

Medicinrådets protokol for vurdering af klinisk merværdi for durvalumab til behandling af ikke-småcellet lungekræft i stadie III

Handelsnavn	Imfinzi
Generisk navn	Durvalumab
Firma	AstraZeneca
ATC-kode	L01XC28
Virkningsmekanisme	Monoklonalt antistof mod Programmed Death Ligand-1 (PD-L1)
Administration/dosis	Intravenøs infusion 10 mg/kg hver anden uge
Forventet EMA-indikation	“Imfinzi is indicated as monotherapy for the treatment of locally advanced, unresectable non-small cell lung cancer (NSCLC) in adults whose tumours express PD-L1 on $\geq 1\%$ of tumour cells and whose disease has not progressed following platinum-based chemoradiation therapy”
Godkendelsesdato	13.11.2018
Offentliggørelsesdato	13.11.2018
Dokumentnummer	29781
Versionsnummer	1.0

Indhold

1	Formål.....	4
2	Baggrund	4
2.1	Nuværende behandling	4
2.2	Durvalumab	5
3	Kliniske spørgsmål	5
3.1	Klinisk spørgsmål 1	5
3.2	Klinisk spørgsmål 2.....	6
3.3	Valg af effektmål	6
	Kritiske effektmål	7
	Vigtige effektmål	7
	Mindre vigtige effektmål	8
4	Litteratursøgning	8
5	Databehandling/analyse.....	10
6	Andre overvejelser.....	11
7	Referencer.....	12
8	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	13

Forkortelser

ARR:	Absolut risikoreduktion
DOLG:	Dansk Onkologisk Lunge Gruppe
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 System</i>)
HR:	<i>Hazard Ratio</i>
ITT:	<i>Intention to treat</i>
NSCLC:	Ikke små-cellet lungekræft (<i>Non small-cell lung cancer</i>)
OR:	<i>Odds Ratio</i>
OS:	Overlevelse (<i>overall survival</i>)
PD-1:	<i>Programmed Death-1</i>
PD-L1:	<i>Programmed Death-Ligand 1</i>
PFS:	Progressionsfri overlevelse (<i>progression-free survival</i>)
RADS:	Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin
RFA:	Radiofrekvensablation
RR:	Relativ risiko
SAE:	Alvorlig uønsket hændelse (<i>Serious Adverse Event</i>)
SMD:	<i>Standardized Mean Difference</i>
TNM:	<i>Tumor, Node, Metastasis</i>

1 Formål

Protokollen har til formål at definere de kliniske spørgsmål, der ønskes belyst i vurderingen af durvalumab som mulig standardbehandling i første linje af patienter med lokalt fremskreden ikke-småcellet lungekræft (NSCLC) i stadie III. 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 durvalumab modtaget 28.08.18.

Protokollen danner grundlaget for den endelige ansøgning for vurderingen af den kliniske merværdi af durvalumab sammenlignet med dansk standardbehandling. Alle effektmål, der er opgivet i denne protokol, skal besvares med en sammenlignende analyse mellem durvalumab og den valgte 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.

2 Baggrund

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 % NSCLC [3]. I slutningen af 2015 levede knap 10.450 personer med lungekræft, mens cirka 3.700 personer årligt dør af lungekræft [2].

Lungekræft inddeles i fire stadier (I-IV) afhængigt af udbredelsesgrad jævnfør Tumor, Node, Metastasis (TNM)-klassifikation for lungekræft. Stadie III betyder, at tumor enten har en vis størrelse, indvækst i nærliggende strukturer eller spredning til regionale lymfeknuder. Stadie III er opdelt i IIIA og IIIB afhængigt af sygdommens omfang, hvor IIIB er mest fremskreden. Metastatisk lungekræft betegnes som stadie IV. 1. januar 2018 indførte IASCL TNM version 8, men de nedenstående epidemiologiske data er relateret til version 7 [4].

I år 2016 var der registreret 475 danskere med lungekræft i stadie IIIA og 376 i stadie IIIB [5]. I år 2015 var 1 års overlevelsesraten for patienter med lungekræft stadie IIIA 63,9 % og for stadie IIIB 48,3 %, I år 2011 var den observerede 5-års overlevelse 14,9 % ved stadie IIIA og 7,5 % ved stadie IIIB [5].

