

Medicinrådets vurdering af larotrectinib (Vitrakvi) til behandling af NTRK- fusion-positiv kræft

Vur



Dokumentoplysninger

Godkendt 18. juni 2025

Ikrafttrædelsesdato 18. juni 2025

Dokumentnummer 218796

Versionsnummer 2.0

Sagsoplysninger

Lægemiddel Larotrectinib (Vitrakvi)

Indikation Behandling af voksne og børn med solide tumorer, der udtrykker en NTRK-genfusion. Derudover skal følgende være opfyldt:

- Sygdommen er lokalt avanceret, metastatisk, eller kirurgisk resektion vil sandsynligvis resultere i svær morbiditet.
- Der er ikke nogen andre tilfredsstillende behandlingsmuligheder

Lægemiddelfirma Bayer

ATC-kode L01XE53

Sagsbehandling

Proces Revurdering i 18-ugers proces

Anmodning modtaget fra ansøger 29. august 2024

Aftalt ansøgningstidspunkt og opstart af sagsbehandlingstiden 9. januar 2025

Udkast til rapport sendt til Amgros og virksomheden 6. maj 2025

Rådets anbefaling 18. juni 2025

Sagsbehandlingstid (opgjort i arbejdsdage) 21 uger og 2 dage (107 arbejdsdage)

Fagudvalg Fagudvalget vedrørende tværgående kræftlægemidler



Anbefaling

Medicinrådet anbefaler larotrectinib til børn og voksne med solide tumorer med NTRK-fusion, som ikke har andre tilfredsstillende behandlingsmuligheder.

Om NTRK-fusion-positiv kræft

NTRK-fusion er en sjælden genetisk ændring, som kan forekomme i mange forskellige kræftformer. Patienternes restlevetid og symptomer varierer markant og afhænger af, hvilken kræftform patienten har.

Fordele ved larotrectinib

Kliniske studier har vist, at larotrectinib kan få kræftkuder til at skrumpes hos de fleste patienter. Medicinrådet vurderer, at larotrectinib kan forlænge livet sammenlignet med ikke at give en aktiv behandling. Effekten kan variere mellem kræftformer, og det er ikke muligt at vurdere, hvilke patienter, der vil have størst gavn. Medicinrådet estimerer, at behandling med larotrectinib sammenlignet med ingen aktiv behandling kan medføre en sundhedsgevinst på cirka 3,7 kvalitetsjusterede leveår (QALY) og en forlængelse af overlevelsen på cirka 4,3 år.

Ulemper ved larotrectinib

Larotrectinib giver bivirkninger, som for nogle patienter er alvorlige. Samlet vurderes larotrectinib dog at være en rimeligt tolerabel behandling.

Omkostninger

Medicinrådet estimerer, at patienter i gennemsnit behandles med larotrectinib i ca. 5 år. Det resulterer i udgifter til lægemidlet på ca. 2,1 mio. kroner per patient. Sammenlignet med den eksisterende behandling medfører ibrugtagningen af larotrectinib en samlet meromkostning for sundhedsvæsenet på ca. 2,2 mio. kroner per patient, som primært er drevet af lægemiddelomkostningerne til larotrectinib.

Tallene er baseret på den officielle listeprijs. Der er forhandlet en rabat, som efter virksomhedens ønske er fortløbig, og de reelle omkostninger er derfor lavere.

Usikkerheder

Det er usikkert, hvor stor sundhedsgevinsten er for patienterne. Det skyldes, at der ikke har været en kontrolgruppe i studierne, og det er uklart, om de patienter, der sammenlignes, ligner hinanden nok. Overlevelsesdata bygger desuden på få patienter med få forskellige kræftformer. Den reelle effekt kan derfor være større eller mindre.

Medicinrådets samlede vurdering

Medicinrådet lægger vægt på, at larotrectinib får kræftkuder til at skrumpes hos over halvdelen af patienterne og ser ud til at forlænge overlevelsen. Samtidig er der få bivirkninger og ingen negativ påvirkning af livskvaliteten. Selvom larotrectinib er dyrere end den eksisterende behandling, vurderer Medicinrådet, at meromkostningerne er acceptable i forhold til sundhedsgevinsten. Derfor anbefaler Medicinrådet larotrectinib som mulig standardbehandling. Medicinrådet ønsker, at der bliver indsamlet mere viden om lægemidlet og opfordrer klinikere til at indsamle data om effekt og bivirkninger.



©Medicinrådet, 2025
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 19. juni 2025



Opsummering

Om Medicinrådets vurdering

Medicinrådet har vurderet larotrectinib til behandling af patienter med NTRK-fusion-positiv kræft.

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Bayer.

NTRK-fusion-positiv kræft

Neurotrofisk tyrosinkinase (NTRK) er navnet på en gruppe af gener, der koder for tyrosinreceptorkinaser (Trk). NTRK kan fusionere med en genpartner, hvilket kan kode for Trk-fusionsproteiner, som kan medføre ukontrolleret cellevækst og derved fungere som drivende faktor for udviklingen af kræftsygdom. NTRK-fusioner er meget sjældne, men kan forekomme i stort set alle kræftformer, hvor der er solide tumorer. Samlet set diagnosticeres der ca. 5 tilfælde om året i Danmark af NTRK-fusion-positiv kræft på tværs af alle kræftformer med solide tumorer.

Symptomer og prognose er afhængig af kræftformen, og i hvor høj grad kræften har spredt sig. NTRK-fusion kan i sig selv muligvis medføre, at patientens forventede overlevelse nedsættes (negativ prognostisk faktor).

Larotrectinib

Larotrectinib har indikation til behandling af voksne og børn med solide tumorer, der udtrykker en NTRK-genfusion. Derudover skal følgende være opfyldt:

- Sygdommen er lokalt avanceret, metastatisk, eller kirurgisk resektion vil sandsynligvis resultere i svær morbiditet.
- Der er ikke nogen andre tilfredsstillende behandlingsmuligheder.

Larotrectinib fik betinget markedsføringstilladelse af EMA den 19. september 2019. Ansøger skal inden 2027 indlevere yderligere data for sikkerheden i børn, særligt med henblik på at undersøge risikoen for forstyrrelser i udviklingen af centralnervesystemets funktioner.

Nuværende behandling i Danmark

Larotrectinib er ikke indiceret til én bestemt kræfttype, men til alle tilfælde af solide tumorer med NTRK-fusion. Desuden er larotrectinib kun indiceret, når øvrige tilfredsstillende behandlingsmuligheder er udtømte. Der kan være forskelle i, hvornår en patient lever op til indikationen, men for de fleste patienter vil alternativet til larotrectinib være palliativ behandling/'best supportive care' (BSC).

Effekt og sikkerhed

Effekt og sikkerhed af larotrectinib er undersøgt i tre ukontrollerede studier (LOXO, SCOUT og NAVIGATE), der inkluderede patienter med NTRK-fusion på tværs af



kræftformer (basket trials), så længe patienterne havde dokumenteret NTRK-fusion. I alt var 29 forskellige kræftformer repræsenteret, heraf 18 kræftformer med < 5 patienter. Hele populationen fra de tre studier blev analyseret som én samlet effektpopulation, uagtet kræftform, med undtagelse af primære hjernetumorer. Ved det senest tilgængelige data-udtræk (ePAS8) var der inkluderet 302 patienter i effektpopulationen, heraf 99 børn og 203 voksne, og median opfølgningstid var ca. 4 år. Samlet overlevelse (OS), progressionsfri overlevelse (PFS) og objektiv responsrate (ORR) fra studiet indgår som effektmål i vurderingen.

Patienterne behandlet med larotrectinib (ePAS8) havde en samlet ORR på hhv. 54 % (voksne) og 86 % (børn). Der var tendens til lavere responsrater hos patienter med kræft i bugspytkirtlen (14 %), kolorektalkræft (46 %) og primær hjernekræft (27 %), mens responsraten var meget høj hos patienter med infantil fibrosarkom (94 %), spytkirtelkræft (81 %), sekretorisk brystkræft (83 %) og gastrointestinal stromal tumor (GIST) (80 %). Hos voksne var median PFS på tværs af kræftformer ca. 16 måneder og median OS ca. 49 måneder, mens PFS og OS hos børn på tværs af kræftformer var hhv. ca. 40 måneder og ikke nået efter en median opfølgningstid på 54 måneder.

Da studierne ikke indeholder en kontrolgruppe, anvender Medicinrådet en uforankret justeret indirekte sammenligning (*Matching adjusted indirect comparison*, MAIC) af larotrectinib over for en population af patienter (n = 28, kun voksne) fra et amerikansk register (Flatiron/Foundations Medicine database) med metastatisk NTRK-fusion-positiv kræft, som ikke havde modtaget behandling med Trk-hæmmer. I den indirekte sammenligning er patienterne fra ePAS8 selekteret ud fra samme kriterier som patienterne fra Flatiron-databasen, hvorved 85 patienter fra ePAS8 indgik. ePAS8-populationen blev vægtet for at matche populationen i Flatiron-databasen på bl.a. patienternes performance status og hvilken kræftform, patienterne havde. Den effektive stikprøvestørrelse efter vægtning af ePAS8 var 13,4. Det eneste effektmål i den indirekte sammenligning var OS.

Median OS i den selekterede og justerede ePAS8-population var ca. 31 måneder, mens OS for patienterne i Flatiron-databasen var ca. 10 måneder. Kaplan-Meier kurverne var visuelt klart adskilt, og hazard ratioen var 0,39 (95 % CI: 0,15; 1,02).

Der er en række forhold, der medfører, at vurderingen af larotrectinibs effekt er usikker. Den komparative analyse af OS er baseret på data fra ukontrollerede studier, som sammenlignes med data fra et register, hvor det ikke kan fastslås, om patientpopulationerne er sammenlignelige ud fra alle relevante parametre. Medicinrådet vurderer, at retningen af denne usikkerhed går mod at overestimere effekten af larotrectinib, da patienterne i et klinisk studie typisk er en mere selekteret population sammenlignet med patienterne fra registeropgørelser. Derudover er den forventede OS afhængig af kræfttypen, hvorved analysens resultat primært er drevet af de kræftformer, der dominerede analysen (bløddelssarkom, kolorektalkræft og ikke-småcellet lungekræft). Endeligt er det uklart, om patienterne i ePAS8 reelt er patienter uden andre tilfredsstillende behandlingsmuligheder, hvilket er den definerede population i indikationen.



Ved behandling med larotrectinib oplevede 45 % af patienterne minimum én alvorlig uønsket hændelse, og 62 % oplevede minimum én uønsket hændelse af grad ≥ 3 . Dette skal ses ift. den lange behandlingsperiode, og at mange af de uønskede hændelser kan skyldes kræftsygdommen. Kun 2 % af patienterne ophørte med behandlingen grundet uønskede hændelser. Samlet set viser sikkerhedsdata, at larotrectinib er et relativt sikkert lægemiddel.

Omkostningseffektivitet

Medicinerådets hovedanalyse er en cost-utility-analyse baseret på en partitioned survival model. Analysen anvendes til at estimere omkostningseffektiviteten af larotrectinib til behandling af NTRK-fusion-positiv kræft. I analysen sammenlignes der med BSC, da indikationen for larotrectinib henvender sig til patienter, der ikke har flere tilfredsstillende behandlingsmuligheder.

Analysen tager udgangspunkt i effektdata fra en MAIC, der matcher SCOUT- og NAVIGATE-studierne på studiepopulationen fra Bokemeyer et. al. Livskvalitetsdata er ligeledes baseret på studierne, hvor der er indsamlet EQ-5D-5L-data. På baggrund af Medicinerådets gennemgang af den indsendte analyse er der foretaget ændringer i analysen, så den i højere grad afspejler dansk klinisk praksis jf. Tabel 25.

Resultatet af Medicinerådets hovedanalyse viser, at de inkrementelle omkostninger mellem larotrectinib og BSC er ca. [REDACTED] DKK, mens QALY-gevinsten er ca. 3,7 QALY. Det svarer til en inkrementel omkostningseffektivitetsratio (ICER) på ca. [REDACTED] DKK pr. QALY. Resultaterne er præsenteret i Tabel A.

Resultatet er behæftet med væsentlige usikkerheder, som både er relateret til usikkerhed vedr. det kliniske datagrundlag og ansøgers indsendte model. Usikkerhederne vedr. data omfatter primært et umodent og heterogent datagrundlag, hvilket er nærmere beskrevet i afsnit 2.6. Usikkerhederne vedr. modellen omfatter post-progressionsbehandling i interventions-armens betydning for overlevelsen, estimering af nytteværdier fra de kliniske studier, ekskludering af børn fra hovedanalysen, ændring af komparator, manglende PFS-data for komparator samt usikkerheder vedrørende valg af ekstrapolering af PFS- og OS-data. Disse usikkerheder har qua ansøgers modellering kun været mulige at belyse delvist ved følsomhedsanalyser, der omfatter ændringer i valg af ekstrapoleringer af OS- og PFS-data, håndtering af manglende PFS-data for komparator samt ændringer i nytteværdierne. På tværs af de deterministiske følsomhedsanalyser estimeres en ICER, der spænder fra ca. [REDACTED] til [REDACTED] DKK/QALY.

Tabel A. Resultatet af Medicinerådets sundhedsøkonomiske hovedanalyse, diskonterede tal

	Larotrectinib	BSC	Forskel
Totale omkostninger	[REDACTED]	0	[REDACTED]
Totale leveår	5,4	1,2	4,3
Totale QALY	4,6	0,9	3,7



Larotrectinib	BSC	Forskel
Forskel i omkostninger pr. vundet leveår	Beregnet med AIP: 516.455 DKK/leveår	
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	Beregnet med SAIP: [REDACTED] DKK/leveår	
	Beregnet med AIP: 597.824 DKK/QALY	
	Beregnet med SAIP: [REDACTED] DKK/QALY	

Budgetkonsekvenser

Medicinrådet vurderer, at 5 patienter kan kandidere til behandling med larotrectinib i år 1. I de efterfølgende år forventes det, at der tilkommer 5 nye patienter.

I den sundhedsøkonomiske analyse, hvor BSC anvendes som komparator, vil anvendelsen af larotrectinib resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5. Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 7 mio. DKK i år 5.



Indholdsfortegnelse

1.	Baggrund	12
1.1	Om vurderingen	12
1.2	NTRK-fusion-positiv kræft.....	12
1.3	Larotrectinib.....	13
1.4	Nuværende behandling	14
2.	Effekt og sikkerhed	14
2.1	Litteratursøgning.....	14
2.2	Kliniske studier	15
2.2.1	Larotrectinibs udviklingsprogram (LOXO, SCOUT og NAVIGATE)	16
2.2.2	Bokemeyer 2023	16
2.3	Population, intervention, komparator og effektmål.....	17
2.3.1	Population.....	18
2.3.2	Intervention	21
2.3.3	Komparator	21
2.3.4	Effektmål	22
2.4	Sammenligning af effekt	22
2.4.1	Analysemetode for sammenligning af effekt.....	22
2.4.2	Oversigt over effektestimater	25
2.4.3	Progressionsfri overlevelse (PFS)	26
2.4.4	Samlet overlevelse	30
2.4.5	Objektiv responsrate (ORR).	36
2.4.6	Helbredsrelateret livskvalitet.....	38
2.5	Sammenligning af sikkerhed	39
2.6	Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed	40
3.	Sundhedsøkonomisk analyse.....	41
3.1	Analyseperspektiv	41
3.2	Model	41
3.2.1	Behandlingsvarighed.....	42
3.3	Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet.....	43
3.3.1	Stadiespecifikke nytteværdier	43
3.3.2	Fald i nytte relateret til bivirkninger	47
3.4	Omkostninger	48
3.4.1	Lægemedelomkostninger	48
3.4.2	Testomkostninger	49
3.4.3	Administrationsomkostninger	50
3.4.4	Monitoreringsomkostninger	50
3.4.5	Bivirkningsomkostninger	52
3.4.6	Patientomkostninger	53



3.5	Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse	54
3.6	Væsentlige usikkerheder i den sundhedsøkonomiske analyse.....	55
3.7	Resultater.....	57
3.7.1	Resultat af Medicinrådets hovedanalyse.....	57
3.7.2	Medicinrådets følsomhedsanalyser.....	58
4.	Budgetkonsekvenser	60
4.1	Estimat af patientantal og markedsandel	60
4.2	Resultat af budgetkonsekvensanalysen.....	60
5.	Referencer	62
6.	Sammensætning af fagudvalg	64
7.	Versionslog	65
8.	Bilag.....	66
8.1	Oversigt over alle tumorhistologier i ePAS8 og Bokemeyer.....	66



Om Medicinrådets anbefalinger

Medicinrådet er sammensat af tre enheder: Rådet, fagudvalgene og sekretariatet.

Rådet træffer den endelige beslutning om at anbefale eller ikke anbefale nye lægemidler og indikationsudvidelser. Anbefalingen fremgår forrest i rapporten. Fagudvalgene og sekretariatet samarbejder om vurderingen af lægemidlerne og det rapportudkast, som danner grundlag for Rådets beslutning.

Fagudvalgene består af læger, patientrepræsentanter, lægemiddelfaglige akademikere og andre faglige eksperter, som bidrager med afgørende viden om og erfaring med sygdom, behandling og lægemidler. Sekretariatet bidrager med ekspertise inden for sundhedsvidenskabelig metode, biostatistik og sundhedsøkonomi.

Fagudvalget og sekretariatet mødes en eller flere gange i forbindelse med vurderingen af lægemidlet og drøfter de kliniske problemstillinger, som er relevante for vurderingen af det nye lægemiddels effekt, bivirkninger og betydning for patienternes livskvalitet. Her tager fagudvalget også stilling til studieresultaternes overførbarehed til den danske patientpopulation og det nye lægemiddels eventuelle plads i behandlingen på området.

Sekretariatet faciliterer møderne med fagudvalgene og udarbejder den sundhedsøkonomiske analyse på baggrund af drøftelserne med fagudvalget. Sekretariatet sikrer, at vurderingsrapporten er udarbejdet efter de metodiske, biostatistiske og sundhedsøkonomiske standarder, som er beskrevet i Medicinrådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler. Herudover bistår sekretariatet med juridiske kompetencer.

Forpersonen for fagudvalget fremlægger sammen med sekretariatet rapporten for Rådet.

Rådet godkender rapporten, som efterfølgende offentliggøres på Medicinrådets hjemmeside sammen med anbefalingen.

Læs mere om Medicinrådets proces og metode for vurdering af nye lægemidler på www.medicinraadet.dk. Se fagudvalgets sammensætning på side 64.



Begreber og forkortelser

AIP:	Apotekernes indkøbspris
BSC:	<i>Best supportive care</i>
CNS:	Centralnervesystemet
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
HR:	<i>Hazard ratio</i>
ICER:	<i>Incremental Cost Effectiveness Ratio</i>
MAIC:	<i>Matching adjusted indirect comparison</i>
NTRK:	Neurotrofisk tyrosinkinase
ORR:	Objektiv responsrate
OS:	Samlet overlevelse
PD:	Progredieret sygdom
PF:	Progressionsfri
PFS:	Progressionsfri overlevelse
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)
PSA:	Probabilistisk følsomhedsanalyse
QALY:	<i>Kvalitetsjusteret leveår</i>
RR:	Relativ risiko
SAIP:	Sygehusapotekernes indkøbspris
SoC:	<i>Standard of Care</i>
Trk:	tyrosinreceptorkinase



1. Baggrund

1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har vurderet larotrectinib til behandling af patienter med en solid NTRK-fusion-positiv tumor.

