryk for alvorlig toksicitet af lægemidlet [8]. På den baggrund vurderes det, at uønskede hændelser er et kritisk 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 uønskede hændelser af grad 3 eller 4, er relevant for vurderingen. Uønskede hændelser af grad 3-4 er defineret i henhold til National Cancer Institute CTCAE version 4.03 [8].

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

Kvalitativ gennemgang af uønskede hændelser

Fagudvalget ønsker at foretage en gennemgang af alle uønskede hændelser, der opstår ved behandling med atezolizumab og platinbaseret kemoterapi 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.

På dette effektmål benytter fagudvalget ikke en hierarkisk tilgang, men vurderer effektmålet på begge enheder.

Vigtige effektmål

Symptombyrde

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 [9] eller dødsfald.

Fagudvalget vurderer, at det er vigtigt for patienterne ikke at have sygdomsprogression i længst mulig tid. Patienter med sygdomsprogression kan have meget generende symptomer, og da de mulige andenlinjebehandlinger efter progression på førstelinjebehandling med carboplatin og etoposid, ikke er særligt effektive, betragter fagudvalget PFS som et vigtigt effektmål. PFS er i dette tilfælde ikke et surrogat for overlevelse, men er derimod et udtryk for fravær af symptomer og for varighed af respons.

Medicinrådet vurderer, at 3 måneder er den mindste klinisk relevante forskel.

Objektiv responsrate

Objektiv responsrate (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). 50-85 % af patienter med SCLC, udvidet sygdom, opnår respons ved behandling med carboplatin og etoposid.

Fagudvalget vurderer, at den nuværende standardbehandling giver en høj responsrate, hvilket er vigtigt for patienterne, da dette kan føre til reduktion af symptomer.

Fagudvalget anser en forskel på 5 %-point i andel af patienter, som har respons, som klinisk relevant.

På dette effektmål benytter fagudvalget ikke en hierarkisk tilgang, men vurderer effektmålet på begge enheder.

Livskvalitet

Livskvalitet kan for SCLC-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) [10,11].

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 [10]. 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 [12]. 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.

Ansøger har informeret om, at livskvalitetsdata er præsenteret ved ESMO-konferencen 2018. Jf. Medicinrådets metoder vedr. nye lægemidler kan conferenceabstracts ikke medtages i vurderingen. Vurdering af livskvalitetsdata vil derfor kun indgå i vurderingen, hvis disse data er tilgængelige i EMAs EPAR.

6 Litteratursøgning

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

Sekretariatet har på baggrund af den foreløbige ansøgning undersøgt, om der findes et eller flere peer-reviewed publicerede fuldttekstartikler, hvor atezolizumab i kombination med kemoterapi (carboplatin og etoposid) er sammenlignet direkte med kemoterapi (carboplatin og etoposid).

Sekretariatet fandt følgende artikel, som er relevant, og som kan anvendes til direkte sammenligning af samtlige definerede effektmål:

- Horn *et al.*, NEJM 2018: First-line atezolizumab plus chemotherapy in extensive-stage small-cell lung cancer [13]

Virksomheden skal derfor ikke søge efter yderligere studier. Dog skal EMAs European public assessment reports (EPAR) konsulteres for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er).

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, uønskede hændelser, 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).

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

8 Andre overvejelser

Fagudvalget gør opmærksom på, at der i dansk klinisk praksis tillades konsoliderende og forebyggende strålebehandling.

9 Referencer

1. Dansk Lunge Cancer Gruppe. Dansk Lunge Cancer Register årsrapport. 2017. s. 1–150.
2. Engholm G, Ferlay J, Christensen N, Hansen HL, Hertzum-Larsen R, Johannesen TB, Kejs AMT, Khan S, Ólafsdóttir E, Petersen T, Schmidt LKH, Virtanen A SH. NORDCAN: Cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Survival in the Nordic Countries, Version 8.0. Association of the Nordic Cancer Registries. Danish Cancer Society.
3. Faglig G, Retningslinjer K, Planlagt R, Adjuverende I. Kliniske retningslinjer DOLG. 2019;2018(december 2018).
4. Pelayo Alvarez M, Westeel V, Cortés-Jofré M, Bonfill Cosp X. Chemotherapy versus best supportive care for extensive small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2013(11).
5. Rossi A, Di Maio M, Chiodini P, Rudd RM, Okamoto H, Skarlos DV, et al. Carboplatin- or cisplatin-based chemotherapy in first-line treatment of small-cell lung cancer: The COCIS meta-analysis of individual patient data. *J Clin Oncol.* 2012;30(14):1692–8.
6. Putora PM, Glatzer M, Belderbos J, Besse B, Blackhall F, Califano R, et al. Prophylactic cranial irradiation in stage IV small cell lung cancer: Selection of patients amongst European IASLC and ESTRO experts. *Radiother Oncol.* 2019;133:163–6.
7. Putora PM, Glatzer M, De Ruyscher D, Faivre-Finn C, Belderbos J, Besse B, et al. Consolidative thoracic radiotherapy in stage IV small cell lung cancer: Selection of patients amongst European IASLC and ESTRO experts. *Radiother Oncol.* 2019;135:74–7.
8. U.S. Department of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for Advers Events v4.0 (CTCAE). National Cancer Institute Cancer Therapy Evaluation Program; 2010. s. 1–194.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, Havel L, Krzakowski M, Hochmair MJ, et al. First-line atezolizumab plus chemotherapy in extensive-stage small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(23):2220–9.
14. Schultheis AM, Scheel AH, Ozretić L, George J, Thomas RK, Hagemann T, et al. PD-L1 expression in small cell neuroendocrine carcinomas. *Eur J Cancer.* 2015;51(3):421–6.
15. Ishii H, Azuma K, Kawahara A, Yamada K, Imamura Y, Tokito T, et al. Significance of programmed cell death-ligand 1 expression and its association with survival in patients with small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2015;10(3):426–30.

10 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende lungekræft

Formand	Indstillet af
Christa Haugaard Nyhus Overlæge	Lægevidenskabelige Selskaber
Medlemmer	Udpeget af
<i>Kan ikke opfylde Medicinrådets habilitetskrav</i>	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 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
<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	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) Vibe Charlotte Nylander (projektdeltager) Charlotte Wulff Johansen (fagudvalgs koordinator) Bettina Christensen (informationsspecialist) Tenna Bekker (teamleder)

11 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	14. oktober 2019	Godkendt af Medicinrådet.