Patienter, der vurderes potentielt kurable, skal udredes grundigt for at udelukke metastatisk sygdom. Hvis der er fjernmetastaser, betragtes lungekræft grundlæggende som uhelbredelig, og patienterne vil blive behandlet med sigte på at forlænge overlevelse med så høj livskvalitet som muligt [6]. Stadieinddeling for danske patienter, der vurderes at være kandidater til kurativ intenderet kemoradioterapi, indebærer som minimum bronkoskopi, EBUS (endoskopisk undersøgelse af bronkietræet), PET-CT scanning og MR-scanning af hjernen. Yderligere diagnostiske undersøgelser kan komme på tale [7].

2.1 Nuværende behandling

Ifølge Dansk Onkologisk Lunge Gruppens (DOLG) referenceprogram bliver ikke-operable danske patienter i stadie IIB, IIIA og IIIB behandlet med samtidig kemo-radioterapi eller med radioterapi alene, hvis almentilstanden ikke tillader kemoterapi [8]. Behandlingen har helbredende sigte.

Der gives 1(-2) induktionsbehandlinger med platinbaseret kemoterapi. I Danmark giver man cisplatin eller carboplatin med vinorelbin oralt. Herefter gives kemo-radioterapi med stråledoser på 66 Gy/33 F og cisplatin eller carboplatin ved strålestart og igen 3 uger inde i strålebehandlingen. Patienterne får strålebehandling 5

gange om ugen i 6½ uger og modtager oral vinorelbin undervejs i strålebehandlingen. Hvis patienten ikke tåler kemoterapi, modtager patienten stråledoser på 66 Gy/30-33 F.

Efter endt kurativ intenderet (kemo)radioterapi overgår patienterne til kontrolforløb, hvor der ikke gives kemoterapi, immunterapi eller andre adjuverende behandlinger [9].

Den lave 5 års overlevelse beskrevet i baggrundsafsnittet afspejler, at mange patienter ikke bliver kureret eller at de får recidiv af deres sygdom. Får patienten progression eller recidiv vurderes det, om et nyt forløb med helbredende sigte er muligt (operation, strålebehandling, radiofrekvensablation (RFA) eller lignende). Hvis helbredelse ikke er mulig, vil patienten blive behandlet efter retningslinjerne for metastatisk sygdom. Patienter med PD-L1-ekspression >50% kan jf. EMAs godkendte indikationer behandles med immunterapi i første linje, mens patienter med lavere ekspressionsniveauer kan behandles med immunterapi i anden linje. [6].

2.2 Durvalumab

Durvalumab er et monoklonalt, humaniseret antistof rettet mod Programmed Death Ligand-1 (PD-L1) receptoren – også kaldet immunterapi. PD-L1 er et protein, som findes i varierende grad på overfladen af tumorceller. Det interagerer med Programmed Death-1 (PD-1), som findes på overfladen af immunsystemets T-celler. Interaktionen mellem de to molekyler medfører en hæmning af immunsystemets angreb på tumorceller. Denne interaktion og dermed hæmning af immunsystemet kan ophæves ved behandling med antistoffer mod PD-1 eller PD-L1. PD-L1 ekspression på tumorcellerne benyttes til selektion af patienter, som er kandidater til denne form for immunterapi.

Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) har godkendt durvalumab som adjuverende behandling efter platinbaseret kemoradioterapi til patienter med PD-L1 \geq 1%, såfremt der ikke er konstateret progression efter endt behandling. Målet med behandlingen er at forlænge levetiden og den sygdomsfri periode. Durvalumab er det første lægemiddel godkendt til denne indikation.

Durvalumab gives som en intravenøs infusion af 10 mg/kg hver anden uge indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet, i maksimalt 12 måneder.

3 Kliniske spørgsmål

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

Fagudvalget har valgt at underopdele populationen i to, afhængigt af om PD-L1-ekspression er over eller under 50 %. Det skyldes, at eventuel efterfølgende behandling for metastatisk sygdom er meget forskellig, alt efter patientens PD-L1-ekspression (se afsnit 2.1 Nuværende behandling). Fagudvalget finder denne opdeling af afgørende betydning for vurderingen af durvalumab. Vurderingen omfatter ikke patienter med PD-L1 ekspression < 1%, da EMA ikke har godkendt durvalumab til disse patienter.