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Bayer.

Bayer fik markedsføringstilladelse til indikationen i Europa den 19. september 2019.

Denne rapport er udarbejdet i et samarbejde mellem Medicinrådets sekretariat, Medicinrådets fagudvalg vedrørende tværgående kræftlægemidler og Rådet. Det er alene Rådet, der kan beslutte, om lægemidlet skal anbefales som standardbehandling.

1.2 NTRK-fusion-positiv kræft

Neurotrofisk tyrosinkinase (NTRK) er navnet på en gruppe af tre gener, NTRK1, NTRK2 og NTRK3, der koder for tyrosinreceptorkinaser (Trk) A, B og C. Trk er afgørende for normale nervecellers udvikling og overlevelse. Genfusioner, der involverer NTRK1, NTRK2 eller NTRK3, koder for Trk-fusionsproteiner, som kan medføre ukontrolleret Trk-signalerings [1,2]. Trk-fusionsproteiner virker derved som onkogen driver, der fremmer celledeling og overlevelse af tumorcellerne [3].

NTRK-fusioner er sjældne og påvises med yderst varierende hyppighed på tværs af tumortyper hos både børn og voksne [4,5]. Herudover er det uvist, om der er geografiske og epidemiologiske forskelle i forekomst af NTRK-fusioner [6]. NTRK-fusioners hyppighed i forskellige kræftformer er angivet i tabellen nedenfor. Dette skal dog tages med forbehold for de ovennævnte forskelle.

Tabel 1. Oversigt over frekvens for NTRK-fusion i forskellige overordnede grupper af solide tumorer. Frekvenserne er baseret på [3,4,6].

Kræftform	Frekvens for NTRK-fusion
Infantilt fibrosarcom	80 - 100 %
Sekretorisk karcinom i spytkirtel og bryst	80 – 100 %
Kræft i skjoldbruskkirtel, hjernen og sarkomer	1-5 %
Lungekræft, kolorektalkræft, modermærkekræft, gynækologisk kræft og brystkræft	0,1-1 %



Symptomer og prognose er afhængig af kræftformen og graden af metastaser. Det er dog væsentligt for denne vurdering om NTRK-fusion i sig selv påvirker prognosen enten positivt eller negativt ift. samme kræftform uden NTRK-fusion. En metaanalyse af registerstudier har fundet, at forekomsten af NTRK-fusion kan være en selvstændig negativ prognostisk faktor for overlevelse [7]. Patienter med NTRK-fusion-positive solide tumorer blev her estimeret til at have en 50 % øget risiko for død inden for 10 år fra diagnosen eller start med standardbehandlingen for deres kræftform sammenlignet med patienter med NTRK-fusion-negative tumorer [7]. Dette understøttes af et nyere studie baseret på genomiske og kliniske registerdata fra Center for Personalized Cancer Treatment [8]. Studiet omfattede en kohorte af kræftpatienter behandlet i hollandsk klinisk praksis mellem 2012 og 2020 og overlevelsesanalysen viste et hazard ratio (HR) på 1,44 (95 %: CI 0,81–2,55) for NTRK-fusion-positive patienter [8]. Fra en systematisk litteraturgennemgang, blev der også fundet ikke-signifikante tendenser til en sammenhæng mellem NTRK-fusion og progressionsfri overlevelse (PFS) [9]. NTRK-fusion-positive patienter havde en tendens til at være yngre, hyppigere ikke-rygere og har en kortere tid til avanceret diagnose sammenlignet med NTRK-fusion-negative patienter [10].

Det er meget usikkert at estimere patientantallet i Danmark. Kræftformer med stor andel af NTRK-fusion er overordnet meget sjældne (eksempelvis infantilt fibrosarkom og sekretorisk brystkræft), hvorimod andelen med NTRK-fusion er lav i hyppige kræftformer som lungekræft og kolorektalkræft. Samtidig er det en betingelse i EMAs indikation, at en patient skal have udtømt alle andre tilfredsstillende behandlingsmuligheder, og at kræften skal være lokalt avanceret eller metastatisk, eller at kirurgisk resektion vil resultere i svær morbiditet. Medicinrådet skønner, at der samlet set vil være ca. 5 patienter årligt, som vil leve op til indikationen, og fremhæver at de fleste af disse identificeres i dag via de etablerede udredninger inden for forskellige kræftformer.

1.3 Larotrectinib

Larotrectinib har indikation til behandling af voksne og børn med solide tumorer, der udtrykker en NTRK-genfusion. Derudover skal følgende være opfyldt:

- Sygdommen er lokalt avanceret, metastatisk, eller kirurgisk resektion vil sandsynligvis resultere i svær morbiditet.
- Der er ikke nogen andre tilfredsstillende behandlingsmuligheder. "

Larotrectinib er en Trk-hæmmer, som hindrer neurotrophin-Trk-interaktion og dermed Trk-aktivering. Dette fører til celledød og hæmning af tumorer, som overudtrykker Trk [11]. De anbefalede doser af larotrectinib for voksne og børn med et kropsareal $\geq 1,0 \text{ m}^2$ er 100 mg oralt to gange dagligt. Til børn med et kropsareal $< 1,0 \text{ m}^2$: 100 mg/m^2 oralt to gange dagligt (maksimalt 100 mg pr. dosis). Startdosis bør reduceres med 50 % hos patienter med moderat eller svært nedsat leverfunktion. Der kan ved bivirkninger foretages op til tre dosisreduktioner af 25 mg pr. dosis pr. reduktion. Behandlingen fortsættes indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.



Larotrectinib fik betinget markedsføringstilladelse af EMA den 19. september 2019, da larotrectinib adresserer et ”*unmet need*” og fordelen ved hurtig tilgængelighed blev vægtet tungere end risikoen ved at anvende et lægemiddel med mindre fyldestgørende data, end der normalt kræves. Ansøger skulle indlevere data fra opfølgingsstudier i 2024, hvor den tumoragnostiske effekt yderligere dokumenteres med data fra flere patienter fra de igangværende studier (se afsnit 2.2), og udviklingen af sekundær resistens undersøges. Disse data er blevet indsendt til EMA og indgår i det opdaterede produktresumé for larotrectinib [11]. EMA har pba. dette fastholdt den betingede markedsføringstilladelse. Ansøger skal inden 2027 indlevere yderligere data for sikkerheden i børn, særligt med henblik på at undersøge risikoen for forstyrrelser i udviklingen af centralnervesystemets funktioner.

1.4 Nuværende behandling

I modsætning til den traditionelle fremgangsmåde for kræftbehandling, kendetegnet ved i vid udstrækning at være histologi (vævstype)-afhængig, er larotrectinib ikke indiceret til én bestemt kræfttype, men til alle tilfælde af solide tumorer med NTRK-fusion (ofte benævnt som ’vævs-/tumor-agnostisk’). Desuden er larotrectinib er indiceret, når alle andre tilfredsstillende behandlingsmuligheder er udtømte. Der kan være forskelle, både mellem tumortyper og individuelle patienter ift. hvornår en behandling ikke betragtes som tilfredsstillende. For de fleste patienter vil der dog ikke være anden relevant behandling end palliativ behandling/’*best supportive care*’ (BSC) for de patienter, som kandiderer til behandling med larotrectinib.

2. Effekt og sikkerhed

2.1 Litteratursøgning

Ansøger har i forbindelse med den oprindelige vurdering af larotrectinib udført en systematisk litteratursøgning for at dokumentere effekten af larotrectinib og mulige komparatorer [12]. Ansøger har ikke opdateret den systematiske litteratursøgning ifm. med denne vurdering, men har indsendt data baseret på det nyeste data-cut-off (ePAS8 fra 20. juli 2023) fra larotrectinibs udviklingsprogram (samling af data fra tre studier, se Tabel 2). Dette er samme data cut-off som blev indsendt til EMA i forbindelse med opretholdelsen af den betingede markedsføringstilladelse. Ansøger har suppleret vurderingen af den kliniske effekt med en publikation af Bokemeyer et al. fra 2023, hvor der er udført en uforankret *matching adjusted indirect comparison* (MAIC) af larotrectinib over for standardbehandlingen ved forskellige NTRK-fusion-positive tumorhistologier. De inkluderede studier fremgår af Tabel 2.



2.2 Kliniske studier

Medicinerådet har baseret vurderingen af effekt og sikkerhed for larotrectinib og BSC på studierne i Tabel 2.

Tabel 2. Overblik over studier af effekt og sikkerhed for larotrectinib og 'best supportive care'

Studienavne	Population	Intervention	Komparator	Effektmål	Anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
En samlet analyse (ePAS8) af data fra LOXO (NCT02122913), SCOUT (NCT02637687) og NAVIGATE (NCT02576431) [11] og 'data on file'	Voksne og børn med solid tumor hvor NTRK-fusion er påvist	Larotrectinib. Dosering: Voksne og børn med kropsareal $\geq 1,0 \text{ m}^2$: 100 mg 2 gange dagligt Børn med kropsareal $< 1,0 \text{ m}^2$: 100 mg/m ² 2 gange dagligt	Ukontrolleret	Primært effektmål: Objektiv responsrate (SCOUT og NAVIGATE) Uønskede hændelser og maksimalt tolereret dosis (LOXO) Sekundære og eksplorative effektmål: Responsvarighed, Samlet overlevelse, progressionsfri overlevelse, helbredsrelateret livskvalitet ved EORTC QLQ-C30, PedsQL og EQ5D5L	Samlet overlevelse og progressionsfri overlevelse. I den sundhedsøkonomiske analyse anvendes kun data fra voksne og kun fra en del af den samlede voksenpopulation (85 ud af 203 patienter).
Bokemeyer 2023 [13]	Voksne med solid tumor med påvist NTRK-fusion fra larotrectinib-studierne (et tidsligere data cut-off, ePAS5) sammenlignet med Flatiron/FMI patientdata for voksne med NTRK-fusion, der ikke har modtaget behandling med Trk-hæmmer.	Larotrectinib som ovenfor	Standardbehandling afhængig af tumorhistologi	Samlet overlevelse	Samlet overlevelse for komparator ('standard of care')



2.2.1 Larotrectinibs udviklingsprogram (LOXO, SCOUT og NAVIGATE)

LOXO-TRK-14001 (LOXO) er et fase I-studie med det formål at bestemme sikkerhed, farmakokinetik og anbefalet dosis af larotrectinib til patienter med kræft med NTRK-fusion. SCOUT-LOXO-TRK-15003 (SCOUT) er et fase I/II-studie i børn med det formål at bestemme sikkerhed, farmakokinetik og anbefalet dosis af larotrectinib til patienter med kræft med NTRK-fusion. NAVIGATE, LOXO-TRK-15002 (NAVIGATE) er et fase II-studie med det formål at undersøge larotrectinibs effekt som behandling for kræft med solide tumorer med NTRK-fusion hos voksne og børn > 12 år. De tre studier udgør til sammen larotrectinibs udviklingsprogram, og markedsføringstilladelsen er givet pba. af analyser af samlede data fra alle tre studier.

Alle tre studier inkluderede patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk kræft med NTRK-fusion, der tidligere har modtaget standardbehandling for deres sygdom, eller som ikke vurderes at kunne klare eller have gavn af standardbehandlingen. Desuden inkluderes nyfødte med tumorer med påvist NTRK-fusion, der har progredieret, eller som ikke har responderet på tilgængelig behandling, eller hvor der ikke findes en standard- eller tilgængelig kurativ behandling. Endelig kunne patienter med lokalt avanceret infantilt fibrosarkom, hvor der ellers kun kan tilbydes amputation eller mutilerende kirurgi for at opnå komplet resektion inkluderes. Alle tre studier er såkaldte basket-trials, der inkluderer alle solide tumorer med NTRK-fusion i én samlet effektpopulation.

Ved data cut-off anvendt i denne vurdering (ePAS8, juli 2023) indgik 302 patienter i effektpopulationen på tværs af de tre studier (13 patienter fra LOXO, 100 patienter fra SCOUT og 189 patienter fra NAVIGATE). For at indgå i effektpopulationen skulle patienterne have minimum 6 måneders opfølgning ved tidspunktet for data cut-off og patienterne måtte ikke have en primær CNS-tumor. 99 af de inkluderede patienter var børn (< 18 år) og 203 patienter var voksne. Nogle patienter har modtaget behandling med 2. generations TRK-hæmmer efter progression på larotrectinib. Det drejer sig om maksimalt 31 ud af de 302 patienter ved ePAS8.

2.2.2 Bokemeyer 2023

Bokemeyer et al. [13] har udført en uforankret MAIC baseret på individuelle patientdata fra LOXO, SCOUT og NAVIGATE fra et tidligere data cut-off (ePAS5, juli 2020) sammenlignet med aggregerede real-world data fra Flatiron/Foundation Medicine database tidligere rapporteret af Hibar et al. [10]. Inklusionskriterierne for patienterne fra Flatiron-databasen var lokalt avanceret eller metastatisk sygdom diagnosticeret i perioden 2011-2019, ingen tidligere behandling med Trk-hæmmer, positiv test for NTRK1/-2 eller -3-fusion vha. '*next generation sequencing*', ingen manglende klinikkontakt på mere end 90 dage efter diagnose og ingen behandling med eksperimentel medicin. Denne kohorte blev betegnet '*standard of care*' (SoC) og inkluderede i alt 28 patienter.

Den samlede studiepopulation for larotrectinib blev selekteret fra det samlede ePAS5 datasæt ved:

- Kendt dato for initial diagnose med metastatisk sygdom
- Voksne patienter



- Ikke tidligere behandling med andre Trk-hæmmere
- Maksimalt 4 systemiske behandlingslinjer forud for larotrectinib

Dette reducerede patientpopulationen fra 192 (total i ePASS) til 85 patienter. Af de 85 patienter indgik 13, som modtog efterfølgende behandling med 2. generations TRK-hæmmer. Den selekterede larotrectinib-population blev herefter justeret, for at matche udvalgte baselinekarakteristika i Flatiron populationen. Dette er gennemgået i afsnit 2.4.1. Det eneste effektmål i analysen var OS.

2.3 Population, intervention, komparator og effektmål

Tabel 3. Oversigt over PICO i ansøgningen og Medicinrådets vurdering af disse

	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
Population	Patienter med påvist NTRK-fusion-positiv kræft. Populationen er opdelt i hhv. børn og voksne. Den komparative analyse indeholder kun voksne, og disse har hovedsageligt kræfttyperne kolorektalkræft, blødselssarkom eller ikke-småcellet lungekræft	Det er uklart om populationen svarer til indikationen, som specificerer, at patienterne ikke må have andre behandlingsmuligheder. Desuden er det meget usikkert om de inkluderede tumorhistologier svarer til de patienter, der vil blive identificeret i dansk klinisk praksis	Samme population som i den komparative kliniske analyse, dvs. kun voksne og hovedsageligt med kolorektalkræft, blødselssarkom eller ikke-småcellet lungekræft
Intervention	Larotrectinib doseret som i EMAs produktresumé	Anvender ansøgers tilgang	Anvender ansøgers tilgang
Komparator	Standardbehandling afhængig af kræftform	Den eneste relevante komparator er 'best supportive care' jf. Indikationsteksten. Der er ingen data for best supportive care, og derfor anvender Medicinrådet ansøgers komparator som surrogat	Best supportive care, men overlevelsedata er baseret på ansøgers analyse, hvor patienterne har modtaget en ikke-defineret standardbehandling



	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
Effektmål	Samlet overlevelse, progressionsfri overlevelse, objektiv responsrate, responsvarighed, tid-til-respons og HRQoL ved EQ5D5L	Medicinrådet anvender samlet overlevelse, progressionsfri overlevelse og objektiv responsrate i vurderingen. Medicinrådet har tidligere anvendt EORTC-QLQ-C30 og Peds-QL data til at vurdere helbredsrelateret livskvalitet ved larotrectinib, men ansøger har ikke indsendt disse data. Medicinrådet refererer tilbage til den tidligere vurdering af larotrectinib for HRQoL	Samlet overlevelse og progressionsfri overlevelse baseret på populationen i den komparative klinisk analyse (se ovenfor). Nyttelværdi er baseret på EQ5D5L fra studierne af larotrectinib udregnet vha. danske præferencevægte

2.3.1 Population

Baselinekarakteristika for den samlede ePAS8-population samt for Flatiron-population og den selekterede ePAS5 anvendt i Bokemeyer et al. er opsummeret nedenfor.

Tabel 4. Oversigt over baselinekarakteristika i den poolede population fra LOXO, SCOUT og NAVIGATE ved seneste data cut-off (ePAS8) samt populationerne anvendt i Bokemeyer et al.

	Larotrectinib udviklingsprogram (ePAS8)	Bokemeyer et al.	
		Larotrectinib (selektet ePAS5)	SoC-Flatiron
Patientantal	302		28
Alder, median (range)	44 år (0-90 år)	Ikke angivet	Ikke angivet
Andel ≥ 65 år	Ikke angivet	29 %	39 %
Andel < 18 år	33 %	0 %	0 %
Køn, mand	47 %	Ikke angivet	Ikke angivet
Tidligere eller nuværende ryger	Ikke angivet	Ikke angivet	43 %



	Larotrecitinib udviklingsprogram (ePAS8)	Bokemeyer et al.	
		Larotrectinib (selektet ePAS5)	SoC-Flatiron
ECOG-PS: 0-1 / 2-4 / ukendt	88 % / 12 % / 0 %	87 % / 13 % / 0 %	50 % / 7 % / 43 %
Tidligere behandling: Operation / stråle / systemisk	71 % / 37 % / 71 %	Ikke angivet	Ikke angivet
Antal tidligere behandlingslinjer: 0 / 1 / 2 / ≥ 3	26 % / 27 % / 21 % / 25 %	0-2: 78 % ≥ 3: 22 %	0-2: 71 % ≥ 3: 11 % Ukendt: 18 %
Sygdomsstadie ved diagnose: 0-II / III-IV / Ukendt	Ikke angivet	20 % / 61 % / ikke angivet	18 % / 64 % / 18 %
Metastatisk sygdom ved screening	73 %	Ikke angivet	Ikke angivet
Andel med CNS metastaser	Ikke angivet	9 %	18 %

Den samlede population repræsenterer mange forskellige solide tumorer. En komplet oversigt findes i bilag (afsnit 8.1). De største grupper er opsummeret i Tabel 5.

Tabel 5. Oversigt over de hyppigste tumorhistologier i den poolede effektpopulation fra LOXO, SCOUT og NAVIGATE ved seneste data cut-off (ePAS8) samt populationerne anvendt i Bokemeyer et al. Patienter med primære CNS-tumorer indgår ikke i effektpopulationen for larotrectinib.