3.1 Klinisk spørgsmål 1

Hvad er den kliniske merværdi af durvalumab sammenlignet med placebo til patienter med NSCLC i stadie III med PD-L1 ekspression over 50 %, der har modtaget kurativ intenderet kemoradioterapi?

Population

Voksne patienter med NSCLC stadie III og PD-L1 ekspression ≥ 50 %, som ikke har haft progression under intenderet kurativ platinbaseret kemoradioterapi.

Intervention

Durvalumab

Komparator

Placebo

Effektmål

Se tabel 1.

3.2 Klinisk spørgsmål 2

Hvad er den kliniske merværdi af durvalumab sammenlignet med placebo til patienter med NSCLC i stadie III med PD-L1 ekspression ≥ 1 % og < 50 %, der har modtaget kurativ intenderet kemoradioterapi?

Population

Voksne patienter med NSCLC (stadie III), PD-L1 ekspression ≥ 1 % og < 50 %, som ikke har haft progression under kurativ intenderet platinbaseret kemoradioterapi.

Intervention

Durvalumab

Komparator

Placebo

Effektmål

Se tabel 1.

3.3 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, jævnfør ansøgningskemaet. For de relative værdier vurderes den klinisk relevans (merværdi), jævnfør 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	Kritisk	Overlevelse	Median forskel og Andel patienter	3 måneder og 5 % absolut risikoreduktion (ARR) efter 12 måneder
Alvorlige uønskede hændelser grad 3-5	Kritisk	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter	5 % ARR
Progressionsfri overlevelse (PFS)	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Median forskel	3 måneder og 5 % absolut risikoreduktion (ARR) efter 12 måneder
Behandlingsophør grundet uønskede hændelser	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter	5 % ARR
Livskvalitet EORTC-QLQ-C30	Vigtig	Helbredsrelateret livskvalitet	Gennemsnitlig ændring over tid i EORTC-QLQ-C30	≥ 10 point

For alle effektmål, både for intervention og komparator, ønskes data med længst mulig opfølgningstid med mindre andet er angivet under de enkelte effektmål.

Kritiske effektmål

Overlevelse

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. Dette er fordi, restlevetiden hos denne patientgruppe er forholdsvis kort trods kurativ intenderet behandling. Ud over at sammenligne median OS, vil fagudvalget sammenligne overlevelseshastighederne efter 1 år. Her vurderer fagudvalget, at durvalumab har en positiv klinisk merværdi, hvis der er en forskel på 5 % i andelen af patienter, der fortsat lever efter 1 år.

Alvorlige uønskede hændelser (bivirkninger af grad 3-5)

Forekomst af alvorlige uønskede hændelser grad 3-5 er et udtryk for alvorlig og eventuel dødelig toksicitet af lægemidlet [10]. Fagudvalget anser grad 3-5 bivirkninger som et kritisk effektmål og vurderer, at lægemidlet har en negativ klinisk merværdi, hvis det medfører alvorlige bivirkninger hos mere end 5 % af patienterne i forhold til placebo. Fagudvalget har sat grænsen forholdsvis lavt, da behandlingen med durvalumab skal forebygge recidiv hos patienter, der ikke har haft progression under strålebehandling og kan være kureret af denne.

Desuden ønsker fagudvalget at vurdere en liste med alle alvorlige uønskede hændelser kvalitativt.

Fagudvalget vil fokusere på de alvorlige bivirkninger, der adskiller sig mellem gruppen behandlet med durvalumab og placebogruppen. Fagudvalget vil herunder vurdere håndterbarhed og reversibilitet af uønskede hændelser.

Vigtige effektmål

Progressionsfri overlevelse

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. Desuden vil fagudvalget

sammenligne hvor mange patienter der er progressionsfrie efter 1 år. Her vurderer fagudvalget, at durvalumab har en positiv klinisk merværdi, hvis der er en forskel på 5 % i andelen af patienter, der fortsat er progressionsfrie efter 1 år.