	Larotrecitinib udviklingsprogram (ePAS8) (n = 302)	Bokemeyer et al.	
		Larotrectinib (selektet ePAS5) (n = 85)	SoC-Flatiron (n = 28)
Bløddelssarkom	24 %	22 %	21 %
Infantil fibrosarkom	16 %	0 %	0 %



	Larotrectinib udviklingsprogram (ePAS8) (n = 302)	Bokemeyer et al.	
		Larotrectinib (selekeret ePAS5) (n = 85)	SoC-Flatiron (n = 28)
Lunge	11 %	13 %	18 %
Skjoldbruskkirtel	10 %	0 %	0 %
Spytkirtel	9 %	21 %	7 %
Kolon	8 %	6 %	32 %
Bryst	5 %	1 %	4 %
Modermærke	4 %	0 %	0 %
Bugspytkirtel	2 %	0 %	0 %
Gastrointestinal stromal tumor	2 %	0 %	0 %
Cholangiokarcinom	1 %	0 %	0 %
Andre histologier med hyppighed < 1 % eller ikke angivet	8 %	37 %	18 %

Medicinrådets vurdering af population

Den samlede ePAS8-population er heterogen og repræsenterer både børn (33 %) og voksne (67 %) med mange forskellige tumorhistologier og en blanding af patienter med metastatisk og lokalt avanceret sygdom ved baseline. Ca. ¼ af populationen har ikke modtaget tidligere behandlinger, og det er uklart om disse patienter passer ind i larotrectinibs indikation, hvor patienterne som udgangspunkt ikke må have andre tilfredsstillende behandlingsmuligheder. 16 % af patienterne har infantilt fibrosarkom (ca. halvdelen af børnene), og denne sygdom har generelt en god prognose ved behandling med kemoterapi [14,15]. Desuden har 10 % af patienterne kræft i skjoldbruskkirtlen, som også har en god prognose, fraset patienter med udifferentieret kræft i skjoldbruskkirtlen (1/5 af patienterne med kræft i skjoldbruskkirtlen) [16]. Endvidere bemærker Medicinrådet, at 88 % af patienterne er i performance status 0-1 (49 % i performance status 0), hvorved populationen har et meget godt overordnet helbred ift. at skulle repræsentere en population, som har udtømt alle tilfredsstillende behandlingsmuligheder. Endelig er det usikkert, om andelen af patienter, der har modtaget efterfølgende behandling med 2. generations TRK-hæmmer, har påvirket OS-estimerne



nævneværdigt. Den samlede ePAS8-population er derfor ikke egnet til at estimere hverken OS eller PFS, da det er umuligt at vide, hvad der er drevet af lægemidlet og hvad der er drevet af prognostiske faktorer. Den samlede ePAS8-population kan dog anvendes til at undersøge ORR pr. tumorhistologi og sikkerhed.

Den selekterede ePAS5 population anvendt i Bokemeyer indeholder kun voksne grundet selektionskriterierne i Bokemeyer. De hyppigst repræsenterede tumorhistologier i populationen er bløddelssarkom, ikke-småcellet lungekræft og spytkirtelkræft. En væsentlig del af patienterne (37%) er der ikke redegjort for tumorhistologi for. Det er heller ikke angivet, hvor mange af patienterne, der ikke tidligere har modtaget systemisk behandling, eller hvor stor en andel der har performance status 0 (87 % havde enten 0 eller 1). Formålet med ePAS5 populationen er at sammenligne effekten på OS med populationen fra Flatirondatabasen, der ikke havde modtaget behandling med Trk-hæmmere. Der er væsentlige forskelle mellem disse to populationer, som generelt favoriserer ePAS5. Dette er hovedsageligt: Færre patienter ≥ 65 år, væsentlig flere patienter med performance score 0-1 og færre patienter med CNS-metastaser. Desuden er der forskelle i de repræsenterede tumorhistologier. Medicinrådet vurderer, at de ujusterede populationer er for forskellige til at kunne sammenligne OS-estimerne. Ansøger foretager en justeret analyse, hvor de ovennævnte faktorer matches (beskrevet i afsnit 2.4.1), som Medicinrådet i stedet anvender.

2.3.2 Intervention

Larotrectinib blev i studierne givet som en selvadministreret tabletbehandling. Dosis fulgte anbefalingerne i EMAs produktresumé, som for voksne og børn med et kropsareal $\geq 1,0 \text{ m}^2$ er 100 mg oralt to gange dagligt. Til børn med et kropsareal $< 1,0 \text{ m}^2$: 100 mg/ m^2 oralt to gange dagligt (maksimalt 100 mg pr. dosis). Larotrectinib kan dosisreduceres ved bivirkninger. I de kliniske studier var den gennemsnitlige dosis 191,6 mg pr. dag for voksne og 132,1 mg pr. dag for børn. Ansøger anvender disse estimater i den sundhedsøkonomiske model.

Medicinrådets vurdering af intervention

Medicinrådet anvender ansøgers gennemsnitsdoser for larotrectinib.

2.3.3 Komparator

Grundet den tumoragnostiske indikation for larotrectinib og kravet i indikationsteksten om, at der ikke må være andre tilfredsstillende behandlingsmuligheder, er BSC den eneste relevante komparator på tværs af indikationen. Ansøger anvender i stedet den formodede standardbehandling i sidste linje til forskellige tumorhistologier i Danmark baseret på fordelingen af tumorhistologier i Flatirondatabasen. Dette inkluderer bla. atezolizumab til ikke-småcellet lungekræft, pembrolizumab til melanom, trifluridine-tipiracil + bevacizumab til kolorektalkræft og regorafenib til gastrointestinal stromal tumor. Det er ikke rapporteret hvilken behandling, patienterne i Flatiron-databasen faktisk modtog.



Medicinrådets vurdering af komparator

Ansøgers valg af komparator er i uoverensstemmelse med indikationsteksten for larotrectinib. Medicinrådet vurderer, at den eneste relevante komparator på tværs af indikationen er BSC og ekskluderer derfor ansøgers sammensatte standardbehandling. Medicinrådet er opmærksom på, at OS-estimatet for patienterne i Flatiron-databasen er for patienter, der har modtaget behandling med andet end NTRK-hæmmer: Derfor er OS-estimatet sandsynligvis overestimeret ift. at afspejle OS for patienter, der kun modtager BSC.

Medicinrådet fremhæver dog, at der ikke er nogen information om, hvilken behandling, patienterne faktisk modtog i populationen fra Flatiron-databasen, og der er derfor ikke nogen kobling af effektestimatet fra Bokemeyer til ansøgers sammensatte standardbehandling.

2.3.4 Effektmål

Ansøger har indsendt data fra den samlede ePAS8 (voksne + børn) samt opdelte data for hhv. voksne og børn for OS, PFS, ORR (herunder andelen med komplet patologisk respons), responsvarighed og tid-til-respons. Desuden har ansøger indsendt data for helbredsrelateret livskvalitet målt ved EQ5D5L i NAVIGATE ved ePAS6, data-cut-off juli 2021, da der ikke er data fra senere dato-cut-offs. Der er desuden indsamlet data med PedsQL i SCOUT og med EORTC-QLQ-C30 i NAVIGATE, men ansøger har ikke indsendt disse data.

Medicinrådets vurdering af effektmål

Medicinrådet vurderer, at de relevante effektmål er OS, PFS, ORR inklusiv andelen med komplet patologisk respons og helbredsrelateret livskvalitet. Komplet patologisk respons er særlig vigtigt, da patienter der opnår dette kan betragtes som kurerede. Medicinrådet påpeger at vurderingen af alle effektmål, men særligt OS og PFS, vil være kraftig påvirket af om populationen består af børn eller voksne, og det er således ikke meningsfuldt at vurdere disse effektmål i den samlede population (ePAS8). Medicinrådet vurderer, at helbredsrelateret livskvalitet bedst kan vurderes ved det kræft-specifikke spørgeskema EORTC-QLQ-C30 hos voksne og PedsQL for børn, men bemærker at ansøger ikke har indsendt disse data. Derfor kan den helbredsrelaterede livskvalitet kun vurderes ved EQ-5D-5L. Ansøger har ikke indsendt data for EQ-VAS, men udelukkende aggregerede, transformerede nytteværdier. Disse data indgår ikke som effektmål i den kliniske vurdering, men gennemgås i afsnittet om helbredsrelateret livskvalitet i den sundhedsøkonomiske model (afsnit 3.3).

2.4 Sammenligning af effekt

2.4.1 Analysemetode for sammenligning af effekt

Ansøgers valg af analysemetode

Ansøger har foretaget en uforankret '*matching adjusted indirect comparison*' (MAIC), hvor en selekteret ePAS8 population justeres til at matche populationen i Flatiron/Foundation Medicine databasen rapporteret i Bokemeyer, som er beskrevet i afsnit 2.2.2 og 2.3.1 [13]. Ansøger har inkluderet de samme patienter fra ePAS8-populationen, som indgik i den selekterede ePAS5-



population i Bokemeyer et. al., hvorved baselinekarakteristika i den selekterede, ujusterede population er identisk med populationen rapporteret i Tabel 4 og Tabel 5.

Ansøger har justeret baselinekarakteristika i den selekterede ePAS8-population ud fra de samme baselinekarakteristika som rapporteret i Bokemeyer et al. med de samme vægte. Analysen er udført på patientdata fra de samme studier, blot med et tidligere data-cut-off (juli 2020), og derfor er vægtene overførbare til den opdaterede analyse. Matching blev udført på følgende variable: NTRK1, alder, Performance score, tidligere linjer af systemisk terapi, sygdomsstadie, andel med hjernemetastaser og tumorhistologi (livmoder, galde, mave, endometrie, kræft af ukendt primær oprindelse, bryst, spytkirtel, ikke-småcellet lungekræft, bløddelssarkom og kolorektalkræft). Tabel 6 viser baselinekarakteristika for patienterne fra Flatiron-databasen over for den justerede ePAS8-population. I Flatiron-populationen var performance status ukendt for 42 % af patienterne, og antallet af tidligere behandlingslinjer var ukendt for 18 % af patienterne. I forbindelse med vægtning antager ansøger, at disse patienter tilhører den dårligst stillede kategori, hhv. performance score 2-4 og antal behandlingslinjer ≥ 3 , hvilket betyder, at patienterne fra ePAS8-populationen i disse kategorier tilskrives en højere vægt. Justeringen af ePAS8 medfører, at den effektive stikprøvestørrelse bliver 13,4.

Tabel 6. Baselinekarakteristika for patienterne i Flatiron-databasen og den selekterede og justerede ePAS8-population.

	Flatiron/FMI, justerede (n = 28)	Larotrectinib, efter matching (n = 85, $n_{\text{EFF}}^* = 13,4$)
Alder - Andel ≥ 65 år	39,3 %	39,3 %
Ikke tidligere eller nuværende ryger	57,1 %	Ikke rapporteret
Grupperet ECOG PS-score, %		
0-1	50,0 %	50,0 %
2-4	50,0 %	50,0 %
Antal behandlingslinjer siden diagnosen		
0-2	71,4 %	71,4 %
≥ 3	28,6 %	28,6 %
Tumorhistologi		
Bløddelssarkom	21 %	21 %
Ikke-småcellet lungekræft	18 %	18 %



	Flatiron/FMI, justerede (n = 28)	Larotrectinib, efter matching (n = 85, n _{EFF} * = 13,4)
Spytkirtelkræft	7 %	7 %
Kolorektalkræft	32 %	32 %
Brystkræft	4 %	4 %
Mavekræft	4 %	0 %
Kræft af ukendt primær oprindelse	4 %	4 %
Livmoderkræft	4 %	0 %
Endometriekræft	4 %	0 %
Galdeblærekræft	4 %	0 %
Stadie ved initial diagnose		
<i>0-II</i>	17,9 %	17,9 %
<i>III-IV</i>	64,3 %	64,3 %
<i>Ukendt</i>	17,9 %	Ikke angivet
Hjernemetastaser		
<i>Ja</i>	17,9 %	17,9 %
<i>Nej eller ukendt</i>	82,1 %	82,1 %
Andel med NTRK1 fusion	82 %	82 %

*n_{EFF} = effektiv stikprøvestørrelse

Medicinerådets vurdering af analysemetode

Medicinerådet vurderer, at de justerede populationer er mere sammenlignelige end de ujusterede (se afsnit 2.3.1), hvor særligt justering pba. tumorhistologi og performance score har potentielt stor betydning. Medicinerådet anvender derfor ansøgers MAIC til estimeringen af larotrectinibs effekt på OS ift. komparator. Medicinerådet fremhæver dog, at ansøgers analyse er forbundet med flere væsentlige usikkerheder, der betyder at Medicinerådet ikke kan drage stærke konklusioner angående larotrectinibs effekt på OS ift. komparator.



De væsentligste usikkerheder er:

- Uagtet justeringen er analysen baseret på sammenligningen af data fra et ukontrolleret studie med real world data, og der er ingen fælles forankring til at sandsynliggøre, at der ikke er faktorer med prognostisk betydning med uens fordeling. Denne usikkerhed trækker sandsynligvis i retning af en overestimering af effekten af larotrectinib, da patienterne i et klinisk studie typisk udgør en mere selekteret population, der ofte har bedre prognose end patienter i real-world registeropgørelser.
- Flatiron-populationen og den effektive stikprøvestørrelse for den justerede ePAS-8 er begge meget små (hhv. 28 og 13,4). Samtidig er der enkelte patienter i ePAS8, der er tilskrevet en meget høj vægt (3 patienter med vægt ≥ 10) og disse patienters overlevelse bliver afgørende for analysens resultat
- Størstedelen af patienterne i analysen har enten kolorektalkræft (32 %), bløddelssarkom (21 %) eller ikke-småcellet lungekræft (18 %) og det er usikkert om OS-resultaterne kan overføres til andre tumorhistologier
- Det er usikkert hvor stor en andel af patienterne, der har metastatisk sygdom
- Patienterne i Flatiron-databasen har modtaget systemisk behandling og repræsenterer derfor ikke BSC, som er den relevante komparator. Samtidig er det uklart om patienterne i ePAS-8 er repræsentative for patienter, der ikke har andre tilfredsstillende behandlingsmuligheder
- Ved data cut-off ePAS5 havde 13 ud af de 85 patienter i den komparative analyse modtaget behandling med 2. generations TRK-hæmmer efter progression på larotrectinib. Dette kan dog kun få begrænset indflydelse i den justerede analyse, da disse 13 patienter kun indgår med en samlet vægt på 3,8, og kun én af patienterne vægtes $> 0,6$ (1 patient indgår med vægt på 2,1)

2.4.2 Oversigt over effektestimater

De samlede effektestimater er opsummeret i Tabel 7.

Tabel 7. Oversigt over effektestimater for vurderingen af larotrectinib.

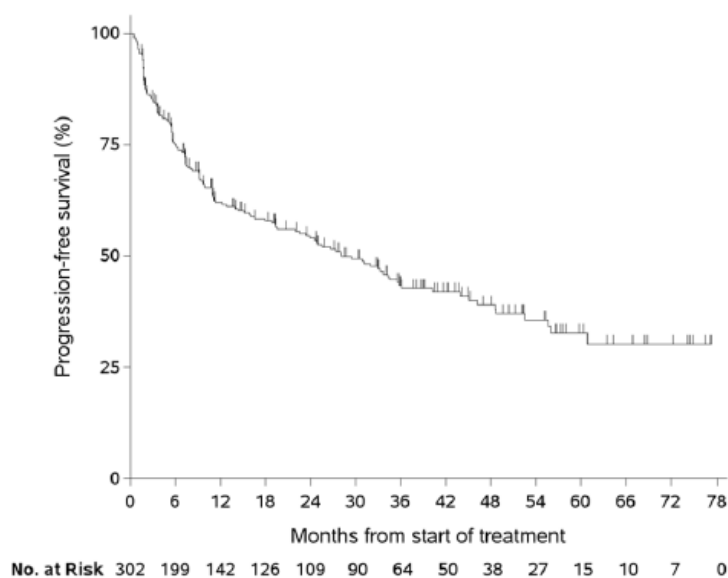
Effektmål	Larotrectinib			Flatiron/BSC (voksne)	Resultat fra MAIC
	ePAS8 (voksne)	ePAS8 (børn)	Justeret ePAS8- population (voksne)		
Median progressionsfri overlevelse (PFS)	16,0 måneder (95 % CI: 9,9; 33)	40,2 måneder (95 % CI: 28,1; Ikke nået)	19,2 måneder (95 % CI: 7,2; Ikke nået)	Ingen data	Ikke muligt at udregne



Effektmål	Larotrectinib			Flatiron/BSC (voksne)	Resultat fra MAIC
	ePAS8 (voksne)	ePAS8 (børn)	Justeret ePAS8- population (voksne)		
Median overlevelse (OS)	48,7 måneder (95 % CI: 38,3; Ikke nået)	Ikke nået (95 % CI: Ikke nået; ikke nået)	30,8 måneder (95 % CI: 8,5; ikke nået)	10,3 måneder (95 % CI, 7,2; 14,1)	HR = 0,39 (95 % CI: 0,15; 1,02)
Objektiv responstrate (ORR)	54 % (95 % CI: 47; 61)	86 % (95 % CI: 77; 92)	Ingen data	Ingen data	Ikke muligt at udregne
Livskvalitet	Ingen data	Ingen data	Ingen data	Ingen data	Ikke muligt at udregne

2.4.3 Progressionsfri overlevelse (PFS)

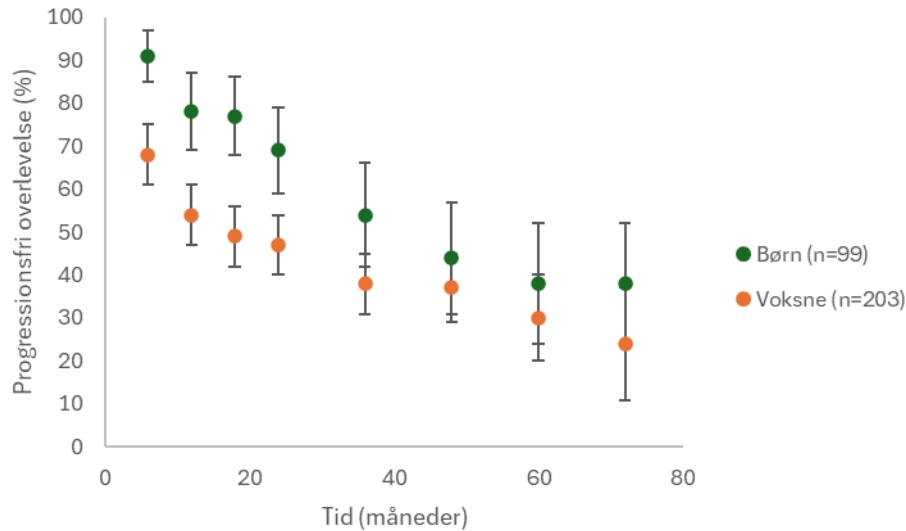
PFS er opgjort for den samlede ePAS8-populationen ved en median opfølgningstid på 38,9 måneder (data cut-off juli 2023). KM-kurven for den samlede population er vist i Figur 1.



Figur 1. Progressionsfri overlevelse (PFS) for den samlede ePAS8-population, der indeholder både voksne (n = 203) og børn (n = 99).



Median PFS for den samlede population var 28,1 måneder (95 % CI: 19,6; 35,8 måneder). Ansøger har desuden indsendt PFS-rater til forskellige tidspunkter samt konfidensintervallerne om disse for ePAS8-populationen opdelt i børn og voksne (Figur 2).



Figur 2. PFS-rater for hhv. børn og voksne fra ePAS8-populationen. Fejllinjerne viser 95 % konfidensintervaller om estimerne.