Behandlingsophør grundet uønskede hændelser

Fagudvalget finder, at ophør med en potentielt effektiv behandling er vigtigt for patienterne. Derfor sættes behandlingsophør grundet bivirkninger som et vigtigt effektmål. Fagudvalget vurderer, at lægemidlet har en negativ klinisk merværdi, hvis det medfører behandlingsophør på grund af bivirkninger hos mere end 5 % i forhold til placebo. Fagudvalget har vurderet at behandlingsophør grundet uønskede hændelser er vigtigt, mens alvorlige uønskede hændelser er kritisk. Dette skyldes at der er tale om en adjuverende behandling, hvorfor fagudvalget betragter det som værre for patienterne at blive ramt af en alvorlig uønsket hændelse, end at ophøre med behandlingen.

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) [11–13]. Hvis der er data på livskvalitet baseret på flere af disse instrumenter, vil vurderingen blive baseret på det højest 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 [12]. 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 [14]. Fagudvalget vurderer, at durvalumab har en positiv klinisk merværdi, hvis patienterne i durvalumabarmen gennemsnitligt har en ændring som er 10 point større på den globale skala, end patienterne i placeboarmen.

Mindre vigtige effektmål

Ansøger har foreslået følgende effektmål, der af fagudvalget er vurderet som mindre vigtige. Fagudvalget vurderer, at disse effektmål alle beskriver effekter, der er tilstrækkeligt dækket af de valgte kritiske og vigtige effektmål: *Time to death or distant metastasis, Tumor shrinkage, Duration of response, Time to first subsequent therapy or death.*

Objektiv response rate (ORR) betragtes ikke som vigtig i denne vurdering. Da durvalumab gives umiddelbart efter kemoradioterapi, vurderer fagudvalget ikke at man kan skelne om et eventuelt respons er fra strålebehandling eller den adjuverende behandling med durvalumab.

4 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, 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
[Infinzi, durvalumab] <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>Blokkene 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>

Da komparator er placebo, ønskes ikke en aktiv søgning på komparator.

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 findes et randomiseret kontrolleret studie, ekskluderes andre studiedesigns. Desuden ekskluderes studier med andre populationer, og studier som ikke rapporterer mindst et af de kritiske eller vigtige effektmål.

Vurderingen af klinisk merværdi baseres i udgangspunktet på data fra publicerede fuldtekstartikler og data fra EMAs EPAR – Public assessment report. Data skal derudover stemme overens med protokollens beskrivelser. I særlige tilfælde kan upublicerede data indgå, og vil blive vurderet kritisk af fagudvalget.

5 Databehandling/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 risiko reduktion (ARR) = $30 - 30 \times 0,5 = 15$ %-point).

Hvis der er mere end et 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 studiernes 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.

6 Andre overvejelser

På baggrund af den foreløbige ansøgning og det kliniske studie, der ligger til grund for den, har fagudvalget en række spørgsmål, som ansøger bedes forholde sig til i den endelige ansøgning. Fagudvalget ønsker beskrivelser af:

1. stadietinddeling inden opstart af kemoterapi, herunder hvilke metoder der blev anvendt til stadietinddelingen
2. hvilke strålebehandlingsteknikker, der blev benyttet
3. hvordan det er undersøgt, om der var progression ved tidspunkt for randomisering
4. hvorfor der kunne gå op til 42 dage fra randomisering til behandling og hvor mange patienter, der blev scannet for progression i dette tidsrum
5. hyppigheden af scanninger i begge studiearme
6. hvor mange patienter, der kun fik enkeltstof behandling med cisplatin
7. hvorfor PFS i kontrolarmen var markant lavere end i tidligere studier, som beskrevet i [15]

Fagudvalget ønsker derudover, at ansøger sender:

1. separate data for patienter, som fik induktionsbehandling med kemoterapi, da dette er standard i Danmark
2. oplysninger om antal patienter, der efter progression på placebo fik behandling med immunterapi
3. en separat opgørelse på alle patienter, som fik en stråledosis på min 60 Gy eller derover, da fagudvalget anser denne stråledosis som dansk standardbehandling

Fagudvalget finder det afgørende at få belyst disse spørgsmål angående strålebehandling og stadietinddeling for at kunne vurdere den kliniske merværdi af durvalumab til danske patienter. Da det drejer sig om et nyt princip (adjuverende behandling) til en ny patientgruppe (stadiet III NSCLC) er en særligt grundig vurdering nødvendig. Denne vurdering kan forventeligt ikke gennemføres på forsvarlig vis uden at inddrage upublicerede data.