For børn er median PFS 40,2 måneder (95 % CI: 28,1 måneder; ikke nået) efter en median opfølgningstid på 39 måneder. For voksne var median PFS 16,0 måneder (95 % CI: 9,9; 33 måneder) efter en median opfølgningstid på 36 måneder. Der er ikke noget sammenligningsgrundlag for de fulde ePAS8-populationer, hverken for børn eller voksne.

Ansøger har ikke foretaget en komparativ analyse for PFS, da PFS ikke er oplyst for patienterne i Flatiron-databasen. Ansøger har dog estimeret PFS for den justerede ePAS8-population ved de samme MAIC-vægte som anvendt i analysen af OS. Den justerede median PFS var 19,2 måneder (95 % CI: 7,2 måneder; ikke nået).

Medicinerådets vurdering af PFS

I Medicinerådets tidligere vurdering af larotrectinib blev PFS for larotrectinib sammenholdt med registerdata for 1. linjebehandling (ikke Trk-hæmmer) af NTRK-fusion positiv kræft. I registerstudiet var median PFS 9,1 måneder (95 % CI: 4,8; 13,1 måneder) og 37 % (95 % CI: 24; 51 %) og 22,8 % (95 % CI: 11,9; 35,9 %) var progressionsfri efter hhv. 12 måneder og 36 måneder [5]. En naiv sammenligning af PFS for ePAS8 med data fra registerstudiet kan indikere en længere PFS ved behandling med larotrectinib. Populationen i registerstudiet indeholder dog væsentlig færre børn end ePAS8 (ca. 15 % børn) og der er væsentlig forskel mellem de repræsenterede tumorhistologier, hvor der i registerstudiet hovedsageligt er bløddelssarkomer, spytkirtelkræft, skjoldbruskkirtelkræft, kolorektalkræft, lungekræft og bugspytkirtelkræft [5].

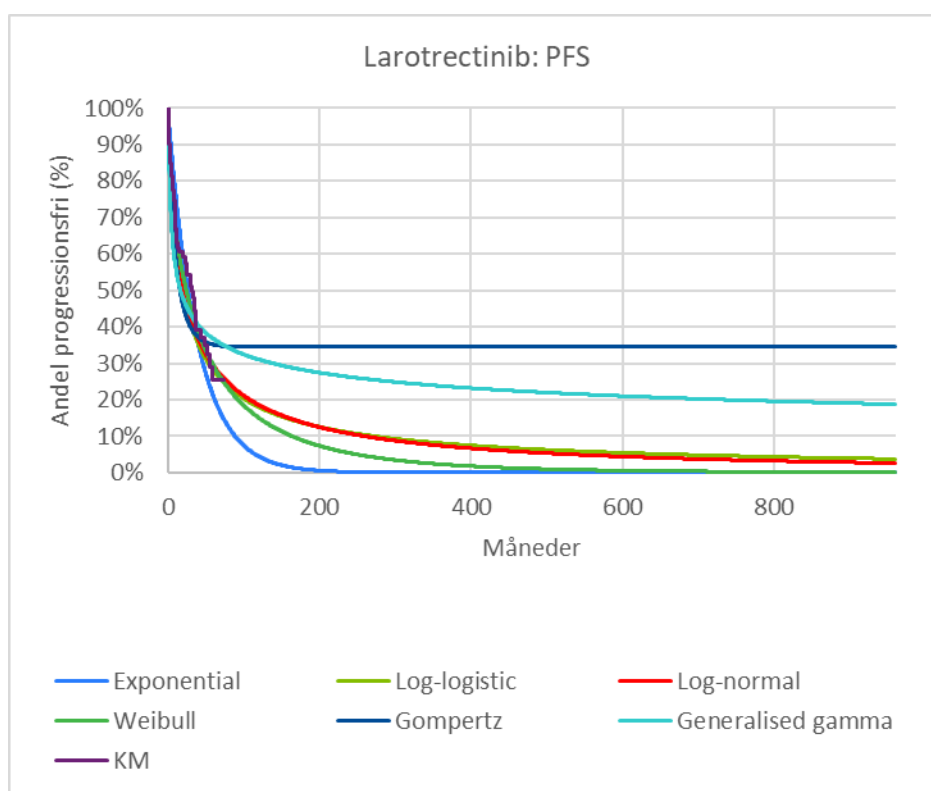


Medicinrådet bemærker, at patienterne i registerstudiet modtog aktiv behandling, hvorved PFS ikke er repræsentativt for behandling med BSC jf. indikationen for larotrectinib.

Ekstrapolering af PFS til brug i den sundhedsøkonomiske analyse

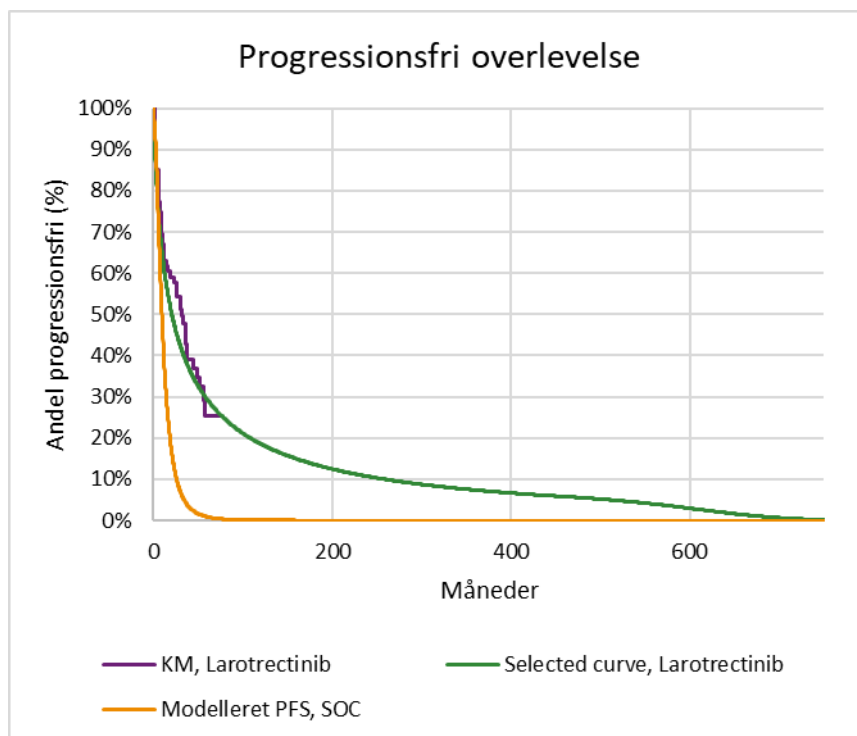
Ansøger estimerer PFS for behandling med larotrectinib ved brug af MAIC-vægte afledt fra Bokemeyer et al., som blev anvendt til at genvægte ePAS8-datasættet fra larotrectinib-studierne. Da PFS ikke er opgjort for komparator-armen i Bokemeyer et al., estimerer ansøger PFS-data for komparator-armen ved at anvende forholdet mellem OS og PFS fra larotrectinib-armen og overfører dette forhold til OS-data i komparator-armen.

Ansøger har for PFS relateret til behandling med larotrectinib testet syv standard parametriske modeller til ekstrapolering. Ansøger vælger at anvende en lognormal-fordeling til at ekstrapolere PFS for larotrectinib, se Figur 3.



Figur 3. Ekstrapolering af progressionsfri overlevelse for larotrectinib

Ansøger tilpasser den ekstrapolerede PFS-kurve for larotrectinib-behandling, så patienterne ikke har en lavere risiko for død sammenlignet med baggrundsbefolkningen. Figur 4 viser den observerede og ekstrapolerede PFS-kurve for larotrectinib samt den modellerede PFS-kurve for komparator anvendt i ansøgers sundhedsøkonomiske analyse.



Figur 4. Den observerede og ekstrapolerede PFS-kurve justeret for dødelighed i baggrundsbefolkningen for larotrectinib samt den modellerede PFS for komparator i ansøgers analyse.

Medicinrådets vurdering af ekstrapolerede data for PFS

Medicinrådet vurderer, at ekstrapoleringen af PFS-data er forbundet med stor usikkerhed som følge af umodent studiedata og heterogeniteten i patientpopulation (se afsnit 2.3.1). Den estimerede PFS er hovedsageligt drevet af patienter med kolorektalkræft, bløddelssarkom og ikke-småcellet lungekræft, hvorfor det derfor er usikkert om patientpopulationen er repræsentativ for den indicerede population.

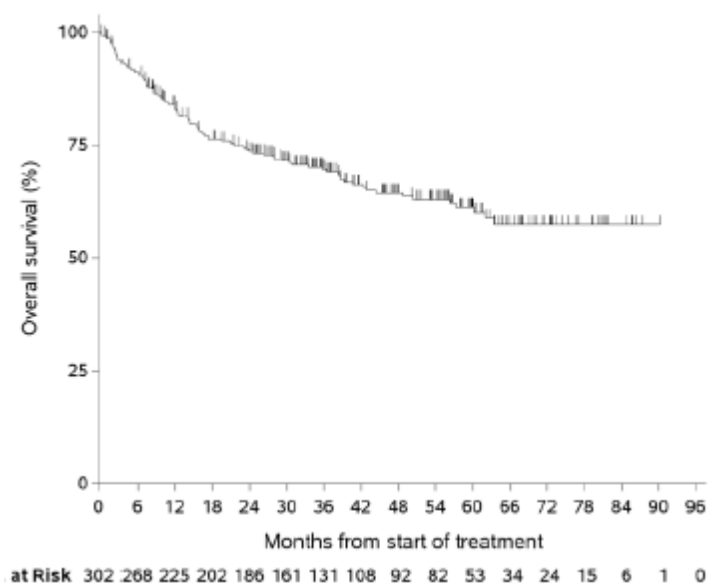
Ekstrapolation ved brug af log-normal-fordelingen medfører en gennemsnitlig PFS på ca. 7 år. Medicinrådet vurderer, at denne PFS er en overestimering af den forventede effekt. Medicinrådet har erfaring med, at enkelte patienter kan have PFS af denne varighed, men det vil ikke repræsenterer gennemsnittet. Medicinrådet finder det i højere grad klinisk plausibelt at benytte en Weibull-fordeling, hvorved den gennemsnitlige PFS bliver ca. 5 år. Medicinrådet har overvejet at anvende eksponential-fordelingen men vurderer, at denne er mindre plausibel, da der ved brug af en eksponentielfordeling antages en konstant risiko for progression i hele behandlingsforløbet, hvilket ikke stemmer overens med de observerede data eller de begrænsede erfaringer fra klinisk praksis. Da der kan være stor usikkerhed forbundet med ekstrapoleringen af PFS grundet et usikkert datagrundlag tester Medicinrådet betydningen af valget af ekstrapolering af PFS i følsomhedsanalyser (afsnit 3.7.2).



PFS for komparator er udelukkende baseret på antagelser grundet mangel på studiedata. Medicinrådet vurderer, at det ikke er klinisk plausibelt at antage samme forhold mellem PFS og OS for larotrectinib og BSC. Som alternativ anvender Medicinrådet antagelsen om, at alle patienter indtræder i stadiet "progredieret sygdom", da BSC afspejler en situation, hvor patienterne har udtømt alle tilfredsstillende behandlingsmuligheder. Derved antager Medicinrådet, at der ikke vil være en progressionsfri periode af betydning for patienter, der modtager BSC.

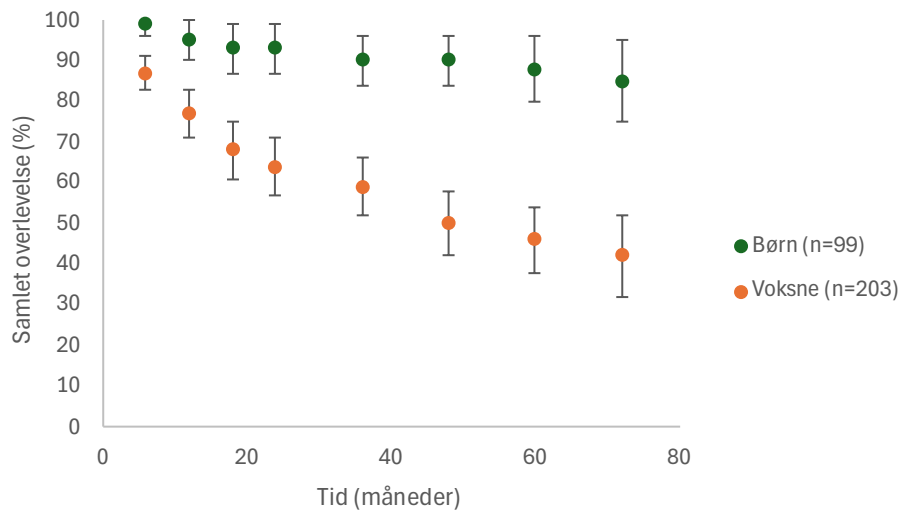
2.4.4 Samlet overlevelse

Samlet overlevelse (OS) er opgjort for den samlede ePAS8-populationen ved en median opfølgningstid på 47 måneder (data cut-off juli 2023). KM-kurven for den samlede population er vist i Figur 5.



Figur 5. Samlet overlevelse (OS) for den samlede ePAS8 population, der indeholder både voksne (n = 203) og børn n = (99).

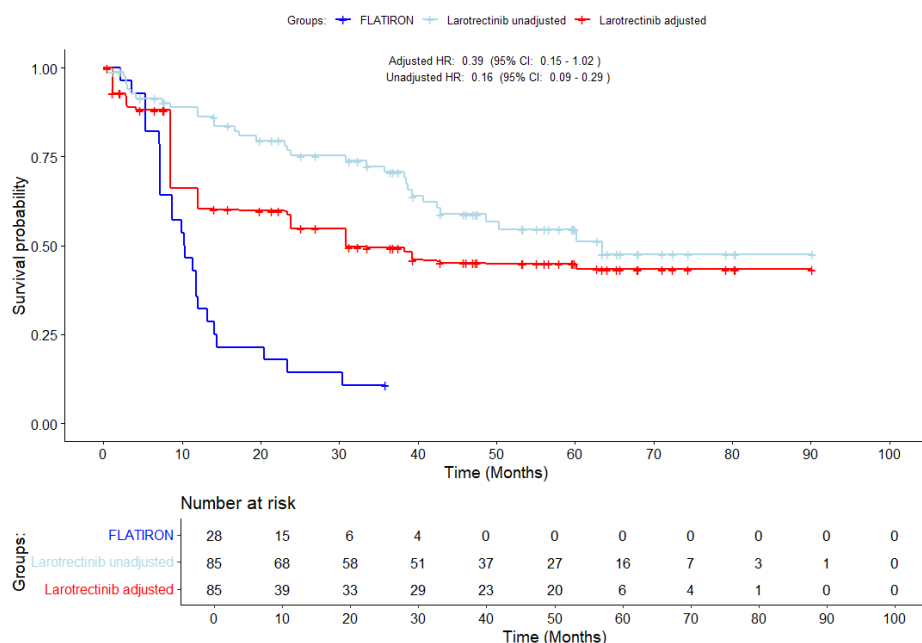
Median OS er ikke nået for den samlede ePAS8-population (95 % CI: 63,4 måneder; ikke nået). OS kan være meget forskellig i voksen- og børnepopulationen, og Medicinrådet vurderede derfor effekten af larotrectinib særskilt for voksne og børn i den oprindelige vurdering [12]. Ansøger har ikke indsendt KM-kurver fra ePAS8 for de to adskilte populationer, men har indsendt OS-rater til forskellige tidspunkter samt konfidensintervallerne om disse. OS-raterne for hhv. børn og voksne er vist i Figur 6.



Figur 6. OS-rater for hhv. børn og voksne fra ePAS8-populationen. Fejllinjerne viser 95 % konfidensinterval om estimerne.

For børn er median OS ikke nået efter en median opfølgningstid på 54 måneder. For voksne var median OS 48,7 måneder (95 % CI: 38,3 måneder; ikke nået) efter en median opfølgningstid på 39,6 måneder. Der er ikke noget sammenligningsgrundlag for de fulde ePAS8-populationer, hverken for børn eller voksne.

I ansøgers komparative analyse sammenlignes OS for patienter med NTRK-fusion-positiv kræft, der ikke havde modtaget behandling med en Trk-hæmmer fra Flatiron-databasen (register/real world data) med OS-data for voksne patienter fra ePAS8 selekteret ud fra samme selektionskriterier, som anvendt i selektionen i Flatiron-databasen og justeret ved en MAIC for at matche væsentlige prognostiske faktorer (se afsnit 2.4.1). Figur 7 viser KM-kurverne for patienterne fra Flatiron og de selekterede patienter fra ePAS8 både før og efter vægtningen.



Figur 7. Samlet overlevelse for patienter identificeret i Flatiron-database, der har NTRK-fusion-positiv kræft, men ikke har modtaget behandling med en Trk-hæmmer (mørkeblå) samt for patienter behandlet med larotrectinib i ePAS8-populationen selekteret ud fra samme kriterier som ved udvælgelsen fra Flatiron-databasen. Den lyseblå kurve viser den ujusterede overlevelse, mens den røde kurve viser overlevelsen efter vægtning i ansøgers MAIC. Justeringen af ePAS8 medførte en effektiv stikprøvestørrelse på 13,4.

Medianoverlevelsen for patienterne i Flatiron-databasen var 10,3 måneder (95 % CI: 7,2; 14,1 måneder). Den selekterede men ujusterede ePAS8 population havde ikke nået median OS (95 % CI: 63,4 måneder; ikke nået), hvilket resulterede i en HR på 0,16 (95 % CI: 0,09; 0,29). I den justerede ePAS8-population var median OS 30,8 måneder (8,5 måneder; ikke nået), hvilket resulterede i en HR på 0,39 (95 % CI: 0,15; 1,02).

Medicinerådets vurdering af OS

Patienter behandlet med larotrectinib har umiddelbart en lang overlevelse ift. forventningen. OS-estimer for børn viser en markant længere overlevelse for børn end for voksne patienter, hvilket både kan hænge sammen med hvilke tumorhistologier, der er repræsenteret i de to populationer, samt en generelt bedre prognose for børn end for voksne, da voksenpopulationen indeholder en del ældre og typisk mere skrøbelige patienter. I forhold til indikationen for larotrectinib, som er patienter, der ikke har andre tilfredsstillende behandlingsmuligheder, er median OS lang for både børn og voksne. Det er dog ikke nødvendigvis disse patienter, der er inkluderet i ePAS8-populationen, og den samlede OS vil desuden være afhængig af, hvilke tumorhistologier der er repræsenteret. Medicinerådet bemærker i denne sammenhæng, at patienter med primære CNS tumorer ikke indgår i OS analyserne. Patienter med primær CNS tumor udgør 15 % af den samlede ePAS8-population og vil derfor kunne påvirke de samlede estimer.



Medicinrådet vurderer, at ansøgers komparative analyse giver en indikation af, at larotrectinib medfører en forbedret OS. Den justerede analyse viste ikke en statistisk signifikant effekt på OS, men der er en tydelig adskillelse af overlevelseskurverne til fordel for larotrectinib, og manglende statistisk signifikans skyldes sandsynligvis stor usikkerhed om punkttestimatet grundet meget få patienter i begge populationer og stor betydning af enkeltpatienters dødsfald grundet vægtningen (se afsnit 2.4.1). Medicinrådet bemærker desuden, at patienterne fra Flatiron-databasen har modtaget en eller flere systemiske behandlingslinjer, så de derfor sandsynligvis overestimerer den forventede OS for patienter, der alene ville modtage BSC, hvilket taler yderligere for en effekt af larotrectinib.

Den komparative analyse indeholder dog stadig mange usikkerhedselementer og begrænsende faktorer ift. at kunne vurdere effekten af larotrectinib på OS på tværs af tumorhistologier.

- Analysen er baseret på en indirekte sammenligning af ukontrollerede studiedata med real-world data, som inkluderer meget få patienter, og der er usikkerhed om, der er justeret for alle relevante prognostiske faktorer og effektmodifikatorer i ansøgers MAIC. Denne usikkerhed vil sandsynligvis trække i retning af at overestimere effekten af larotrectinib
- Populationerne består hovedsageligt af patienter med kolorektalkræft (32 %), bløddelssarkom (21 %) og ikke-småcellet lungekræft (18 %), og effekten af larotrectinib for disse tumorhistologier er derfor bestemmende for resultatet
- Det er usikkert om patienterne i studierne af larotrectinib repræsenterer patienter, der ikke har flere tilfredsstillende behandlingsmuligheder

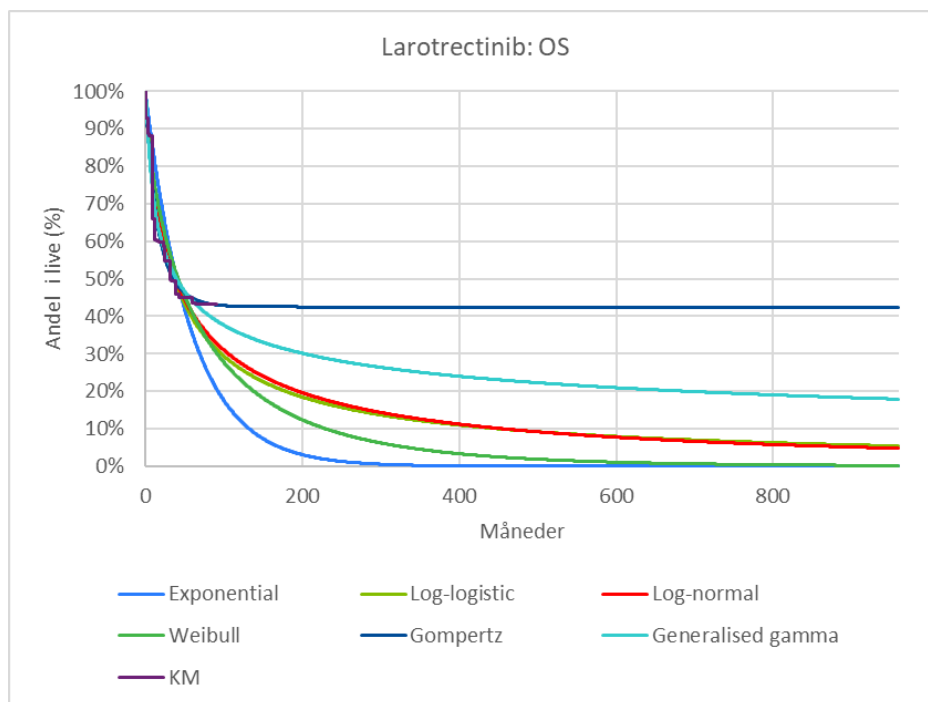
Anvendelsen af 2. generations TRK-hæmmer efter progression på larotrectinib har sandsynligvis ingen eller meget begrænset betydning i den justerede analyse. Dette skyldes, at de 13 patienter, der blev behandlet med dette, vægtes lavt i analysen, så de kun har en samlet vægt på 3,8 ud af 85.

Ekstrapolering af OS til brug i den sundhedsøkonomiske analyse

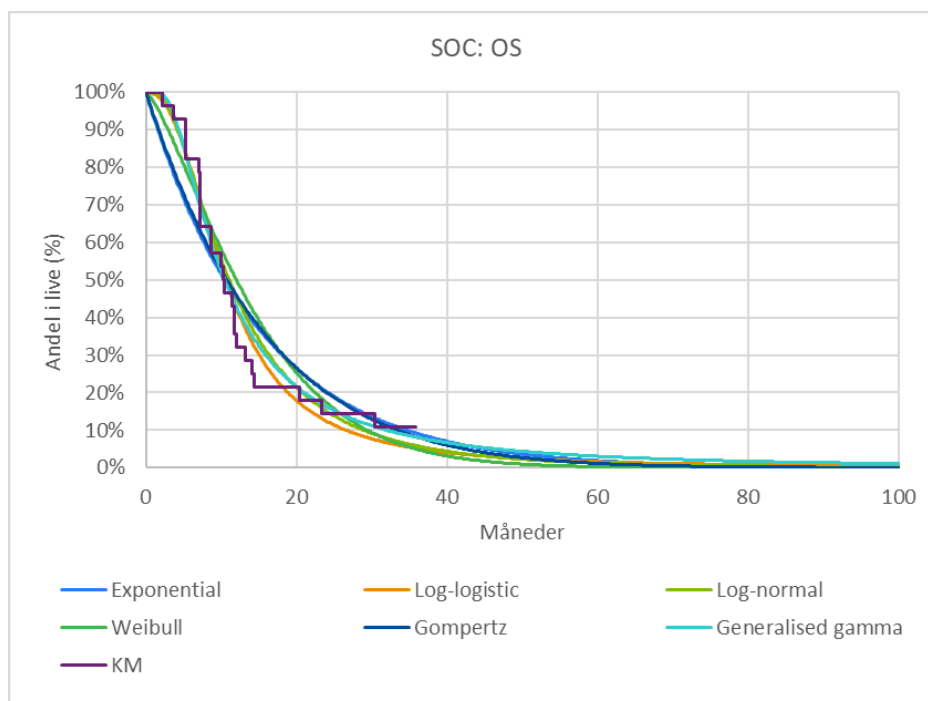
OS i den sundhedsøkonomiske analyse er baseret på den justerede analyse af OS i den kliniske gennemgang (se afsnit 2.3.1). Ansøger har fremskrevet de observerede overlevelsesdata, da opfølgningstiden i studierne er kortere end den tidshorisont, der anvendes i den sundhedsøkonomiske model.

Ansøger vurderer, baseret på kumulative hazard plots og Schoenfeld-residualer, at hazardraterne for det observerede OS-data for larotrectinib og komparator ikke kan antages at være proportionale. Et formelt test baseret på Schoenfeld residualerne gav en p-værdi på 0,053, men som følge af de små stikprøvestørrelser er de grafiske vurdering tillagt størst værdi. Ansøger vælger derfor at ekstrapolere OS med separate modeller for de to behandlinger.

Ansøger har testet syv standard parametriske modeller til ekstrapolering af OS-data og har valgt at anvende en lognormal-fordeling til at ekstrapolere OS-data for både larotrectinib og komparator, se Figur 8 og Figur 9. Valget af parametriske fordeling til fremskrivning af OS-data for begge behandlingsarme baseres på en kombination af statistisk fit, visuel fit og klinisk plausibilitet. Samtlige fremskrivninger for OS for komparator viste tilnærmelsesvis samme fremskrivning, og ansøger vurderede derfor alle fremskrivninger som lige klinisk relevante.



Figur 8. Ekstrapolering af samlet overlevelse for larotrectinib

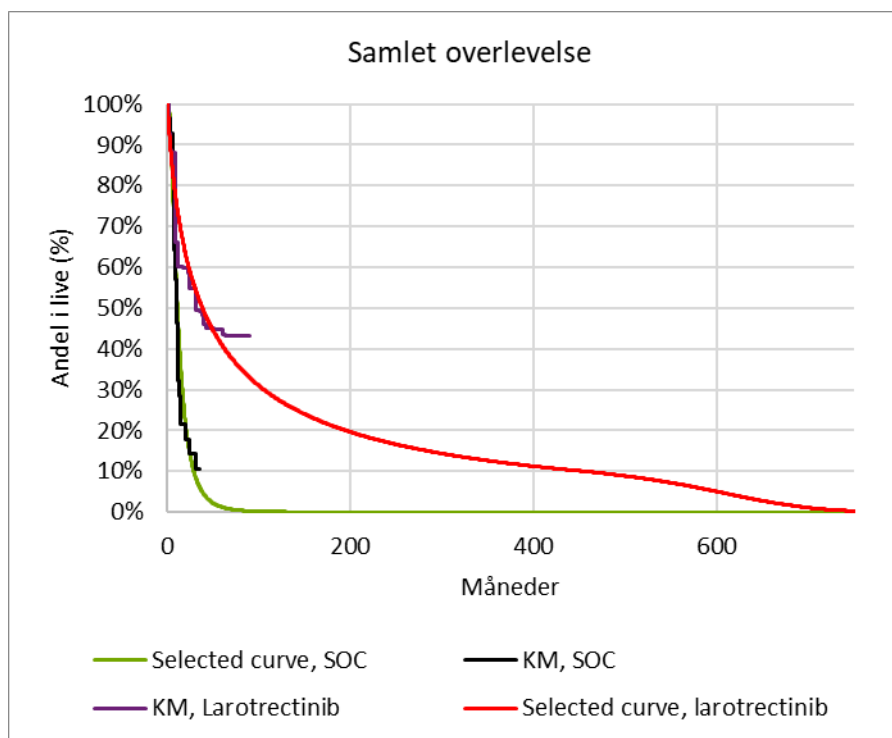


Figur 9. Ekstrapolering af samlet overlevelse for komparator



Ansøger justerer de ekstrapolerede kurver for OS for både larotrectinib og komparator, så patienterne ikke kan have en lavere risiko for at dø end baggrundsbefolkningen.

Figur 10 viser den observerede og ekstrapolerede OS-kurve for larotrectinib og komparator anvendt i ansøgers sundhedsøkonomiske analyse.



Figur 10. Den observerede og ekstrapolerede OS-kurve justeret for dødelighed i baggrundsbefolkningen for larotrectinib og komparator i ansøgers analyse

Den gennemsnitlige og mediane samlede overlevelse, baseret på ansøgers ekstrapolerede kurver, er præsenteret i Tabel 8.

Tabel 8. Ansøgers antagelser vedr. median og gennemsnitlig OS, ikke-diskonterede tal.

Behandling	Median OS fra den indirekte sammenligning	Median OS i ansøgers model	Gennemsnitlig OS i ansøgers model
Larotrectinib	2,57 år	3,19 år	10,38 år
Komparator	0,85 år	0,90 år	1,24 år



Medicinrådets vurdering af ekstrapolerede data for OS

Tilsvarende som for PFS er ekstrapoleringen af OS-data forbundet med stor usikkerhed som følge af umodent studiedata og heterogenitet i patientpopulationen (se afsnit 2.3.1). Den estimerede OS er hovedsageligt drevet af patienter med kolorektalkræft, bløddelssarkom og ikke-småcellet lungekræft, og det er derfor usikkert om populationen er repræsentativ for den indicerede population. Derfor ligger den væsentligste usikkerhed i, om de observerede data, der ligger til grund for ekstrapoleringerne, er repræsentative for de patienter, der vil blive behandlet i dansk klinisk praksis.

Medicinrådet vurderer, at ekstrapolering ved brug af lognormal-fordelingen overestimerer den samlede OS. Denne vurdering skal særligt ses i sammenhæng med, at Medicinrådets foretrukne ekstrapolation af PFS medfører en gennemsnitlig PFS på ca. 5 år, mens lognormal-fordelingen estimerer en samlet OS på ca. 10 år. Dette ville resultere i en post-progressions-overlevelse på ca. 5 år, hvilket ikke vurderes til at være klinisk plausibelt. Medicinrådet forventer, at post-progressions-overlevelse for patienter der er kandidater til behandling med larotrectinib bør være ca. 6 måneder, hvis behandlingen anvendes i henhold til indikationen. Medicinrådet anvender derfor i stedet en Weibull-fordeling til ekstrapoleringen af den samlede overlevelse, hvilket resulterer i en estimeret OS på 7,26 år. Dette medfører en post-progressions-overlevelse på ca. 2 år, hvilket stadig estimerer en meget optimistisk post-progressions-overlevelse. Det er ikke muligt ud fra de tilgængelige data, at vælge en fordeling, der estimerer kortere post-progressions-overlevelse, da eksponentiel-fordelingen medfører, at patienterne ville have en kortere OS end PFS i modellen. Medicinrådet tester betydningen af valget af ekstrapolering af OS for larotrectinib i følsomhedsanalyser i afsnit 3.7.2.

OS-kurven for komparator-armen påvirkes nærmest ikke af valget af fordeling til ekstrapolering, da størstedelen af patienterne er døde i løbet af observationsperioden. Medicinrådet bemærker, at den estimerede gennemsnitlige OS på ca. 1,2 år er længere end forventet for patientgruppen (ca. 6 måneder), hvilket kan skyldes, at patienterne i registerstudiet modtog aktiv behandling for avanceret sygdom. Medicinrådet anvender en log-logistisk-fordeling til ekstrapoleringen, da denne resulterer i den korteste gennemsnitlige overlevelse (1,21 år).

Som resultat af usikkerhederne, der er forbundet med ekstrapolering af OS for både larotrectinib- og komparator-armen, tester Medicinrådet betydningen af valget af ekstrapolering i en række følsomhedsanalyser i afsnit 3.7.2.

2.4.5 Objektiv responsrate (ORR).

Objektiv responsrate (ORR) anvendes til belysning af behandlingsrespons og afspejler interventionens umiddelbare antineoplastiske potentiale. ORR er oplyst særskilt for børn og voksne fra ePAS8-populationen i Tabel 9.



Tabel 9. Oversigt over objektivt responsrate og graden af respons for ePAS8-populationen opdelt i børn og voksne.

	Larotrectinib, ePAS8 (n = 302)	
	Børn (n = 99)	Voksne (n = 203)
Objektiv responsrate	85 (86 %, 95 % CI: 77; 92 %)	110 (54 %, 95 % CI: 47; 61 %)
Komplet patologisk respons, n (%)	16 (16 %)	1 (0 %)
Komplet respons, n (%)	35 (35 %)	30 (15 %)
Partielt respons, n (%)	34 (34 %)	79 (39 %)
Stabil sygdom, n (%)	9 (9 %)	46 (23 %)
Progredierende sygdom, n (%)	3 (3 %)	29 (14 %)
Ikke bedømt, n (%)	2 (2 %)	18 (9 %)

Selvom larotrectinib har en tumoragnostisk indikation, kan der være forskel i effekten afhængig af tumorhistologien. ORR på tværs af tumorhistologier i den samlede ePAS8 er opgjort i produktresuméet [11]. Tabel 10 opsummerer ORR for enkelttumorhistologier repræsenteret ved minimum 5 patienter i ePAS8.

Tabel 10. Objektiv responsrate defineret som enten partiel eller komplet respons i den samlede ePAS8-population inklusiv patienter med primær CNS tumor. Data er fra EMAs produktresumé [11].

Tumorhistologi	Antal patienter i samlet ePAS8 inklusiv primær CNS tumor (n = 357)	Objektiv responsrate (95 % CI)
Bløddelssarkom	72	68 % (95 % CI: 56; 79 %)
Primær CNS tumor	55	27 % (95 % CI: 16; 41 %)
Infantil fibrosarkom	49	94 % (95 % CI: 83; 99 %)
Lunge	32	66 % (95 % CI: 47; 81 %)
Skjoldbruskkirtel	31	65 % (95 % CI: 45; 81 %)
Spytkirtel	27	81 % (95 % CI: 62; 94 %)
Kolon	24	46 % (95 % CI: 26; 67 %)
Non-sekretorisk brystkræft	9	33 % (95 % CI: 7; 70 %)



Tumorhistologi	Antal patienter i samlet ePAS8 inklusiv primær CNS tumor (n = 357)	Objektiv responsrate (95 % CI)
Sekretorisk brystkræft	6	83 % (95 % CI: 36; 100 %)
Modermærkekræft	11	45 % (95 % CI: 17; 77 %)
Bugspytkirtel	7	14 % (95 % CI: 0; 58 %)
Gastrointestinal stromal tumor	5	80 % (95 % CI: 28; 99 %)

Medicinrådets vurdering af ORR

Medicinrådet vurderer, at ORR er høj og overstiger det niveau, der normalt rapporteres for targeterede medicinske behandlinger for af metastatisk sygdom. Dog er ORR markant højere for børn end for voksne. Desuden oplevede 16 % af børnene komplet patologisk respons, som betyder, at patienten efter respons har gennemgået operation til fjernelse af resttumorvæv, og at der ikke blev fundet levende kræftceller i det bortopererede væv. Dette kan potentielt betragtes som en kurering. Voksne behandlet med larotrectinib vil sædvanligvis ikke være kandidater til operation til fjernelse af resttumor, og derfor kan komplet patologisk respons sjældent vurderes i voksne. Alligevel er der registreret 1 voksen med komplet patologisk respons. Medicinrådet vurderer, at de samlede responsrater og forekomst af komplet respons er så høje, at de i høj grad understøtter at larotrectinib har en effekt på både OS og PFS. Desuden bemærker Medicinrådet, at klinisk erfaring viser tilfælde, hvor patienter behandlet med TRK-hæmmer har opnået så høj tumorreduktion, at det har medført en markant forbedring af deres livskvalitet og kliniske status.

Respons opgjort pr. tumorhistologi indikerer, at det forventede behandlingsrespons ved larotrectinib ikke er det samme på tværs af kræftformer selvom indikationen er tumoragnostisk. Modermærkekræft, kræft i bugspytkirtlen, primære CNS tumorer og kolonkræft skiller sig ud som kræftformer, hvor der muligvis kan forventes en lavere ORR. Dette kan eksempelvis skyldes højere forekomst af mikrosatellitinstabilitet (*micro satellite instability-high*) ved kolorektalkræft eller andre onkogene co-drivere, og for primære CNS-tumorer kan det skyldes lavere CNS-eksponering grundet blod-hjernebarrieren. Medicinrådet vurderer ikke, at data kan retfærdiggøre en udvælgelse af specifikke tumorhistologier, hvor larotrectinib ikke bør anvendes, men bemærker, at der i klinikken bør være opmærksomhed på eventuelle onkogene co-drivere ved udredningen af patienternes tumorprofil.

2.4.6 Helbredsrelateret livskvalitet

Livskvalitet er undersøgt i ePAS6 patient populationen (data cut-off juli 2021) vha. European Organization for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (EORTC-QLQ-C30), EQ-5D-5L og PedsQL. EQ-5D-5L anvendes kun til at estimere nytteværdier i den sundhedsøkonomiske analyse og beskrives nærmere i afsnit 3.3.

Ansøger har ikke indsendt data for de øvrige måleinstrumenter, og Medicinrådet har derfor ingen nye data til at vurdere den helbredsrelaterede livskvalitet. I Medicinrådets oprindelige vurdering af



larotrectinib havde ansøger indsendt data for både EORTC-QLQ-C30 (voksne) og Peds-QL (børn) fra ePAS4 populationen [12]. Her blev der målt en ændring i fra baseline i EORTC-QLQ-C30 på 5,63 point baseret på svar fra 74 patienter. For Peds-QL var der en ændring på 14,8 point i forhold til baseline baseret på 24 besvarelser.