7 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. American Joint Committee On Cancer. Lung Cancer Staging. *Am Jt Comm Lung Cancer Staging*. 2009;1–2.
5. Dansk Lunge Cancer Gruppe & Dansk Lunge Cancer Register. Årsrapport [internet]. Copenhagen; 2016. Tilgængelig fra: <http://lungecancer.dk/documents/B5F266A7-A049-4947-802C-D384A668720C.pdf>
6. DOLG. Referenceprogram 2017, kapitel 4. NSCLC stadie IV [internet]. Copenhagen; 2017. Tilgængelig fra: <http://www.dolg.dk/dokumenter/referenceprogram/referenceprogram-kap4.pdf>
7. Dansk Lungecancer Gruppe(DLCCG). Lungecancer - Vison, Diagnose og Stadie [internet]. 2018. Tilgængelig fra: <file:///C:/Users/JSK/Desktop/CB1EF9C7-8DE3-4F1F-88D8-7CDA8D9CEB27.pdf>
8. DOLG. Referenceprogram 2017, kapitel 3. Intenderet kurativ radioterapi og kemoradioterapi ved NSCLC [internet]. 2017. Tilgængelig fra: <http://www.dolg.dk/dokumenter/referenceprogram/referenceprogram-kap3.pdf>
9. AstraZeneca. Imfinzi (durvalumab). 2018;(September):1–19.
10. Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTCAE). National Cancer Institute Cancer Therapy Evaluation Program; 2010 jun.
11. European Organisation for Research and Treatment of Cancer. EORTC QLQ-LC13 scoring manual [internet]. [citeret 10. november 2017]. s. 4–5. Tilgængelig fra: http://www.eortc.be/qol/files/ScoringInstructions/LC13_summary.pdf
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* [internet]. 1993 [citeret 29. marts 2017];85(5):365–76. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8433390>
13. Polanski J, Jankowska-Polanska B, Rosinczuk J, Chabowski M, Szymanska-Chabowska A. Quality of life of patients with lung cancer. *Onco Targets Ther* [internet]. 2016;9:1023–8. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27013895%5Cnhttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4778772%5Cnhttps://www.dovepress.com/getfile.php?fileID=29184%5Cnhttp://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed13&NEWS=N&AN=20160192>
14. 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* [internet]. 1998 [citeret 17. januar 2018];16(1):139–44. Tilgængelig fra: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.1998.16.1.139>
15. Yoon SM, Shaikh T, Hallman M. Therapeutic management options for stage III non-small cell lung cancer. *World J Clin Oncol* [internet]. 2017;8(1):1. Tilgængelig fra: <http://www.wjgnet.com/2218-4333/full/v8/i1/1.htm>

8 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende lungekræft

<i>Formand</i>	<i>Indstillet af</i>
Christa Haugaard Nyhus, formand <i>Overlæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber
<i>Medlemmer</i>	<i>Udpeget af</i>
Oluf Dimitri Røe <i>Overlæge</i>	Region Nordjylland
Stefan Starup Jeppesen <i>Afdelingslæge</i>	Region Syddanmark
Jeanette Haar Ehlers <i>Overlæge</i>	Region Sjælland
Hanne Linnet <i>Ledende overlæge</i>	Region Midtjylland
Lotte Engell-Nørregaard <i>Afdelingslæge</i>	Region Hovedstaden
Henrik Hager <i>Overlæge</i>	Inviteret af formanden
Nille Behrendt <i>Overlæge</i>	Dansk Patologiselskab (DPAS)
Nina Hannover Bjarnason <i>Overlæge, dr.med.</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Michael Green Lauridsen <i>Farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Lisbeth Søbæk Hansen	Danske Patienter

Medicinrådets sekretariat

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