Medicinrådets vurdering af helbredsrelateret livskvalitet

Da der ikke er indsendt nye data for EORTC-QLQ-C30 eller Peds-QL har Medicinrådet ikke foretaget en opdateret vurdering af helbredsrelateret livskvalitet. De oprindelige data viser en stigning i helbredsrelateret livskvalitet, men de er for usikre til at kunne konkludere, om larotrectinib er årsagen til dette, da der er høj risiko for systematisk bias ved målinger af helbredsrelateret livskvalitet i ukontrollerede studier, hvor patienterne ved at de modtager en aktiv behandling. Desuden er der en væsentlig andel af patienterne, der ikke har udfyldt spørgeskemaerne, hvilket også kan påvirke estimerne. Medicinrådet bemærker dog, at de meget høje responsrater med larotrectinib (se afsnit 2.4.5) koblet med den relativt milde sikkerhedsprofil (se afsnit 2.5) sandsynliggør, at larotrectinib kan medføre en forbedret helbredsrelateret livskvalitet for patienter med respons.

2.5 Sammenligning af sikkerhed

Sikkerhedsdata for larotrectinib er fra den samlede ePAS8-population. Andel af patienter der oplevede uønskede hændelser (både alvorlige og ikke alvorlige) er vist i Tabel 11, mens alle alvorlige uønskede hændelser der forekom hos minimum 2 % af patienterne er vist i Tabel 12. De hyppigste alvorlige uønskede hændelser var lungebetændelse og feber. De fleste rapporterede uønskede hændelser blev ikke vurderet til at være behandlingsrelaterede, og de fleste lægemiddelrelaterede bivirkninger var grad 1 eller 2. Samlet set oplevede 62 % af patienterne minimum én grad 3-4-uønsket hændelse, og uønskede hændelser var årsag til behandlingsstop for 2 %.

Tabel 11. Kvantitative opgørelser over samlede andele af uønskede hændelser i ePAS8.

	Larotrectinib, ePAS8 (n = 302) Alle/ lægemiddelrelaterede
Andel af patienter med uønsket hændelse	98 % / 86 %
Andel af patienter med alvorlig uønsket hændelse	45 % / 8%
Andel af patienter med CTCAE grad ≥ 3 alvorlig uønsket hændelse	62 % / 23 %
Andel af patienter der ophører behandling uanset årsag	9%
Andel af patienter der ophører behandling grundet en uønsket hændelse	2%



Tabel 12. Alvorlige uønskede hændelser med en frekvens på minimum 2 % i ePAS8.

Alvorlige uønskede hændelser	Larotrectinib (N=302) Alle / lægemiddelrelaterede
Lungebetændelse	4 % / <1 %
Feber	3 % / <1 %
Åndenød	2 % / 0
Diarré	2 % / <1 %
Opkastning	2 % / <1 %

Medicinrådets vurdering af sikkerhed

Medicinrådet vurderer, at larotrectinib samlet set er et veltolereret lægemiddel. De fleste rapporterede uønskede hændelser var af grad 1-2, og kun relativt få var grad 3-4. Medicinrådet vurderer, at andelen der oplevede alvorlige og grad ≥ 3 uønskede hændelser sandsynligvis reflekterer en akkumulation over en lang behandlingsperiode, hvilket ikke er usædvanligt i en palliativ population. Medicinrådet fremhæver, at kun 2 % af patienterne ophørte behandlingen grundet uønskede hændelser, hvilket er et udtryk for, at behandlingen er tolerabel og at eventuelt opståede bivirkninger kan afhjælpes enten ved behandling af den specifikke bivirkning eller ved dosisreduktion. Studierne har på nuværende tidspunkt lang opfølgningstid og inkluderer mange patienter, hvorved grundlaget for at vurdere sikkerheden af larotrectinib er relativt robust.

2.6 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

Vurderingen af klinisk effekt er behæftet med mange usikkerheder. Det betyder, at det er vanskeligt at vurdere effekten af larotrectinib udover det umiddelbare objektive respons.

Den komparative analyse af OS er baseret på data fra et ukontrollerede studier, som sammenlignes med data fra registeropgørelser, hvor det ikke kan fastslås om patientpopulationerne er sammenlignelige ud fra alle relevante parametre. I ansøgers MAIC justeres væsentlige parametre som tumorhistologi og performance status, men det er tvivlsomt om alle relevante prognostiske faktorer er ens. Medicinrådet bemærker dog, at justeringen for performance status udgør en konservativ tilgang til at estimere larotrectinibs effekt, da patienter med performance status ≥ 2 tilskrives en høj vægt i analysen. Uagtet dette vil der sandsynligvis være en usikkerhed, der trækker mod at overestimere effekten af larotrectinib, da patienter i et klinisk studie er en selekteret population, der ofte har bedre prognose end patienter i registeropgørelser. Det er dog en usikkerhed, der trækker i modsat retning, at patienterne i Flatiron-databasen har modtaget en ikke-specificeret aktiv behandling, hvorved deres overlevelse sandsynligvis er svagt overestimeret, ift. hvis de blot havde modtaget BSC.

MAIC-analysen indeholder meget få patienter i komparator-armen og den effektive stikprøvestørrelse for larotrectinib-armen er meget lille. Derudover er analysen hovedsageligt drevet



af kolorektalkræft, bløddelssarkom og NSCLC, og indeholder desuden kun voksne. Nogle patienter har modtaget behandling med 2. generations TRK-hæmmer efter progression på larotrectinib, men dette påvirker sandsynligvis ikke den justerede analyse, da disse patienter indgår med lave vægte. Endeligt er det uklart om patienterne i larotrectinib-studierne reelt er patienter uden andre tilfredsstillende behandlingsmuligheder, hvilket er den definerede population i indikationen.

3. Sundhedsøkonomisk analyse

Medicinrådet præsenterer én hovedanalyse, der udgør det mest plausible sygdoms- og behandlingsforløb for behandling med larotrectinib til patienter med NTRK-fusion positiv kræft. Den sundhedsøkonomiske analyse udgør en cost-utility analyse, der estimerer de inkrementelle omkostninger per vundet kvalitetsjusteret leveår (QALY) ved behandling med larotrectinib sammenlignet med BSC for patienter med NTRK-fusion positiv kræft, som ikke har flere tilfredsstillende behandlingsmuligheder. Analysen er baseret på OS- og PFS-data fra den justerede indirekte sammenligning af larotrectinib og '*standard of care*' gennemgået i afsnit 2.4.1. OS og PFS-data fra analysen er detaljeret beskrevet i afsnit 2.4.3 og 2.4.3.

3.1 Analyseperspektiv

Den sundhedsøkonomiske analyse er udarbejdet med et begrænset samfundsperspektiv, hvor effekten (QALY) og omkostningerne diskonteres med 3,5 % pr. år. I modellen anvender ansøger en 80 års tidshorisont samt en gennemsnitsalder på 37 år, når patienter indtræder i modellen, under antagelse af, at der både inkluderes børn og voksne patienter i modellen. Modellen tager udgangspunkt i cykler af 7 dages varighed, og ansøger anvender halvcyklus korrektion (*half-cycle correction*).

Medicinrådets vurdering af analyseperspektiv

Den indirekte sammenligning af effektdata inkluderer kun voksne patienter (se afsnit 2.3.1 og 2.4.1). Derfor vurderer Medicinrådet, at der sker en afkobling fra det kliniske datagrundlag, hvis børn medtages i den sundhedsøkonomiske model, hvilket danner grundlag for, at Medicinrådet ekskluderer børn fra hovedanalysen. Populationens gennemsnitsalder øges derved til 52 år ved baseline og tidshorisonten reduceres til 48 år. Dette betyder samtidig, at Medicinrådet ikke er i stand til at forholde sig til omkostningseffektiviteten af behandling med larotrectinib til børn ud fra den sundhedsøkonomiske model.

3.2 Model

Ansøger har indsendt en partitioned survival-model bestående af tre helbredsstadier:

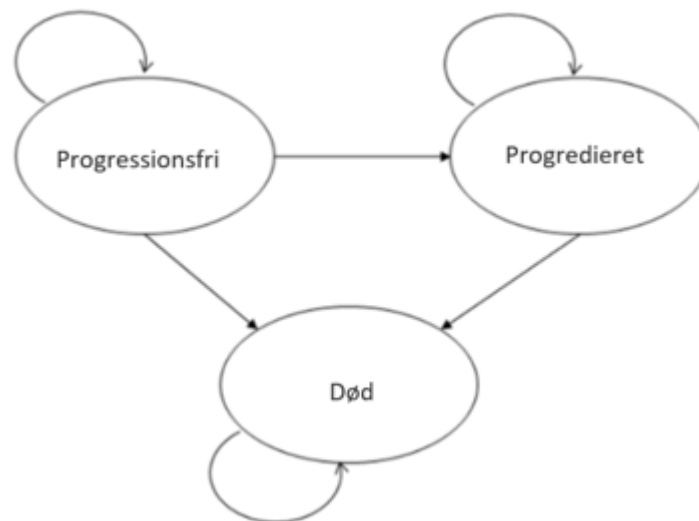
- Progressionsfri sygdom (PF): Patienter i dette helbredsstadium modtager behandling med enten larotrectinib eller komparator.



- Progredieret sygdom (PD): Når tumorprogression er identificeret rykkes patienterne i modellen til dette helbredsstadie, hvor de forbliver indtil død.
- Død.

Modelstrukturen er præsenteret i Figur 11. I ansøgers model starter alle patienterne i det progressionsfrie stadie, hvorfra deres bevægelse gennem modellen bestemmes på baggrund af ekstrapolerede OS- og PFS-data, se hhv. afsnit 2.4.4 og 2.4.3.

Patienternes tid i PF-stadiet bestemmes ud fra den modellerede kurve for PFS. Den samlede tid patienterne befinder sig i PD-stadiet, estimeres ud fra de modellerede PFS- og OS-kurver, som den andel af patienter, der hverken befinder sig i PF-stadierne eller i stadiet død. Fra PD-stadiet kan patienten udelukkende bevæge sig til det absorberende stadie død. Andelen af patienter i stadiet død bliver estimeret på baggrund af den modellerede OS-kurve.



Figur 11 Modelstruktur i ansøgers model

3.2.1 Behandlingsvarighed

Da data vedrørende behandlingsvarighed ikke var tilgængeligt i den selekterede ePAS8-population antager ansøger, at patienterne modtager behandling indtil progression, hvorfor ekstrapoleret PFS data benyttes som en proxy for behandlingsvarigheden i begge behandlingsarme. Ansøger fremhæver desuden, at ePAS8 rapporterede en gennemsnitlig og median behandlingsvarighed på hhv. 22,24 og 14,44 måneder samt en PFS før og efter vægtning på hhv. 23,7 og 19,22 måneder. Derfor vurderer ansøger, at det er en klinisk plausibel antagelse, at patienterne vil modtage behandling indtil progression med larotrectinib, da PFS og behandlingsvarigheden observeret i de kliniske studier er tilnærmelsesvis ens. De modellerede gennemsnitlige varigheder i modellens stadier med Medicinrådets antagelser, samt behandlingsvarigheden fremgår af Tabel 13.



Tabel 13. Modelleret gennemsnitlig varighed af modelstadiernes behandling, PFS og OS i Medicinrådets hovedanalyse.

Behandling	Behandlingsvarighed	PFS	OS
Larotrectinib	5,09 år	5,09 år	7,26 år
Komparator	0 år	0 år	1,21 år

Note: Progressionsfri overlevelse (PFS), samlet overlevelse (OS).

Medicinrådets vurdering af model

Medicinrådet vurderer, at det er rimeligt at antage, at patienterne der behandles med larotrectinib modtager behandling indtil progression, da den observerede PFS og behandlingsvarighed er sammenlignelige. Medicinrådet er dog opmærksomme på, at nogle patienter har modtaget larotrectinib eller anden eksperimentel behandling efter progression, hvilket kan have resulteret i, at overlevelse efter progression samt OS kan være overestimeret i modellen. På trods af denne usikkerhed anvender Medicinrådet ansøgers antagelse om, at behandlingsvarigheden er lig med PFS i hovedanalysen. Medicinrådet udskifter komparatoren i modellen fra ansøgers sammensatte standard behandling til BSC jf. argumentationen i afsnit 2.3.3. Dertil tilpasser Medicinrådet modellen, så samtlige patienter i komparator-armen starter i det progredierede stadie fremfor i det progressionsfrie stadie jf. argumentationen i afsnit 2.4.3.

3.3 Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet

3.3.1 Stadiespecifikke nytteværdier

Ansøger baserer de stadiespecifikke nytteværdier for larotrectinib på EQ-5D-5L data, indsamlet i SCOUT og NAVIGATE. Alle besvarelser stammer fra ePAS6-populationen (data cut-off juli 2021), da der ikke er opsamlet data for helbredsrelateret livskvalitet ved de senere data cut-offs. EQ-5D-5L spørgeskemaet blev uddelt hver 8. uge i det første års opfølgning og herefter hver 12. uge for den resterende periode. I ePAS6-populationen var 140 patienter inkluderet (HRQoL-populationen).

Antal besvarelser til de forskellige opsamlingstidspunkter er opsummeret i Tabel 14.

Tabel 14. Overblik over antal fuldførte EQ-5D-5L-besvarelser i ePAS6-populationen.

Tidspunkt (uge)	Antal patienter "at risk"	Antal besvarelser	% fuldførte svar
Baseline	140	128	91 %
12	124	110	89 %
20	109	99	91 %
28	106	90	85 %
36	95	83	87 %



Tidspunkt (uge)	Antal patienter "at risk"	Antal besvarelser	% fuldførte svar
44	83	69	83 %
52	77	67	87 %
64	64	53	83 %
76	56	44	79 %
88	51	39	77 %
100	43	34	79 %
72	41	31	76 %
124	36	21	58 %
136	32	22	69 %
148	27	19	70 %
160	22	14	64 %
172	14	11	79 %
184	11	7	64 %
196	8	5	63 %
208	8	5	63 %
220	5	2	40 %
232	5	2	40 %

Ansøger har opdelt besvarelserne afhængig af om patienten var progressionsfri eller havde progredieret sygdom ved tidspunktet for besvarelsen. Gennemsnitlige nytteværdier blev udregnet vha. danske præferencevægte til de forskellige opfølgningstidspunkter for hhv. progressionsfrie og progredierede patienter. Nytteværdier og antal besvarelser i de to helbredsstadier er opsummeret i Tabel 15.



Tabel 15. Overblik over estimerede nytteværdier opdelt ift. helbredsstadie på forskellige opfølgningstidspunkter.

Tidspunkt (uge)	Progressionsfri		Progredieret	
	Antal besvarelser	Gennemsnitlig nytteværdi (SE*)	Antal besvarelser	Gennemsnitlig nytteværdi (SE)
Baseline	113	0,836 (0,02)	0	Ikke muligt
12	103	0,898 (0,01)	5	0,784 (0,07)
20	89	0,893 (0,01)	5	0,711 (0,10)
28	75	0,879 (0,02)	10	0,740 (0,14)
36	72	0,855 (0,02)	9	0,847 (0,09)
44	60	0,879 (0,02)	7	0,914 (0,03)
52	58	0,869 (0,02)	7	0,792 (0,08)
64	43	0,854 (0,03)	7	0,821 (0,06)
76	35	0,868 (0,03)	4	0,719 (0,14)
88	32	0,865 (0,03)	3	0,919 (0,06)
100	31	0,835 (0,03)	3	0,899 (0,05)
72	28	0,885 (0,03)	2	0,924 (0,08)
124	20	0,894 (0,03)	-	-
136	17	0,895 (0,03)	2	0,940 (0,06)
148	14	0,885 (0,05)	2	0,920 (0,08)
160	12	0,828 (0,06)	2	0,682 (0,03)
172	8	0,837 (0,09)	1	0,761 (ikke muligt)
184	7	0,800 (0,12)	-	-
196	4	0,943 (0,03)	-	-
208	4	0,877 (0,04)	-	-
220	1	0,801 (ikke muligt)	1	0,641 (ikke muligt)
232	1	0,654 (ikke muligt)	-	-

*Standardfejlen er et statistisk mål, der angiver, hvor præcist et gennemsnit fra en stikprøve estimerer det sande gennemsnit i en population. Det hjælper med at vurdere usikkerheden i et gennemsnit og bruges til at vurdere pålideligheden af de estimerede resultater.



Da der i Bokemeyer et al. ikke blev indsamlet livskvalitetsdata, benytter ansøger tidligere vurderingsrapporter fra NICE til at estimere nytteværdier for samtlige tumorlokationer. Henvisninger til de enkelte vurderingsrapporter fra NICE, som ansøger har anvendt, kan findes i ansøgers ansøgning i bilag F. Ansøger benytter derefter et vægtet gennemsnit af de tumorspecifikke nytteværdier til at estimere stadiespecifikke nytteværdier for komparator, som indgår i den sundhedsøkonomiske model i denne ansøgning. Nytteværdierne i komparator-armen er dermed baseret på britiske præferencevægte, da det ikke var muligt at konvertere de litteraturbaserede nytteværdier til danske præferencevægte. Dertil er nytteværdierne for komparator baseret på EQ-5D-3L spørgeskemaer fremfor EQ-5D-5L. Tabel 16 opsummerer ansøgers anvendte stadiespecifikke for de to behandlingsarme. De anvendte nytteværdier i ansøger hovedanalyse er præsenteret i Tabel 16.

Tabel 16. Helbredsrelateret livskvalitet (HRQoL) i ansøgers base case.

Helbredsstadie	95 % CI	Instrument	Præferencevægte
Larotrectinib			
PFS	0,868 (0,857; 0,878)	EQ-5D-5L	Danske vægte [17]
PD	0,806 (0,756; 0,855)	EQ-5D-5L	Danske vægte [17]
Komparator			
PFS	0,562 (ikke udregnet)	EQ-5D-3L	Britiske vægte
PD	0,449 (ikke udregnet)	EQ-5D-3L	Britiske vægte

Medicinrådets vurdering af stadiespecifikke nytteværdier

Medicinrådet bemærker, at der er flere væsentlige usikkerheder forbundet med estimeringen af stadiespecifikke nytteværdier i ansøgers sundhedsøkonomiske model. Ansøger har baseret nytteværdierne for komparator på en række tidligere vurderinger hos NICE af andre lægemidler til de forskellige tumorlokationer. Disse nytteværdier er baseret på britiske præferencevægte, som ikke afspejler de præferencer, der er kvantificeret ud fra den danske almen befolkning. Da der kan forekomme nationale forskelle i præferencevægte kan dette bidrage til en væsentlig usikkerhed i sammenligningen af nytteværdierne for komparator og larotrectinib. Derudover er nytteværdierne for komparator baseret på EQ-5D-3L spørgeskemaer, som ikke er direkte sammenlignelige med EQ-5D-5L. Dette skyldes, at EQ-5D-3L spørgeskemaer kun har tre niveauer af sværhedsgrad inden for hver dimension, mens EQ-5D-5L har fem niveauer. Dette gør, at EQ-5D-5L spørgeskemaer giver mulighed for en mere nuanceret vurdering af hver dimension og dermed en mere præcis vurdering af den enkelte sundhedstilstand. En direkte sammenligning af de estimerede nytteværdier for komparator med nytteværdierne relateret til behandling med larotrectinib er derfor behæftet med usikkerhed.

Da ansøger ikke har været i stand til at påvise en forskel i nytteværdier direkte relateret til, hvorvidt patienterne modtager larotrectinib eller komparator i de kliniske studier, vurderer Medicinrådet, at



der ikke er noget rationale for, at dette skulle være tilfældet i klinisk praksis. Derfor anvender Medicinrådet de stadiespecifikke nytteværdier, som er estimeret ud fra SCOUT og NAVIGATE til begge behandlingsarme. Dermed afhænger nytteværdierne udelukkende af, hvilket stadie patienterne befinder sig i og ikke, hvilken behandling patienterne modtager i det pågældende stadie. Medicinrådet bemærker dog, at de estimerede nytteværdier fra SCOUT og NAVIGATE umiddelbart ligger i den høje ende og relativt tæt på nytteværdien for den almene danske befolkning. Medicinrådet vurderer, at denne potentielle overestimering af patienternes livskvalitet kan være forklaret af, at studiedesignet er et ukontrolleret studie, hvilket kan gøre det vanskeligt at adskille den reelle ændring i livskvalitet fra den påvirkning patienternes forventning til en ny behandling kan have på patienternes livskvalitet. På den anden side kan den høje responsrate kombineret med få bivirkninger understøtte de høje nytteværdier observeret i studierne. Medicinrådet bemærker desuden, at patienternes livskvalitet ved baseline vurderes til at være høj sammenlignet med, hvad man vil forvente i dansk klinisk praksis. Dette kan indikere, at livskvalitetsdataene stammer fra en selekteret population, som ikke nødvendigvis afspejler den reelle patientpopulation, som larotrectinib er tiltænkt. En overestimering af nytteværdierne kan have resulteret i en overestimering af QALY-gevinsten for larotrectinib, som resultat af den væsentlige længere overlevelse, der er antaget for larotrectinib sammenlignet med komparator. På trods af disse usikkerheder vælger Medicinrådet at benytte nytteværdierne fra studiedata, da det vurderes at være den bedst tilgængelige evidens. Betydningen af Medicinrådets justering af nytteværdierne på analysens resultat testes i en følsomhedsanalyse i afsnit 3.7.2.

Tabel 17. Helbredsrelateret livskvalitet (HRQoL) i Medicinrådets hovedanalyse.

Helbredsstadie	95 % CI	Instrument	Præferencevægte
PFS	0,868 (0,857; 0,878)	EQ-5D-5L	Danske vægte [17]
PD	0,806 (0,756; 0,855)	EQ-5D-5L	Danske vægte [17]

3.3.2 Fald i nytte relateret til bivirkninger

Bivirkningers indflydelse på patienternes helbredsrelaterede livskvalitet har ansøger belyst i modellen ved brug af et fald i nytte. Ansøger estimerer faldet i nytte på baggrund af tidligere vurderinger fra NICE. I den sundhedsøkonomiske model inkluderes faldet i nytte for hele kohorten i den første cyklus baseret på andelen, der oplever de forskellige bivirkninger, som kan findes i Tabel 23. De anvendte fald i nytteværdier for de inkluderede bivirkninger i modellen er belyst i Tabel 18.



Tabel 18. Fald i nytte relateret til bivirkninger.

Helbredsstadie	Fald i nytte	Reference
Unormal leverfunktion	0	Antagelse
Anæmi	-0,090	Nafees et al. 2008 [18]
Neutropeni	-0,090	Nafees et al. 2008 [18]
Vægtøgning	0	Antagelse

Medicinrådets vurdering af fald i nytte

Medicinrådet bemærker, at der er usikkerhed forbundet med estimeringen af fald i nytte relateret til bivirkninger, da estimerterne udelukkende er baseret på antagelser eller ekstern litteratur. Dette kan udfordre overførbareheden til den pågældende patientpopulation i denne vurdering. Som resultat af denne usikkerhed vælger Medicinrådet at ekskludere fald i nytte fra hovedanalysen, da dette har minimal betydning for analysens samlede resultat.

3.4 Omkostninger

I den sundhedsøkonomiske analyse har ansøger inkluderet lægemiddelomkostninger, administrationsomkostninger, hospitalsomkostninger, bivirkningsomkostninger og patientomkostninger.

3.4.1 Lægemiddelomkostninger

Ansøger har, jf. Medicinrådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler, estimeret lægemiddelomkostninger på baggrund af apotekets indkøbspris (AIP). Da larotrectinib kan anvendes til både børn og voksne patienter er lægemiddelet tilgængeligt i forskellige pakningsstørrelser med samme pris pr. mg. For at estimere lægemiddelomkostningerne relateret til komparator har ansøger anvendt et vægtet gennemsnit baseret på de tumorspecifikke lægemiddelomkostninger for standardbehandling i sidste linje. Denne standardbehandling inkluderer blandt andet atezolizumab til ikke-småcellet lungekræft, pembrolizumab til melanom, trifluridine-tipiracil + bevacizumab til kolorektalkræft og regorafenib til gastrointestinal stromal tumor.

Lægemiddeldoser for larotrectinib-armen er baseret på gennemsnitsdosis observeret i de kliniske studier for larotrectinib. For komparator er de anvendte doser for de forskellige tumorspecifikke behandlingsregimer hentet i de respektive produktresuméer. Ansøger inkluderer ikke lægemiddeispild forbundet med administration af larotrectinib og de tumorspecifikke behandlingsregimer i komparator-armen. Ansøger uddyber ikke begrundelsen heraf yderligere i ansøgningen.



Medicinrådets vurdering af lægemiddelomkostninger

Medicinrådet vurderer, at den eneste relevante komparator er BSC og ekskluderer derfor ansøgerens sammensatte standardbehandling. Medicinrådet ekskluderer derfor lægemiddelomkostningerne til komparator-armen i hovedanalysen. Desuden tilpasser Medicinrådet lægemiddelomkostningerne så doser afspejler en patientpopulation, som udelukkende består af voksne patienter. Medicinrådet anvender ansøgers tilgang til lægemiddelspild.

Tabel 19. Lægemiddelpriser anvendt i Medicinrådets hovedanalyse.

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	SAIP [DKK]	Kilde
Larotrectinib	100 mg	56 stk	■	Amgros
	25 mg	56 stk	■	Amgros
	20 mg/ml	2 x 50 ml flasker	■	Amgros
Komparator	NA	NA	NA	NA

3.4.2 Testomkostninger

Ansøger inkluderer omkostninger til tests, som er nødvendige for at påvise en positiv NTRK-fusion hos patienterne. Denne omkostning inkluderes som en engangsomkostning i første cyklus for patienter, der behandles med larotrectinib. Testprocessen involverer følgende to trin:

- Immunhistokemi
- 'Next generation sequencing' bruges til at bekræfte resultaterne for dem, der tester positivt ved immunhistokemi

Ansøger inkluderer udelukkende omkostninger relateret til 'next generation sequencing'-test for de patienter, som er testet positiv ved immunhistokemi. Til at estimere enhedsomkostningen forbundet 'next generation sequencing', anvender ansøger DRG-taksten 31PR02 med en enhedsomkostning svarende til 4.718 DKK.

Medicinrådets vurdering af testomkostninger

I Medicinrådets tidligere vurdering af larotrectinib fra 2021 blev det vurderet, at mellem 1.500 og 2.000 patienter skal testes med immunhistokemi for at identificere 40 positive. Af de 40 patienter, der tester positivt med immunhistokemi, vurderes det, at 20 voksne patienter vil blive bekræftet som NTRK-positiv ved 'next generation sequencing'. Siden den tidligere vurdering har udredningen i dansk klinisk praksis ændret sig, så man i dag detekterer langt de fleste tilfælde af NTRK-fusion inden for de tilgængelige screenings- og udredningsprogrammer. Derfor vurderer Medicinrådet, at en eventuel anbefaling af larotrectinib ikke vil medføre yderligere testomkostninger af betydning. Medicinrådet ekskluderer derfor testomkostninger fra analysen.



3.4.3 Administrationsomkostninger

Ansøger inkluderer omkostninger forbundet med intravenøs administration af komparator på hospitalet. Samtidig antager ansøger, at der ikke vil være administrationsomkostninger relateret til behandling med larotrectinib, da ansøger ikke medtager administrationsomkostninger til orale behandlinger. Til at estimere enhedsomkostningen forbundet med en administration anvender ansøger en DRG-takst på 1.550 DKK (DRG 2024: 11MA98).

Tabel 20. Omkostninger til lægemiddeladministration anvendt i Medicinrådets/ansøgers hovedanalyse.

	Enhedsomkostning [DKK]	Kilde
Intravenøs administration	1.550	DRG 2024: 11MA98

Medicinrådets vurdering af administrationsomkostninger

Da Medicinrådet jf. afsnit 3.4.1 har vurderet, at patienterne i komparator-armen udelukkende modtager behandling i form af BSC og omkostninger til IV-administration udelukkende er gældende for de behandlinger ansøger har medtaget for komparator-armen, ekskluderes disse omkostninger fra Medicinrådets hovedanalyse.

3.4.4 Monitoreringsomkostninger

Ansøger antager, at patienter går til regelmæssig opfølgning på hospitalet hver fjerde uge. Ansøger inkluderer udelukkende omkostninger relateret til det progressionsfrie stadie, hvor patienterne modtager behandling med enten komparator eller larotrectinib. Ansøger baserer sine antagelser vedr. frekvens for monitorering på en tidligere vurdering af larotrectinib hos Medicinrådet. Dertil antager ansøger, at monitoreringsomkostningerne vil være ens uagtet om det drejer sig om børn eller voksne patienter.

Monitoreringen består for larotrectinib af ambulante besøg på en onkologisk afdeling, CT-scanninger, blodprøver og leverfunktionstest. Monitoreringsomkostningerne forbundet med larotrectinib er opsummeret i Tabel 21.

Ansøger tildeler komparator-armen samlede monitoreringsomkostninger baseret på et vægtet gennemsnit af de tumorspecifikke monitoreringsomkostninger. For hvert specifikt tumorsted baserer ansøger hovedsageligt monitoreringsfrekvenser på tidligere NICE-vurderinger fra de individuelle tumorlokationer. Ansøger inkluderer en række forskellige sundhedsydelser, såsom CT-scanninger, tandlægebesøg, talepædagog og EKG og kobler disse sundhedsydelser med danske DRG-takster. Den fulde liste over inkluderede enhedsomkostninger til monitorering kan findes i ansøgningens tabel 209. Ansøger anvender en vægtet gennemsnitlig omkostning forbundet med opstart (engangsomkostning) på 974 DKK samt en gennemsnitlig omkostning per cyklus på 687 DKK.



Disse omkostninger afspejler de meromkostninger, der er forbundet med opstart af behandling i det progressionsfrie stadie og består derfor af diverse sundhedsydelser, som ansøger antager er relateret hertil.

Tabel 21. Omkostninger til monitorering anvendt i ansøgers hovedanalyse.

	Frekvens	Enhedsomkostning [DKK]	Kilde
Ambulant besøg	Hver 4. uge	1.989	NA
CT-scanning	Hver 4. uge	2.021	DRG 2024: 30PR07
Blodprøve	Hver 4. uge	23	Rigshospitalets labportal [19]
Leverfunktionstest	Hver 4. uge	23	Rigshospitalets labportal [19]
Komparator	Vægtet gennemsnit af tumorspecifikke monitoreringsomkostninger. 974 DKK tillægges som en engangsomkostning i første cyklus og dernæst 787 DKK per cyklus.		

Medicinrådets vurdering af monitoreringsomkostninger

Medicinrådet vurderer, at blodprøver og leverfunktionstests er inkluderet i den anvendte DRG-takst relateret til ambulante besøg. For at undgå dobbelttælling ekskluderer Medicinrådet derfor blodprøver og leverfunktionstests fra hovedanalysen. Desuden vurderer Medicinrådet, at patienter i det progressionsfrie stadie vil blive monitoreret ved et ambulant besøg samt en CT-scanning hver 12. uge i dansk klinisk praksis. Medicinrådet ændrer derfor monitoreringsfrekvenserne fra hver 4. uge til hver 12. uge i hovedanalysen. De inkluderede monitoreringsomkostninger i Medicinrådets hovedanalyse fremgår af Tabel 22.

Medicinrådet ekskluderer alle monitoreringsomkostninger for komparator-armen, da disse patienter i dansk klinisk praksis ikke modtager behandling udover BSC og derfor ikke monitoreres. Dertil ekskluderes opstartsomkostninger fra analysen, da det ikke er tydeligt udspecificeret, hvad disse omkostninger omfatter. Ekskluderingen af opstartsomkostninger har desuden minimal betydning for analysens resultat.

Tabel 22. Omkostninger til monitorering anvendt for larotrectinib i Medicinrådets hovedanalyse.

	Frekvens	Enhedsomkostning [DKK]	Kilde
Ambulant besøg	Hver 12. uge	1.989	DRG 2024: 17MA98
CT scan	Hver 12. uge	2.021	DRG 2024: 30PR07



3.4.5 Bivirkningsomkostninger

Ansøger har inkluderet omkostninger forbundet med bivirkninger ved behandling med larotrectinib. Ansøger anvender de rapporterede frekvenser for bivirkninger af grad 3-4 fra ePAS8. Bivirkningsomkostninger estimeres på baggrund af en kombination af DRG-takster, Medicinrådets Værdisætning af Enhedsomkostninger version 1.8 og oplysninger fra Læger.dk. Bivirkningsomkostninger er inkluderet som en engangsomkostning i modellens første cyklus under antagelse af, at bivirkninger oftest vil relatere sig til behandlingens opstart end ved hele behandlingsforløbet. Ansøger antager, at omkostningerne relateret til bivirkninger for larotrectinib ikke er tumorspecifikke.

Ansøger inkluderer omkostninger forbundet med bivirkninger for komparator ved at beregne et vægtet gennemsnit af bivirkningsfrekvenserne af hver specifik tumorlokation. Ansøger antager en bivirkningsfrekvens på 0 % ved manglende data.

Tabel 23. Omkostninger til bivirkninger anvendt i ansøgers hovedanalyse.

	Larotrectinib [%]	Komparator [%]	Enhedsomkostning [DKK]	Kilde
Unormal leverfunktion	9 %	0 %	335	Medicinrådets Værdisætning af enhedsomkostninger version 1.8 og Læger.dk. Takstkort 2024.
Anæmi	7 %	7,21 %	2.111	DRG 2024: 16MA98 Aktionsdiagnose: DD649 Anæmi UNS
Neutropeni	10 %	13,42 %	2.111	DRG 2024: 16MA98 Aktionsdiagnose: DD709 Neutropeni UNS
Vægtøgning	5 %	0 %	156	Medicinrådets Værdisætning af enhedsomkostninger version 1.8: Konsultation hos almen praktiserende læge
Lavt blodpladetal	0 %	3,02 %		
Komparator	Vægtet gennemsnit af tumorspecifikke bivirkningsomkostninger på 214 DKK som tillægges som en engangsomkostning i første cyklus.			



Medicinrådets vurdering af bivirkningsomkostninger

Medicinrådet bemærker, at der er betydelig usikkerhed forbundet med omkostningerne til bivirkninger for komparatoren, på grund af manglende data og fordi bivirkningsfrekvenserne er baseret på behandlinger, som patienter, der modtager BSC ikke vil modtage i dansk klinisk praksis. Dertil har disse omkostninger minimal indflydelse på det samlede resultat, hvorfor Medicinrådet ekskluderer bivirkningsomkostninger fra hovedanalysen.

3.4.6 Patientomkostninger

Ansøger inkluderer patientomkostninger relateret til monitoreringsbesøg på hospitalet for at afspejle patientens og pårørendes effektive tid på hospitalet, ventetid og transporttid.

Ansøger anvender en enhedsomkostning for patienttid på 188 DKK pr. time og transportomkostninger på 140 DKK pr. besøg, jf. Medicinrådets værdisætning af enhedsomkostninger.

Ansøger antager, at patientomkostningerne er relevante for patienter, der befinder sig i det progressionsfrie stadie uagtet om de modtager larotrectinib eller komparator. Frekvensen af hospitalsbesøg er baseret på patienternes ressourceforbrug i afsnit 3.4.3 og 3.4.4. Ansøger estimerer pårørendetid og patienttid baseret på det samlede antal timer på hospitalet samt en time til transport pr. hospitalsbesøg.

Tabel 24. Patienttid anvendt i ansøgers hovedanalyse.

	Larotrectinib	Komparator
Tidsforbrug per hospitalsbesøg for voksne patienter	2 timer	Beregnet ud fra et vægtet gennemsnit for de specifikke tumorsites som indgår i komparator.
Tidsforbrug per hospitalsbesøg for pårørende til børn i behandling	2 timer	
Tidsforbrug ved NTRK-testning for voksne patienter	2 timer	
Tidsforbrug ved NTRK-testning for børn	3 timer	

Medicinrådets vurdering af patientomkostninger

Medicinrådet anvender ansøgers tilgang og antagelser til estimering af patientomkostninger for larotrectinib. Medicinrådet ekskluderer patientomkostningerne for komparator med udgangspunkt i rationalet om, at disse patienter ikke vil være i behandling i dansk klinisk praksis og derfor ikke får tillagt patientomkostninger. Desuden ekskluderes omkostninger særligt relateret til børn i behandling, da Medicinrådet ekskluderer børn fra hovedanalysen jf. afsnit 3.1. Da testomkostninger ikke medtages i Medicinrådets hovedanalyse ekskluderes transport og tidsforbrug til NTRK-testning fra analysen.



3.5 Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse

Medicinrådet har foretaget ændringer til ansøgers oprindelige analyse, disse fremgår af Tabel 25.

Tabel 25. Forskelle mellem ansøgers analyse og Medicinrådets hovedanalyse.

Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Henvisning
Bivirkningsomkostninger	Inkluderer	Ekskluderer	3.4.5
Fald i nytte relateret til bivirkninger	Inkluderer	Ekskluderer	3.3.2
Monitoreringsfrekvenser for larotrectinib	Hver 4. uge	Hver 12. uge	3.4.4
Estimering af PFS for komparator	Estimeres ved at anvende forholdet mellem OS og PFS for larotrectinib på OS-kurven for komparatoren	Antager at 100 % af patienterne i komparator-armen vil være progredieret fra modellens start	2.4.3
Studiepopulationen	Inkluderer både børn og voksne	Ekskluderer børn	3.1
Opstartsomkostninger	Inkluderer	Ekskluderer	3.4.4
Ekstrapolering af PFS for larotrectinib	Log-normal	Weibull	2.4.3
Ekstrapolering af OS for larotrectinib	Log-normal	Weibull	2.4.3
Ekstrapolering af OS for komparator	Log-normal	Log-logistisk	2.3.2
Testomkostninger	Inkluderet	Ekskluderet	3.4.2
Nytteværdier	Behandlingsafhængige stadiespecifikke nytteværdier	Udelukkende stadiespecifikke nytteværdier	3.3.1



3.6 Væsentlige usikkerheder i den sundhedsøkonomiske analyse

Tabel 26 opsummerer de væsentligste usikkerheder i den sundhedsøkonomiske analyse. Uddybende beskrivelser findes i de respektive afsnit angivet i tabellen, mens eventuelle følsomhedsanalyser fremgår af afsnit 3.7.2.

Tabel 26. Opsummering af de væsentligste usikkerheder i den sundhedsøkonomiske analyse.

Usikkerhed	Beskrivelse	Analyse og betydning for resultatet
Strukturelt		
Nytteværdier 3.3.1	Nytteværdierne er estimeret ud fra et ukontrolleret enkelt-armet studie, hvorfor det kan være vanskeligt at adskille den reelle ændring i helbredsrelateret livskvalitet som følge af behandling fra den påvirkning patienternes forventning til en ny eksperimentel behandling har på deres livskvalitet. Dertil bemærker Medicinrådet, at patienternes livskvalitet ved baseline vurderes til at være høj, sammenlignet med, hvad man vil forvente i dansk klinisk praksis.	Det er ikke muligt at belyse, hvilken påvirkning patienternes egne forventninger til en ny behandling kan have haft på deres livskvalitet i studiet med deterministiske følsomhedsanalyser. Deraf har denne usikkerhed en ukendt betydning for resultatet af den sundhedsøkonomiske analyse.
Ekskludering af børn fra den sundhedsøkonomiske model 3.1	Den indirekte sammenligning af effektdata inkluderer kun voksne patienter (se afsnit 2.2.1 og 2.3.1), hvorfor Medicinrådet har valgt at ekskludere børn fra hovedanalysen.	Omkostningseffektiviteten for børn kan ikke vurderes.
Effekt for komparator i modellen afspejler ikke effekt for komparator i dansk klinisk praksis grundet forkert komparator i ansøgers model 2.3.3	I ansøgers model er der benyttet en komparator, som har modtaget behandling. I Medicinrådets hovedanalyse er BSC valgt som den komparator, der afspejler dansk klinisk praksis. Det har været muligt at frakoble omkostninger forbundet til behandling i ansøgers komparator, men det har ikke været muligt at afkoble den effekt, som patienterne i komparator-armen får tilskrevet i studiet af Bokemeyer et. al. Derfor er der en risiko for, at effekten for	Kan ikke belyses med følsomhedsanalyser. Deraf ukendt betydning for resultatet af den sundhedsøkonomiske analyse



Usikkerhed	Beskrivelse	Analyse og betydning for resultatet
	komparator-armen i den sundhedsøkonomiske model er overestimeret sammenlignet med effekten for patienter der modtager BSC. Der er derfor valgt den ekstrapolering af effektdata for komparator-armen som giver den korteste ekstrapolerede overlevelse.	
Heterogenitet i studiepopulationen 2.3.1	Studiepopulation er sammensat af 12 forskellige subpopulationer, som er defineret ud fra tumorlokation. Disse 12 forskellige tumorlokationer udgør en meget heterogen gruppe af patienter med meget forskellige prognoser og karakteristika.	Kan ikke belyses med følsomhedsanalyser. Deraf ukendt betydning for resultatet af den sundhedsøkonomiske analyse
Selekteret studiepopulation 2.3.1 3.3.1	Det er usikkert om studiepopulationen reelt afspejler patienter, som har udtømt alle tilfredsstillende behandlingsmuligheder, som indikationen for larotrectinib omfatter.	Kan ikke belyses med følsomhedsanalyser.
Manglende PFS-data for komparator 2.4.3	Da der i Bokemeyer et. al. ikke er opgjort data for PFS er PFS for komparator ukendt. Medicinrådet har vurderet at den klinisk mest plausible håndtering af manglende PFS-data for komparator-armen er at antage, at samtlige patienter i komparator-armen starter i det progredierede stadie, hvori de hverken generer omkostninger eller har effekt af en behandling, som de ikke modtager.	Effekten på de inkrementelle omkostninger og QALY af at antage, at samtlige patienter i komparator-armen er progredieret fra modellens begyndelse er undersøgt ved brug af en deterministisk følsomhedsanalyse. Ændringen resulterer i, at både inkrementelle omkostninger og QALY falder, hvorfor ICER'en stiger [redacted] jf. afsnit 3.7.2
Usikkerhed omkring ekstrapoleringer for overlevelsedata for både komparator og larotrectinib 2.4.3	Medicinrådet vurderer, at ekstrapoleringen af PFS-data er forbundet med stor usikkerhed på grund af umodent studiedata og udfordringerne ved vurderingen af den kliniske plausibilitet som følge af den heterogene	Effekten på de inkrementelle omkostninger og QALY ved de forskellige ekstrapoleringer, der har været under overvejelse af Medicinrådet, er undersøgt ved brug af en deterministisk følsomhedsanalyse i afsnit 3.7.2.



Usikkerhed	Beskrivelse	Analyse og betydning for resultatet
2.4.4	patientpopulation. Derfor vurderes det, at fortolkningen af kurverne skal foretages med stort forbehold for de behæftede usikkerheder.	Valget af ekstrapoleringer påvirker ICER i et spænd fra [REDACTED]
Parameter		
Relativ effekt 2.4	Usikkerhed omkring OS og PFS effekt pga. lille stikprøve og umodent data, hvormed der er stor usikkerhed om effekten på overlevelse og dermed QALY-gevinst.	Grundet de væsentlige underliggende strukturelle usikkerheder kan parameterusikkerheden ikke belyses i en probabilistisk følsomhedsanalyse, se afsnit 3.7.2.

3.7 Resultater

3.7.1 Resultat af Medicinrådets hovedanalyse

I Medicinrådets hovedanalyse med BSC som komparator estimeres den gennemsnitlige QALY-gevinst pr. patient til 3,7 QALY (4,3 leveår), mens de inkrementelle omkostninger pr. patient er [REDACTED] DKK. Dermed bliver de inkrementelle omkostninger [REDACTED] DKK pr. vundet QALY (ICER).

Er analysen udført med AIP, bliver de inkrementelle omkostninger pr. patient ca. 2.209.837 DKK, hvilket resulterer i en ICER på ca. 597.824 DKK/QALY. Resultaterne fra Medicinrådets hovedanalyse er præsenteret i Tabel 27.

De inkrementelle omkostninger er primært drevet af lægemiddelomkostningerne til larotrectinib, mens QALY-gevinsten primært drives af, at den gennemsnitlige overlevelse som baseret på den sundhedsøkonomiske model forlænges ved behandling med larotrectinib sammenlignet med BSC.

Tabel 27. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse, diskonterede tal.

	Larotrectinib	BSC	Forskel
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	0	[REDACTED]
Administrationsomkostninger	0	0	0
Hospitalsomkostninger	71.099	0	71.099



	Larotrectinib	BSC	Forskel
Bivirkningsomkostninger	0	0	0
Patientomkostninger	13.526	0	13.526
Totale omkostninger	█	0	█
Totale leveår	5,4	1,2	4,3
Totale QALY	4,6	0,9	3,7
Forskel i omkostninger pr. vundet leveår Beregnet med AIP: 516.455 DKK/leveår Beregnet med SAIP: █ DKK/leveår Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER) Beregnet med AIP: 597.824 DKK/QALY Beregnet med SAIP: █ DKK/QALY			

3.7.2 Medicinrådets følsomhedsanalyser

Deterministiske følsomhedsanalyser

Medicinrådet har derfor udført følsomhedsanalyser, der tester betydningen af variationer i:

- Valget af ekstrapolering af PFS og OS
- Håndteringen af manglende PFS-data for komparator
- Ændring i nytteværdier

De relevante følsomhedsanalyser med udgangspunkt i Medicinrådets hovedanalyse er opsummeret i Tabel 28.



Tabel 28. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyse sammenlignet med hovedanalysen, DKK.

Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen)
Resultatet af hovedanalyse	NA	NA	3,7	■	■ DKK/QALY
Håndtering af manglende PFS for komparator	PFS for komparator-armen estimeret ved at anvende forholdet mellem OS og PFS fra larotrectinib-armen	Belyser ansøgers fremgangsmåde for håndtering af manglende PFS-data for komparator-armen	3,6	■	■ DKK/QALY ■ DKK/QALY
PFS ekstrapolering for larotrectinib	PFS ekstrapoleres med log-normal-fordelingen	Belyser ansøgers anvendte fordeling til ekstrapolering	3,7	■	■ DKK/QALY ■ DKK/QALY
OS ekstrapolering for larotrectinib	OS ekstrapoleres med log-normal-fordelingen	Belyser ansøgers anvendte fordeling til ekstrapolering	4,4	■	■ ■ DKK/QALY
OS ekstrapolering for komparator	OS ekstrapoleres med log-normal-fordelingen	Belyser ansøgers anvendte fordeling til ekstrapolering	3,7	■	■ DKK/QALY ■ DKK/QALY
Ændring i nytteværdier	Benytter behandlingsspecifikke nytteværdier	Belyser betydningen af at benytte behandlingsspecifikke nytteværdier fremfor udelukkende stadiespecifikke nytteværdier.	4,1	■	■ DKK/QALY ■ DKK/QALY

Probabilistisk følsomhedsanalyse

Grundet de væsentlige underliggende strukturelle usikkerheder, som er præsenteret i Tabel 26 og uddybet i Medicinrådets vurderinger i afsnit 3, vurderer Medicinrådet, at det ikke er meningsfuldt at præsentere en probabilistisk følsomhedsanalyse for sammenligningen af larotrectinib og BSC til behandling af NTRK-fusion-positiv kræft.



4. Budgetkonsekvenser

4.1 Estimat af patientantal og markedsandel

Ansøger har antaget, at der vil være ca. 5 patienter i år 1, der ved anbefaling vil være kandidater til behandling med larotrectinib. Ansøger antager en markedsandel på 100 %.

Ansøger tydeliggør, at patientantallet er meget usikkert som resultat af begrænsede data om forekomsten af NTRK-fusioner blandt danske kræftpatienter. I den tidligere vurdering af larotrectinib foretaget af Medicinrådet tilbage i 2021, vurderede Medicinrådet, at patientantallet vil være 20 patienter (10 børn og 10 voksne) i det første år og 30 patienter (10 børn og 20 voksne) pr. år i de efterfølgende år. Dette estimat argumenterer ansøger for er urealistisk, da implementeringen af larotrectinib i Sverige og Finland har vist, at henholdsvis 3 og 8 patienter behandles med larotrectinib om året. Ansøger vælger derfor, at estimerer antallet af patienter i budgetkonsekvensanalysen på baggrund af patientantallet observeret i Sverige og Finland.

Medicinrådets vurdering af ansøgers budgetkonsekvensanalyse

Medicinrådet estimerer, at ca. 5 patienter pr. år forventes at være kandidater til behandling med larotrectinib til den pågældende indikation. Medicinrådet anvender ansøgers antagelse omkring en markedsandel svarende til 100%.

Tabel 29. Medicinrådets estimat af antal nye patienter pr. år (OBS: Hvis der er < 5 patienter, skal det markeres som fortrolig information).

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales					
Larotrectinib	5	5	5	5	5
Komparator	0	0	0	0	0
Anbefales ikke					
Larotrectinib	0	0	0	0	0
Komparator	5	5	5	5	5

4.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen

Medicinrådet har anvendt ansøgers estimater for antal patienter og markedsandel i budgetkonsekvensanalysen. Dette resulterer i, at 25 patienter vil modtage larotrectinib i år 5, under forudsætning af, at larotrectinib anbefales.



Medicinrådet estimerer, at anvendelse af larotrectinib vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5 sammenlignet med BSC som komparator. Resultatet er præsenteret i Tabel 30.

Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 7 mio. DKK i år 5 med BSC som komparator.

Tabel 30. Medicinrådets analyse af totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Anbefales ikke	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale budgetkonsekvenser	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



5. Referencer

1. Chetty R. Neurotrophic tropomyosin or tyrosine receptor kinase (NTRK) genes. *J Clin Pathol*. 2019;72(3):187–90.
2. Martin-Zanca D, Hughes SH, Barbacid M. A human oncogene formed by the fusion of truncated tropomyosin and protein tyrosine kinase sequences. *Nature*. 1986;319(6056):743–8.
3. Cocco E, Scaltriti M, Drilon A. NTRK fusion-positive cancers and TRK inhibitor therapy. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018;15(12):731–47.
4. O’Haire S, Franchini F, Kang Y-J, Steinberg J, Canfell K, Desai J, et al. Systematic review of NTRK 1/2/3 fusion prevalence pan-cancer and across solid tumours. *Sci Rep*. 2023;13(1):4116.
5. Rosen EY, Goldman DA, Hechtman JF, Benayed R, Schram AM, Cocco E, et al. TRK Fusions Are Enriched in Cancers with Uncommon Histologies and the Absence of Canonical Driver Mutations. *Clin Cancer Res*. 2020;26(7):1624–32.
6. Forsythe A, Zhang W, Phillip Strauss U, Fellous M, Korei M, Keating K. A systematic review and meta-analysis of neurotrophic tyrosine receptor kinase gene fusion frequencies in solid tumors. *Ther Adv Med Oncol*. 2020;12:1758835920975613.
7. Lassen U, Bokemeyer C, Garcia-Foncillas J, Italiano A, Vassal G, Paracha N, et al. Prognostic Value of Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase Gene Fusions in Solid Tumors for Overall Survival: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JCO Precision Oncology*. 2023;(7):e2200651.
8. Santi I, Vellekoop H, M Versteegh M, A Huygens S, Dinjens WNM, Mølken MR. Estimating the Prognostic Value of the NTRK Fusion Biomarker for Comparative Effectiveness Research in The Netherlands. *Mol Diagn Ther*. 2024;28(3):319–28.
9. Zhu L, Hobbs B, Roszik J, Holla V, Hong DS. Investigating the natural history and prognostic nature of NTRK gene fusions in solid tumors. *Invest New Drugs*. 2022;40(1):157–62.
10. Hibar DP, Demetri GD, Peters S, Davies J, Humblet O, Maund SL, et al. Real-world survival outcomes in patients with locally advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumors receiving standard-of-care therapies other than targeted TRK inhibitors. *PLoS One*. 2022;17(8):e0270571.
11. European Medicines Agency. Annex I - Summary of Product Characteristics - Vitrakvi. 2024.
12. Medicinrådet. Medicinrådets vurdering vedrørende larotrectinib til behandling af NTRK fusion-positiv kræft version 1.0. 2021.
13. Bokemeyer C, Paracha N, Lassen U, Italiano A, Sullivan SD, Marian M, et al. Survival Outcomes of Patients With Tropomyosin Receptor Kinase Fusion-Positive Cancer Receiving Larotrectinib Versus Standard of Care: A Matching-Adjusted Indirect Comparison Using Real-World Data. *JCO Precision Oncology*. 2023;(7):e2200436.



14. Orbach D, Sparber-Sauer M, Laetsch TW, Minard-Colin V, Bielack SS, Casanova M, et al. Spotlight on the treatment of infantile fibrosarcoma in the era of neurotrophic tropomyosin receptor kinase inhibitors: International consensus and remaining controversies. *Eur J Cancer*. 2020;137:183–92.
15. Orbach D, Carton M, Khadir SK, Feuilly M, Kurtinecz M, Phil D, et al. Therapeutic benefit of larotrectinib over the historical standard of care in patients with locally advanced or metastatic infantile fibrosarcoma (EPI VITRAKVI study). *ESMO Open*. 2024;9(5):103006.
16. DAHANCA. Behandling af thyroideacancer. 2022.
17. Jensen CE, Sørensen SS, Gudex C, Jensen MB, Pedersen KM, Ehlers LH. The Danish EQ-5D-5L Value Set: A Hybrid Model Using cTTO and DCE Data. *Appl Health Econ Health Policy*. 2021;19(4):579–91.
18. Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J. Health state utilities for non small cell lung cancer. *Health Qual Life Outcomes*. 2008;6:84.
19. Rigshospitalet. Rigshospitalets Labportal [internet]. Rigshospitalets Labportal. Tilgængelig fra: <https://labportal.rh.dk/Labportal.asp?ShowStart=Y>



6. Sammensætning af fagudvalg

Medicinrådets fagudvalg vedrørende tværgående kræftlægemidler

Forperson

Lars Henrik Jensen
Cheflæge

Indstillet af

Region Syddanmark og Dansk Selskab for Klinisk Onkologi

Medlemmer

Morten Ladekarl (næstforperson)
Professor, overlæge

Region Nordjylland

Pernille Elming
Afdelingslæge

Region Midtjylland

Pernille Wendtland Edslev
Overlæge

Region Midtjylland

Lise Eckhoff
Overlæge

Region Syddanmark

Sine Lykkedegn
Ledende overlæge

Region Syddanmark

Kristin Skougaard
Ledende overlæge

Region Sjælland

Martin Højgaard
Afdelingslæge

Region Hovedstaden

Rikke Eefsen
Afdelingslæge

Region Hovedstaden

Troels K. Bergman
Klinisk professor

Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi

Lisbeth Lund Jensen
Ledende overlæge

Dansk Patologiselskab

Anders Krarup-Hansen
Overlæge, klinisk lektor

Inviteret af forpersonen

Nete Franklin Sørensen
Patient/patientrepræsentant

Danske Patienter

Carsten Levin
Patient/patientrepræsentant

Danske Patienter



7. Versionslog

Version	Dato	Ændring
2.0	18. juni 2025	Revurdering på baggrund af ny pris og nye data.
1.0.	23. juni 2021	Godkendt af Medicinrådet.



8. Bilag

8.1 Oversigt over alle tumorhistologier i ePAS8 og Bokemeyer.

	ePAS8 (pooled analysis)	Hibar et al./Deme
	Larotrectinib (n= 302)	Flatiron/FMI, As Reported (N = 28)
Tumour type, n (%)		
<i>STS</i>	72 (24)	(21.0)
<i>Infantile fibrosarcoma</i>	49 (16)	N/A
<i>Lung</i>	32 (11)	N/A
<i>NSCLC</i>	N/A	(18.0)
<i>Thyroid</i>	31 (10) ^b	N/A
<i>Salivary gland</i>	27 (9)	(7.0)
<i>Colon</i>	24 (8)	N/A
<i>Colorectal</i>	N/A	(32.0)
<i>Breast</i>	15 (5) ^c	(4.0)
<i>Melanoma</i>	11 (4)	N/A
<i>Pancreatic</i>	7 (2)	N/A
<i>Gastrointestinal stromal tumour</i>	5 (2)	N/A
<i>Cholangiocarcinoma</i>	4 (1)	N/A
<i>Bone sarcoma</i>	3 (<1)	N/A
<i>Gastric/stomach</i>	3 (<1)	(4.0)



<i>Congenital mesoblastic nephroma</i>	2 (<1)	N/A
<i>Cancer/carcinoma of unknown primary</i>	2 (<1)	(4.0)
<i>Prostate</i>	2 (<1)	N/A
<i>Cervix</i>	2 (<1)	N/A
<i>Appendix tumour</i>	1 (<1)	N/A
<i>Hepatic</i>	1 (<1)	N/A
<i>Rectal</i>	1 (<1)	N/A
<i>External auditory canal</i>	1 (<1)	N/A
<i>Uterus</i>	1 (<1)	(4.0)
<i>Endometrial</i>	N/A	(4.0)
<i>Oesophageal</i>	1 (<1)	N/A
<i>Duodenal</i>	1 (<1)	N/A
<i>Thymus</i>	1 (<1)	N/A
<i>Lipofibromatosis</i>	1 (<1)	N/A
<i>Testes</i>	1 (<1)	N/A
<i>Urothelial</i>	1 (<1)	N/A
<i>Biliary</i>	N/A	(4.0)

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 21-23, 3. sal
2100 København Ø

+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk