

Medicinrådets vurdering af lorlatinib (Lorviqua) til behandling af ALK-positiv uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft i 1. linje

Vur



Dokumentoplysninger

Godkendt 18. juni 2025

Ikrafttrædelsesdato 18. juni 2025

Dokumentnummer 215461

Versionsnummer 1.0

Sagsoplysninger

Lægemiddel Lorlatinib (Lorviqua)

Indikation Lorviqua, som monoterapi, er indiceret til behandling af voksne patienter med anaplastisk lymfomkinase-positiv (ALK-positiv), fremskreden ikke-småcellet lungecancer (NSCLC), der ikke tidligere er behandlet med en ALK-hæmmer.

Lægemiddelfirma Pfizer

ATC-kode L01ED05

Sagsbehandling

Proces Revurdering 18-ugers proces (nye data)

Anmodning modtaget fra ansøger 3. september 2024

Aftalt ansøgningstidspunkt og opstart af sagsbehandlingstiden 9. januar 2025

Udkast til rapport sendt til Amgro og virksomheden 7. april 2025

Rådets anbefaling 18. juni 2025

Sagsbehandlingstid (opgjort i arbejdsdage) 18 uger (90 arbejdsdage)
Der har været clock-stop i sagen fra den 24. april til den 20. maj 2025 efter anmodning fra ansøger.

Fagudvalg Fagudvalget vedrørende lungekræft



Anbefaling

Medicinrådet anbefaler lorlatinib som 1. linjebehandling til patienter med ALK-positiv uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft. Anbefalingen gælder for patienter i performance status 0-1.

Om ALK-positiv uhelbredelig NSCLC

ALK-positiv metastatisk ikke-småcellet lungekræft (NSCLC) er en uhelbredelig kræftsygdom med risiko for spredning til hjernen. Restlevetiden er ca. 4-5 år med de eksisterende behandlingsmuligheder, og livskvaliteten er nedsat, særligt for patienter med hjernemetastaser. Målene med behandling er at forlænge livet og bevare livskvalitet.

Fordele ved lorlatinib

Lorlatinib er allerede en behandlingsmulighed i dansk klinisk praksis, hvor behandlingen kan anvendes senere i behandlingsforløbet (i 2. behandlingslinje).

Kliniske studier viser, at behandling med lorlatinib i 1. behandlingslinje fremfor 2. behandlingslinje kan forsinke, at sygdommen forværres, og begrænse dens spredning til hjernen, sammenlignet med eksisterende behandling (brigatinib eller alectinib). Behandling med lorlatinib kan forlænge overlevelsen, men det er endnu ikke dokumenteret, hvor meget overlevelsen forlænges ved at behandle med lorlatinib i 1. behandlingslinje fremfor 2. behandlingslinje, fordi patienterne i studierne ikke er fulgt længe nok til at påvise en eventuel forskel.

På baggrund af de foreliggende data har Medicinrådet estimeret, at lorlatinib som 1. linjebehandling sandsynligvis kan forlænge overlevelsen med 1,2-1,7 år. Virksomheden ønsker ikke, at Medicinrådet offentliggør, hvor stor den samlede estimerede sundhedsgevinst er.

Ulemper ved lorlatinib

Behandling med lorlatinib medfører flere og værre bivirkninger end de eksisterende behandlinger.

Omkostninger

Patienter forventes i gennemsnit at være i behandling med lorlatinib i 7 år, når lorlatinib anvendes som 1. linjebehandling. Medicinrådet har estimeret, hvad et behandlingsforløb vil koste i form af udgifter til lægemidler og samlede meromkostninger for sundhedsvæsenet, men virksomheden ønsker ikke, at Medicinrådet offentliggør estimerterne. Anvendelse af lorlatinib er samlet set dyrere end den nuværende behandling.

Usikkerheder

Det er usikkert, hvor meget behandling med lorlatinib i 1. behandlingslinje kan forlænge patienternes liv, bl.a. på grund af kort opfølgningstid i studierne, og fordi patienterne i studierne af de eksisterende behandlinger fik en dårligere behandling ved forværring end den, der tilbydes danske patienter.



Medicinrådets samlede vurdering

Medicinrådet lægger vægt på, at lorlatinib i 1. behandlingslinje giver en væsentlig forsinkelse af sygdomsforværring og begrænser spredning til hjernen. Det forventes på den baggrund, at lorlatinib kan forlænge patienternes liv, selvom det endnu ikke er dokumenteret, og der derfor er usikkerhed om hvor meget.

Selvom lorlatinib er dyrere end den eksisterende behandling, vurderer Medicinrådet, at meromkostningerne er acceptable i forhold til sundhedsgevinsten. Medicinrådet anbefaler derfor lorlatinib til ALK-positiv uhelbredelig NSCLC i 1. linje.

©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 revurderet lorlatinib til 1. linje behandling af patienter med uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft (NSCLC) med ALK-translokation (herefter ALK-positiv NSCLC). Medicinrådet ligestillede lorlatinib med alectinib og brigatinib i den direkte indplacering i [behandlingsvejledningen](#) i oktober 2022.

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

ALK-positiv ikke-småcellet lungekræft (NSCLC)

ALK-positiv NSCLC er karakteriseret ved ALK-translokationer i tumorvævet og udgør omkring 1-2 % af alle lungekræfttilfælde. ALK-positiv NSCLC er karakteriseret ved en høj tendens til at metastasere til centralnervesystemet (CNS), hvilket resulterer i betydelig sygelighed og væsentligt nedsat livskvalitet. Patienter med ALK-positiv uhelbredelig NSCLC er ofte yngre end den typiske lungekræftpatient, og rygning er ikke en primær risikofaktor. Overlevelsen for patientgruppen er forbedret efter introduktion af nye targeterede behandlinger med ALK-hæmmere (alectinib, brigatinib og lorlatinib) [1]. For patienter med uhelbredelig ALK-positiv NSCLC, som modtager flere behandlingslinjer med ALK-hæmmere samt kemoterapi, forventes den mediane overlevelse at være ca. 4-5 år.

Medicinrådet vurderer, at der årligt vil være ca. 35 patienter med ALK-positiv uhelbredelig NSCLC, som er kandidater til behandlingen.

Lorlatinib

Lorlatinib er en ALK-hæmmer og er indiceret som monoterapi til behandling af voksne patienter med ALK-positiv fremskreden NSCLC, der ikke tidligere er behandlet med en ALK-hæmmer [2].

Den anbefalede dosis er 100 mg lorlatinib taget oralt én gang dagligt som en filmovertrukket tablet. Behandlingen kan dosisreduceres, og behandlingen bør fortsætte indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

I 2021 anbefalede Medicinrådet [lorlatinib](#) til patienter med ALK-positiv NSCLC i 2. eller 3.linje.

Nuværende behandling i Danmark

Medicinrådet har ligestillet alectinib, brigatinib og lorlatinib som 1. linjebehandling af patienter med ALK-positiv NSCLC i Medicinrådets behandlingsvejledning. Nuværende 1.valg er brigatinib baseret på de laveste lægemiddelomkostninger ved behandlingen.



Effekt og sikkerhed

Da der ikke findes en direkte sammenligning mellem lorlatinib og henholdsvis alectinib og brigatinib, har ansøger udført en netværksmetaanalyse (NMA), som danner grundlag for vurderingen. Til grund for NMA'en ligger studierne CROWN [3], ALEX [4], og ALTA-1L [5].

CROWN er et igangværende randomiseret, ublindet fase III-studie, der undersøger effekt og sikkerhed af 1. linjebehandling med lorlatinib sammenlignet med crizotinib hos behandlingsnaive patienter med uhelbredelig ALK-positiv NSCLC (n = 296). Median opfølgningstid var 18 mdr. for samlet overlevelse (OS) og 60 mdr. for progressionsfri overlevelse (PFS).

ALEX er et randomiseret, ublindet fase III-studie, der undersøger effekt og sikkerhed af 1. linjebehandling med alectinib sammenlignet med crizotinib hos patienter med uhelbredelig ALK-positiv NSCLC, som ikke tidligere har modtaget behandling mod deres sygdom (n = 303). Median opfølgningstid for henholdsvis PFS (INV) og OS var 38 og 48 måneder for interventionsarmen.

ALTA-1L er et randomiseret, ublindet fase III-studie, der undersøger effekt og sikkerhed af brigatinib sammenlignet med crizotinib hos voksne patienter med uhelbredelig ALK-positiv NSCLC (n = 275). Patienterne måtte gerne have modtaget én systemisk kræftbehandling for avanceret sygdom, dog ikke ALK-hæmmere. Efter sygdomsprogression var det tilladt for crizotinib-behandlede patienter at skifte til brigatinib. Median opfølgningstid for OS og PFS var 40 måneder for brigatinib og 15 måneder for crizotinib.

Studiedesign og -populationer i de tre studier vurderes overordnet at være sammenlignelige og repræsentative for patienter med uhelbredelig ALK-positiv NSCLC, som vil modtage 1. linje behandling med en ALK-hæmmer i dansk klinisk praksis.

Tabel A. Opsummering af resultaterne for NMA'en

	Lorlatinib overfor alectinib HR (95 % CI)	Lorlatinib overfor brigatinib HR (95 % CI)
PFS	0,44 (0,28; 0,71)	0,44 (0,27; 0,71)
Tid til CNS-progression	0,37 (0,16; 0,89)	0,20 (0,07; 0,53)
OS	1,07 (0,55; 2,09)	0,89 (0,45; 1,78)

PFS: progressionsfri overlevelse. OS: Samlet overlevelse

For effektmålet PFS viser resultaterne, at behandling med lorlatinib forlænger den progressionsfrie overlevelse sammenlignet med behandling med alectinib eller brigatinib.

For effektmålet tid til CNS-progression viser resultaterne, at behandling med lorlatinib forlænger tiden til CNS progression sammenlignet med behandling med alectinib og brigatinib.



For effektmålet OS er det ikke muligt at konkludere, hvilken effekt lorlatinib har på OS ud fra NMA'en pga. umodne data fra CROWN, samt at NMA'ens resultater er påvirket af suboptimal efterfølgende behandling for alectinib og brigatinib i forhold til danske patienter. Dette skyldes, at patienterne i studierne ikke får lorlatinib i efterfølgende behandlingslinjer, som er dansk klinisk praksis. Ligeledes er der usikkerhed vedr. NMA'ens resultater grundet manglende proportionale hazards for PFS og OS i studierne.

Det har derfor ikke været muligt at vurdere om lorlatinib i 1. linje efterfulgt af kemoterapi vil forbedre overlevelsen sammenlignet med patienter, som får brigatinib/alectinib i 1. linje og lorlatinib i 2. linje.

Medicinerådet vurderer dog, at det er sandsynligt, at den betydelige forbedring af PFS samt den længere tid til CNS progression vil føre til en forskel i OS på længere sigt og derfor suppleres vurderingen af OS med data fra Study 1001 i den sundhedsøkonomiske analyse. Study 1001 er et fase II studie, som består af seks kohorter med ALK-positive patienter, som har fået forskelligt antal tidligere behandlinger. Study 1001 bidrager dels med data med længere opfølgningstid og dels afspejler kohorterne bedre nuværende standardbehandling i komparatorarmen. Medicinerådet anvender både EXP3B (tidligere behandlet med én ALK-TKI) (n=28) samt EXP3B-5 (tidligere behandlet med én eller flere ALK-TKI) (n=139) til at estimere overlevelsen for komparator.

For effektmålet helbredsrelateret livskvalitet (HRQoL) beror vurderingen på en deskriptiv sammenligning og datagrundlaget er mangelfuldt. Samlet set tyder data på, at der ikke er forskelle mellem lorlatinib og henholdsvis alectinib og brigatinib hvad angår HRQoL.

For effektmålet sikkerhed er Medicinerådet opmærksomme på, at der er alvorlige uønskede hændelser ved alle behandlingerne, men at behandlingerne generelt er veltolererede. For lorlatinib er alvorlige bivirkninger især uønskede hændelser i CNS og hyperlipidæmi. Resultaterne fra NMA'en viser, at flere patienter oplever grad 3-4 uønskede hændelser ved behandling med lorlatinib. Medicinerådet bemærker, at data ikke indikerer, at patienternes HRQoL bliver påvirket af den højere frekvens for uønskede hændelser ved behandling med lorlatinib, samt det ikke medfører hyppigere behandlingsophør.

Omkostningseffektivitet

Medicinerådets sundhedsøkonomiske analyse er en cost-utility-analyse, der estimerer omkostningseffektiviteten af lorlatinib overfor alectinib og brigatinib. Den sundhedsøkonomiske analyse er baseret på en *partitioned survival* model, der tager udgangspunkt i data fra CROWN-studiet, ALEX og ALTA-1L. Analysen suppleres med data fra Study 1001 til at estimere overlevelsen for lorlatinib (EXP1), alectinib og brigatinib (EXP3B-5 og EXP3B).

Medicinerådets analyse udgøres af to scenarier, hvor omkostningseffektiviteten belyses ved forskellige antagelser om effekten på PFS for komparator. På trods af at brigatinib og alectinib er klinisk ligestillede medførte ekstrapolering på studiedata for PFS fra de to studier variation i resultatet, hvorfor Medicinerådet har valgt at udføre scenarieanalyse. Scenarie 1, hvor der anvendes den ekstrapolerede kurve for alectinib på baggrund af data fra ALEX-studiet, og scenarie 2, hvor der anvendes den ekstrapolerede kurve for brigatinib på baggrund af data fra ALTA-1L-studiet. I begge scenarier anvendes prisen på



brigatinib, idet behandlingen lige nu er 1. valget (grundet pris) i Medicinrådets lægemiddelrekommandation.

Resultatet af Medicinrådets scenarier viser, at de inkrementelle omkostninger mellem lorlatinib og brigatinib er ca. [REDACTED] DKK, mens QALY-gevinsten er ca. [REDACTED] (1,2-1,7 leveår). Det svarer til en inkrementel omkostningseffektivitetsratio (ICER) på ca. [REDACTED] DKK pr. QALY. Resultaterne er præsenteret i Tabel B og Tabel C.

De inkrementelle omkostninger er især drevet af lægemiddelomkostningerne til lorlatinib, hvilket primært skyldes en længere behandlingsvarighed med lorlatinib sammenlignet med alectinib/brigatinib. QALY-gevinsten er drevet af den forlængede tid til progression ved ibrugtagning af lorlatinib, hvor der er stor usikkerhed omkring størrelsen på denne.

Der er risiko for, at EXP3B-5-kohorten, der anvendes til at estimere overlevelsen for komparator, inkluderer patienter, som har modtaget to eller flere ALK-behandlinger forårsaget af progression. Dette kan betyde, at overlevelsen for komparator er underestimeret og overlevelsesgevinsten for lorlatinib overestimeret. I en følsomhedsanalyse, hvor overlevelsen baseres på EXP3B-kohorten, falder QALY-gevinsten til [REDACTED] QALY (0,5-0,9 leveår) mens ICER'en stiger til [REDACTED] DKK pr. QALY.

Tabel B. Resultatet af Medicinrådets scenarie 1 overfor brigatinib, diskonterede tal

	Lorlatinib	Brigatinib	Forskel
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale leveår	7,8	6,6	1,2
Totale QALY	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Forskel i omkostninger pr. vundet leveår	Beregnet med AIP: [REDACTED] Beregnet med SAIP: [REDACTED]		
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	Beregnet med AIP: 527.865 Beregnet med SAIP: [REDACTED]		

Tabel C. Resultatet af Medicinrådets scenarie 2 overfor brigatinib, diskonterede tal

	Lorlatinib	Brigatinib	Forskel
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale leveår	7,8	6,1	1,7
Totale QALY	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



	Lorlatinib	Brigatinib	Forskel
Forskel i omkostninger pr. vundet leveår		Beregnet med AIP: [REDACTED]	
		Beregnet med SAIP: [REDACTED]	
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)		Beregnet med AIP: 475.495	
		Beregnet med SAIP: [REDACTED]	

Resultaterne er behæftet med væsentlig usikkerhed, som særligt vedrører det kliniske datagrundlag for PFS og OS under behandling med lorlatinib. Det har ikke været muligt at belyse eller retningsbestemme usikkerheden grundet umodent PFS- og OS-data i CROWN-studiet, jf. afsnit 2.3.4. Ligeledes er der betydelig usikkerhed vedr. estimering af OS for alectinib og brigatinib, da patienterne i ALTA-1L og ALEX har fået suboptimal efterfølgende behandling ift. dansk klinisk praksis, jf. afsnit 2.3.2 og 2.3.4. Dette er forsøgt belyst ved at estimere overlevelsen for komparator ved både EXP3B-5 og EXP3B.

Derudover foretages en række ændringer til ansøgers analyse samt følsomhedsanalyser for at undersøge påvirkningen på resultatet, jf. afsnit 3.6.2.

Budgetkonsekvenser

Ca. 35 patienter pr. år forventes at være kandidater til behandling med lorlatinib til den pågældende indikation. Hvis lorlatinib anbefales, forventes lorlatinib at få en markedsandel på 95 % af patienterne om året, mens de resterende patienter vil blive behandlet med brigatinib. Medicinrådet estimerer, at anvendelse af lorlatinib vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5.



Indholdsfortegnelse

1.	Baggrund	14
1.1	Om vurderingen	14
1.2	ALK-positiv ikke-småcellet lungekræft (NSCLC)	14
1.3	Lorlatinib	15
1.4	Nuværende behandling	16
2.	Effekt og sikkerhed	16
2.1	Litteratursøgning.....	16
2.1	Kliniske studier.....	17
2.1.1	CROWN	19
2.1.2	ALEX	19
2.1.3	ALTA-1L	20
2.1.4	Study 1001	21
2.2	Population, intervention, komparator og effektmål.....	22
2.2.1	Population.....	23
2.2.2	Intervention	25
2.2.3	Komparator	25
2.2.4	Effektmål	26
2.3	Sammenligning af effekt	26
2.3.1	Analysemetode for sammenligning af effekt.....	26
2.3.2	Progressionsfri overlevelse (PFS)	27
2.3.2.1	Indirekte sammenligning	29
2.3.2.2	Ekstrapolering af progressionsfri overlevelse (PFS) til brug i den sundhedsøkonomiske analyse	30
2.3.3	Tid til CNS progression	36
2.3.4	Samlet overlevelse (OS)	37
2.3.4.1	Overlevelse i Study 1001	39
2.3.5	Helbredsrelateret livskvalitet (HRQoL)	45
2.4	Sammenligning af sikkerhed	47
2.5	Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed	49
3.	Sundhedsøkonomisk analyse.....	50
3.1	Analyseperspektiv	51
3.2	Model	51
3.3	Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet.....	55
3.4	Omkostninger	60
3.4.1	Lægemedelomkostninger	60
3.4.2	Administrationsomkostninger	61
3.4.3	Monitoreringsomkostninger	61
3.4.4	Omkostninger til CNS-progression.....	62
3.4.5	Omkostninger til uønskede hændelser	63



3.4.6	Efterfølgende behandlinger	65
3.4.7	Patientomkostninger	67
3.5	Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets scenarier	67
3.6	Resultater	68
3.6.1	Resultat af Medicinrådets scenarier	68
3.6.2	Medicinrådets følsomhedsanalyser	70
4.	Budgetkonsekvenser	72
4.1	Estimat af patientantal og markedsandel	72
4.2	Resultat af budgetkonsekvensanalysen	72
5.	Referencer	74
6.	Sammensætning af fagudvalg	77
7.	Versionslog	78
8.	Bilag	79
8.1	Vurdering af antagelse om proportionale hazards	79
8.2	Medicinrådets fremskrivning af PFS for alectinib og brigatinib	84
8.3	ToT for alectinib og brigatinib	86
8.4	Besvarelsesrater for EQ-5D-5L fra CROWN	87
8.1	Omkostninger til CNS-progression	88
8.1	Probabilistisk følsomhedsanalyse	91



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 overførbarhed 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 76.



Begreber og forkortelser

AIP:	Apotekernes indkøbspris
ALK:	Anaplastisk lymfomkinase
BICR:	<i>Blinded Independent Central Review</i>
BIRC:	<i>Blinded Independent Review Committee</i>
CHMP:	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
CNS:	Centralnervesystemet
CTCAE:	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
DOR:	Varighed af respons (<i>duration of response</i>)
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EORTC QLQ-C30:	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30</i>
EORTC QLQ-LC13:	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13</i>
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
EQ-5D-5L:	EuroQol-5 Dimensioner-5 Niveauer
HR:	<i>Hazard ratio</i>
IC-DOR:	Varighed af intrakranielt respons
ICER:	<i>Incremental Cost Effectiveness Ratio</i>
IC-OR:	Objektiv intrakranielt respons (<i>Intracranial Objective Response</i>)
INV:	<i>Investigator assessed</i>
IRC:	Uafhængig review-komité (<i>Independent Review Committee</i>)
ITT:	<i>Intention to treat</i>
IPD:	<i>Individual Patient Data</i>
NICE:	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>



NMA:	<i>Network Meta-Analysis</i>
NSCLC:	Ikke-småcellet lungekræft (<i>non-small-cell lung cancer</i>)
OR:	<i>Odds ratio</i>
ORR:	Objektiv responsrate (objective response rate)
OS:	Samlet overlevelse (<i>Overall survival</i>)
PFS:	Progressionsfri overlevelse (<i>progression-free survival</i>)
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)
PP:	<i>Per Protocol</i>
PSA:	Probabilistisk følsomhedsanalyse
QALY:	Kvalitetsjusteret leveår (<i>Quality-Adjusted Life Year</i>)
RCT:	Randomiseret kontrolleret studie (<i>Randomised Controlled Trial</i>)
RDI:	Relativ dosisintensitet
RECIST:	<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>
ROS1:	C-ros-onkogen 1
RR:	Relativ risiko
SAIP:	Sygehusapotekernes indkøbspris
SCLC:	Småcellet lungekræft (<i>small-cell lung cancer</i>)
SMD:	<i>Standardized Mean Difference</i>
SoC:	Standardbehandlingen
TKI:	Tyrosinkinasehæmmer (<i>Tyrosine Kinase Inhibitor</i>)
TNM:	Tumor, Node, Metastasis
ToT:	<i>Time on Treatment</i>
TTR:	Tid til tumor respons



1. Baggrund

1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har vurderet lorlatinib til 1. linje behandling af patienter med uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft (NSCLC) med ALK-translokation (forkortes herefter ALK-positiv NSCLC).

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Pfizer. Vurderingen er en revurdering af den direkte indplacering af lorlatinib i Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til 1. linjebehandling af uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft i oktober 2022. Her blev lorlatinib ligestillet med alectinib og brigatinib, da der ikke kunne påvises en forskel i overlevelse mellem lægemidlerne. Revurderingen bygger på nye data vedr. effekt (PFS og tid til CNS progression) og sikkerhed. Der har ikke tidligere været lavet en vurdering af lægemidlets omkostningseffektivitet som 1. linjebehandling.

Pfizer fik markedsføringstilladelse til indikationen i Europa den 16. december 2021.

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

1.2 ALK-positiv ikke-småcellet lungekræft (NSCLC)

Ca. 5.000 patienter diagnosticeres årligt med lungekræft i Danmark [6,7], hvilket gør lungekræft til en af de hyppigst forekommende kræftsygdomme i landet. Medianalderen for patienter med lungekræft er 73 år, og lidt mere end halvdelen af patienterne er kvinder (53 % i 2023) [7].

Lungekræft opdeles overordnet i to typer: småcellet lungekræft (SCLC) og ikke-småcellet lungekræft (NSCLC). NSCLC er den mest almindelige type og udgør ca. 82 % af alle lungekræfttilfælde [7]. Inden for NSCLC skelnes der mellem planocellulære (ca. 25 %) og ikke-planocellulære tumorer (ca. 75 %) [8]. Langt de fleste ikke-planocellulære tumorer er adenokarcinomer.

Lungekræft er inddelt i stadier (stadie I-IV) afhængigt af udbredelsesgrad, jf. 8. udgave af *Tumor, Node, Metastasis* (TNM)-klassifikation for lungekræft fra *International Association for the Study of Lung Cancer* (IASLC). Over halvdelen af danske lungekræftpatienter diagnosticeres i et fremskredent og ofte inoperabelt stadium (stadie IIIB-IVB) [7]. Blandt danske patienter, der i 2022 fik diagnosen lungekræft i disse stadier, varierede 1-årsoverlevelseshraten fra 61,9 % for stadium IIIB til 26,4 % for stadium IVB [7]. Tilsvarende viste data for patienter diagnosticeret i 2018, at 5-års overlevelsen spændte fra 14,4 % for stadium IIIB til 5,6 % for stadium IVB [7].



En væsentlig årsag til den sene diagnosticering af lungekræft er de uspecifikke symptomer, som blandt andet omfatter hoste, åndenød og smerter i brystkassen. Ved metastatisk sygdom kan patienterne opleve symptomerne, som stammer fra spredning til andre organer, som f.eks. knogler, hjerne eller andre strukturer i brystkassen. Dette kan medføre symptomer som kvalme, opkast, smerter, forvirring og kognitive problemer.

ALK-positiv NSCLC er karakteriseret ved ALK-translokationer i tumorvævet, der aktiverer en række signaleringskaskader, som bidrager til tumorudvikling. ALK-positiv NSCLC har en høj tendens til at metastasere til centralnervesystemet (CNS), og patienter med hjerne metastaser oplever generelt en højere sygdomsbyrde, yderligere nedsat livskvalitet og en kortere medianoverlevelse [1]. Patienter med ALK-positiv NSCLC er ofte yngre end den gennemsnitlige lungekræftpatient.

Derudover har mange enten ingen eller kun en let rygehistorik [9]. Overlevelsen for patientgruppen er forbedret efter introduktion af nye targeterede behandlinger med ALK-hæmmere (alectinib, brigatinib og lorlatinib). Patienter med uhelbredelig ALK-positiv NSCLC, som modtager flere behandlingslinjer med ALK-hæmmere samt kemoterapi, forventes den mediane overlevelse at være ca. 4-5 år.

Medicinrådet vurderer, at der årligt vil være ca. 35 patienter med ALK-positiv NSCLC, som er kandidater til 1. linje behandling med lorlatinib.

1.3 Lorlatinib

Lorlatinib er en selektiv, adenosintrifosfat (ATP)-konkurrerende hæmmer af ALK- og c-ros-onkogen 1 (ROS1) tyrosinkinase.

Lorlatinib blev godkendt af EMA's Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) d. 16. december 2021 til følgende indikation:

Lorviqua, som monoterapi, er indiceret til behandling af voksne patienter med ALK-positiv, fremskreden NSCLC, der ikke tidligere er behandlet med en ALK-hæmmer [2].

Lorlatinib, som monoterapi, er ydermere indiceret til behandling af voksne patienter med ALK-positiv NSCLC, som er progredieret efter alectinib, brigatinib eller ceritinib som første ALK-TKI-behandling, eller hvis sygdom er progredieret efter crizotinib og mindst én anden ALK-TKI. Medicinrådet anbefalede i 2021 [lorlatinib](#) til denne indikation.

Lorlatinib er en såkaldt tredjegerations-ALK-TKI (tyrosinkinaser hæmmer), der virker ved at blokere aktiviteten af ALK og reducerer derved kræftcellernes vækst og spredning. ALK-positive tumorer er kendte for at udvikle resistens over for alectinib, brigatinib, ceritinib og crizotinib. Derimod har lorlatinib vist markant antitumoraktivitet i mus med ALK-mutationer. [2].

Den anbefalede dosis er 100 mg lorlatinib taget oralt én gang dagligt som en filmovertrukket tablet. Behandling med lorlatinib bør fortsætte indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet [2].



1.4 Nuværende behandling

Behandlinger for lungekræft omfatter kirurgi, strålebehandling, kemoterapi og andre former for medicinske behandlinger, såsom immunterapi og targeteret behandling baseret på identificerede biomarkører. Behandlingsvalget afhænger af den histologiske subtype af lungekræft, sygdommens omfang og patientens funktionsniveau på tidspunktet for behandlingsstart.

Ved uhelbredelig NSCLC er behandlingsmålet symptomlindring og livsforlængelse. Hvis tumoren har mutationer, som en behandling kan målrettes mod, er en såkaldt targeteret behandling første valg. Ellers vælges behandlingen ud fra tumortypen (planocellulær eller ikke-planocellulær) og niveauet af PD-L1-ekspression. For metastatisk ALK-positiv NSCLC er standardbehandlingen (SoC) i 1. linje en ALK-TKI. Medicinrådet har ligestillet alectinib, brigatinib og lorlatinib som 1. linjebehandling af patienter med ALK-positiv uhelbredelig NSCLC indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet i Medicinrådets behandlingsvejledning vedr. uhelbredelig NSCLC. I nuværende lægemiddelrekommandation (version 3.2) er brigatinib 1. valg [10].

Ifølge Dansk Lunge Cancer Gruppe behandlingsretningslinje for palliativ behandling af onkogen-drevet NSCLC vil patienter, efter progression på en 1. linje ALK-TKI, blive evalueret for yderligere behandling. Patienter med ALK-translokation, performance status 0-2 og systemisk progression kan efter re-biopsi tilbydes 2. eller 3. linjebehandling med lorlatinib eller kemoterapi [11]. Lorlatinib er anbefalet af Medicinrådet til brug i 2. og 3. linje i henhold til indikationen, og brigatinib er anbefalet af Medicinrådet til 2. linjebehandling efter crizotinib.

2. Effekt og sikkerhed

2.1 Litteratursøgning

I tillægget til [Medicinrådets behandlingsvejledning](#) vedr. lægemidler til førstelinjebehandling af uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft - Direkte indplacering af lorlatinib til patienter med ALK-translokation har virksamheden taget udgangspunkt i litteraturen vedr. lorlatinib og alectinib. I denne revurdering har virksamheden valgt at udvide vurderingen til også at omfatte komparatoren brigatinib.

Virksamheden har opdateret deres litteratursøgning i oktober 2024. Medicinrådet finder evidensgrundlaget, som ansøger har indsendt, relevant, herunder er Medicinrådet enig i eksklusion af ALESIA-studiet. Study 1001 er yderligere beskrevet, da studiet er centralt i vurderingen af OS.

I Tabel 1 fremgår studiekarakteristika for de studier, der ligger til grund for den komparative analyse (CROWN, ALEX & ALTA-1L) samt Study 1001, som bruges i vurderingen af OS.



2.1 Kliniske studier

Medicinerådet har baseret vurderingen af effekt og sikkerhed for intervention og komparator på følgende studier:

Tabel 1. Studiekarakteristika CROWN, ALEX & ALTA

Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Effektmål	Anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
CROWN, NCT03052608	ALK-positiv avanceret NSCLC	Lorlatinib	Crizotinib	PFS BICR (RECIST v1.1): Median opfølgningstid 37 mdr. [12] PFS INV (RECIST v1.1): Median opfølgningstid 60 mdr. [13] OS: Interim analysis: Median opfølgningstid 18 mdr. [3] Tid til CNS progression (BICR) (RECIST v1.1): Median opfølgningstid 37 mdr. [13] Tid til CNS progression (INV) (RECIST v1.1): Median opfølgningstid 60 mdr. [13] Bivirkninger: Median opfølgningstid 60 mdr. [13] HRQoL målt ved EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC-13 and EQ-5D-5L og EQ-VAS. Median opfølgningstid 18 mdr. [3]	PFS INV og OS anvendes til at estimere hhv. progressionsfri overlevelse og samlet overlevelse for lorlatinib. PFS INV for crizotinib anvendes til at estimere en referencekurve, som bruges til at estimere effekten af brigatinib/alectinib.
ALEX, NCT02075840	ALK-positiv avan- ceret NSCLC	Alectinib	Crizotinib	PFS INV (RECIST v1.1): Median opfølgningstid 38 mdr. [14] PFS IRC (RECIST v1.1): Median opfølgningstid 19 mdr. [15,16] OS: Final analysis. Median opfølgningstid 48 mdr. [4] Tid til CNS-progression IRC (RECIST v1.1 og RANO): Median opfølgningstid 19 mdr. [15,16]	Anvendes ikke direkte.



Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Effektmål	Anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
				Bivirkninger: Median opfølgningstid 48 mdr. [4] HRQoL målt ved EORTC QLQ-C30. Median opfølgningstid 38 mdr. [17]	
ALTA-1L, NCT02737501	ALK-positiv avanceret NSCLC	Brigatinib	Crizotinib	PFS INV (RECIST v1.1): Median opfølgningstid 40 mdr. [5] PFS BIRC (RECIST v1.1): Median opfølgningstid 40 mdr. [5] OS: Final analysis. Median opfølgningstid 40 mdr. [5,18] Tid til CNS progression (BIRC): Median opfølgningstid 11 mdr. [19] Bivirkninger: median opfølgningstid 40 mdr. [5] HRQoL målt ved EORTC QLQ-C30 og QLQ-LC13. [5]	Anvendes ikke direkte.
Study 1001	ALK-positiv avanceret NSCLC opdelt i 5 kohorter med forskellige tidligere behandlinger.	Lorlatinib	Ingen (Fase II)	OS: median opfølgningstid 73 mdr. [20]	OS for EXP1-kohorten anvendes sammen med OS fra CROWN til at estimere den samlede overlevelse for lorlatinib. OS for EXP3B-5-kohorterne samt EXP3B anvendes til at estimere den samlede overlevelse for patienter, der progredierede på alectinib/brigatinib.



2.1.1 CROWN

CROWN er et igangværende randomiseret, ublindet fase III-studie, der undersøger effekt og sikkerhed af 1. linjebehandling med lorlatinib sammenlignet med crizotinib hos patienter med ubehandlet ALK-positiv NSCLC. Patienterne blev randomiseret 1:1 til lorlatinib, 100 mg 1 gang dagligt (n = 149), eller crizotinib, 250 mg 2 gange dagligt (n = 147). Behandlingen i begge behandlingsarme fortsatte indtil sygdomsprogression, død, tilbagetrækning af samtykke eller uacceptabel toksicitet. Deltagere, der udvikler radiologisk sygdomsprogression, kan dog fortsætte med den tildelte behandling, hvis investigatoren vurderer, at studiebehandlingen fortsat giver en klinisk fordel. Randomiseringen var stratificeret efter tilstedeværelsen af hjernemetastaser (ja vs. nej) og etnicitet (asiatisk vs. ikke-asiatisk). Overkrydsning mellem armene var ikke tilladt.

Studiets primære endepunkt var PFS baseret på *Blinded Independent Central Review* (BICR) vurdering (RECIST v.1.1). Sekundære endepunkter inkluderede investigator-vurderet (INV) PFS, overlevelse (*overall survival* (OS)), BICR- og INV-vurderet objektiv responsrate (ORR), BICR- og INV-vurderet varighed af respons (DOR), BICR- og INV-vurderet objektiv intrakranielt respons (IC-OR), BICR- og INV-vurderet tid til CNS progression, BICR- og INV-vurderet IC-DOR, BICR- og INV-vurderet tid til tumor respons (TTR), sikkerhed, behandlingsophør (pga. uønskede hændelser) og livskvalitet (målt med EORTC-QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13 og EQ-5D-5L). Median opfølgningstid for hhv. PFS (BICR), ORR og DOR (BICR), tid til CNS progression, IC-OR og IC-DOR (BICR) var 37 måneder for lorlatinib og 29 måneder for crizotinib (datacut: september 2021). Median opfølgningstid for hhv. PFS (INV), ORR og DOR (INV), tid til CNS progression, IC-OR og IC-DOR (INV) og sikkerhed var 60 måneder for lorlatinib og 55 måneder for crizotinib (datacut: oktober 2023). Median opfølgningstid for OS var 18 måneder for lorlatinib og 15 måneder for crizotinib (datacut: marts 2020).

Effektanalyser blev opgjort for *intention-to-treat* (ITT)-populationen, og sikkerhedsanalyser blev opgjort for alle patienter, der modtog mindst én studiedosis. Blandt de patienter i lorlatinib-armen, der oplevede sygdomsprogression, modtog 82 % en efterfølgende behandling. Heraf blev [REDACTED] behandlet med en ALK TKI-terapi,

[REDACTED]

[REDACTED] Blandt de patienter i crizotinib-armen, der oplevede sygdomsprogression, modtog [REDACTED]. Heraf blev [REDACTED] behandlet med en ALK TKI-terapi,

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

2.1.2 ALEX

ALEX er et randomiseret, ublindet fase III-studie, der undersøgte effekt og sikkerhed af 1. linjebehandling med alectinib sammenlignet med crizotinib hos patienter med uhelbredelig ALK-positiv NSCLC, som ikke tidligere havde modtaget behandling mod deres sygdom. Patienterne blev randomiseret 1:1 til alectinib, 600 mg 2 gange dagligt (n = 152), eller crizotinib, 250 mg 2 gange dagligt (n = 151). Behandlingen i begge behandlingsarme



fortsatte indtil sygdomsprogression, død, tilbagetrækning af samtykke eller uacceptabel toksicitet. Randomiseringen var stratificeret efter performance status (PS 0/1 vs. 2), etnicitet (asiatisk vs. ikke-asiatisk) og tilstedeværelsen af CNS-metastaser (ja vs. nej). Overkrydsning mellem armene var ikke tilladt.

Studiets primære endepunkt var investigator-vurderet PFS (RECIST v1.1). Sekundære endepunkter inkluderede PFS vurderet af en uafhængig review-komité (*Independent Review Committee* (IRC)), IRC-vurderet tid til CNS-progression, INV-vurderet ORR og DOR, OS, IRC-vurderet CNS-ORR og CNS-DOR, sikkerhed og helbredsrelateret livskvalitet (HRQoL) (målt ved EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC-13). Med hensyn til sygdomsprogression lavede IRC to vurderinger af sygdomsprogression: én for general sygdomsprogression (*all disease*) og én for CNS-endepunkter – begge ved brug af RECIST 1.1. IRC vurderede alene sygdomsprogression i forbindelse med den primære analyse og ikke ved senere tidspunkter. Effektanalyser blev opgjort for *intention-to-treat* (ITT)-populationen, og sikkerhedsanalyser blev opgjort for alle patienter, der modtog mindst én studiedosis. Median opfølgningstid for PFS (INV) var 38 måneder for alectinib og 23 måneder for crizotinib (datacut: november 2019). Median opfølgningstid for hhv. PFS (IRC) og tid til CNS-progression (IRC) var 19 måneder for alectinib og 18 måneder for crizotinib (datacut: februar 2017). Median opfølgningstid for hhv. ORR og DOR (INV) samt CNS-ORR og CNS-DOR (IRC) var 28 måneder for alectinib og 23 måneder for crizotinib (datacut: december 2017). Median opfølgningstid for OS var 48 måneder for alectinib og 23 måneder for crizotinib (datacut: november 2019). Median opfølgningstid for sikkerhed var 48 måneder (datacut: november 2019).

Blandt de patienter i alectinib-armen, der oplevede sygdomsprogression, blev 35 % efterfølgende behandlet med ALK TKI'er, primært lorlatinib (13 % af de progredierede) og crizotinib (13 % af de progredierede). 16 % af patienterne i alectinib-armen modtog mere end én efterfølgende behandlingslinje. Blandt de patienter i crizotinib-armen, der oplevede sygdomsprogression, blev 37 % efterfølgende behandlet med ALK TKI'er, primært alectinib (21 % af de progredierede) og ceritinib (21 % af de progredierede). 11 % af patienterne i crizotinib-armen modtog mere end én efterfølgende behandlingslinje.

2.1.3 ALTA-1L

ALTA-1L er et randomiseret, ublindat fase III-studie, der undersøgte effekt og sikkerhed af brigatinib sammenlignet med crizotinib hos voksne patienter med avanceret ALK-positiv NSCLC, som ikke tidligere havde modtaget en ALK-måltrettet behandling. Patienterne måtte dog gerne have modtaget én systemisk kræftbehandling for avanceret sygdom (dog ikke ALK-hæmmere).

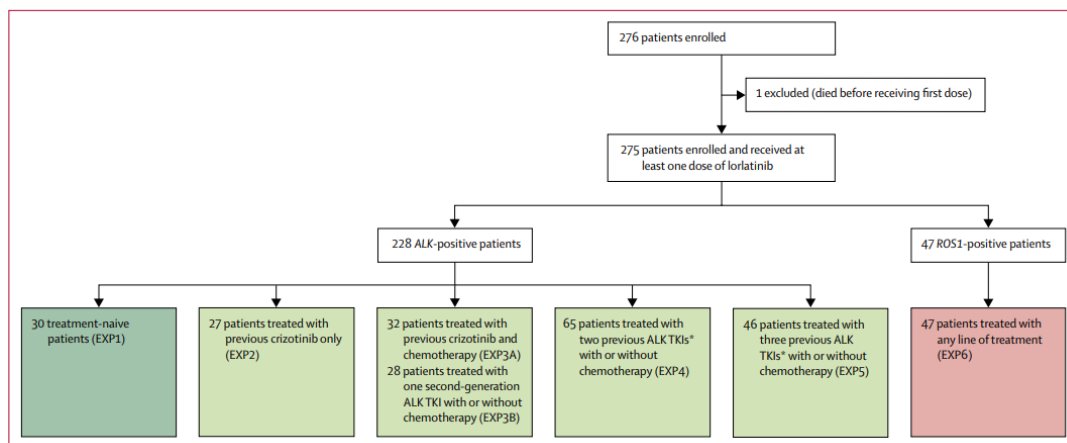
Behandlingen i begge behandlingsarme fortsatte indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. Patienterne blev randomiseret 1:1 til brigatinib, 180 mg én gang dagligt med en 7-dages indledende dosis på 90 mg én gang dagligt (n = 137), eller crizotinib, 250 mg oralt to gange dagligt (n = 138). Randomiseringen blev stratificeret efter hjernemetastaser (til stede vs. fraværende) og tidligere brug af kemoterapi for lokalt avanceret eller metastatisk sygdom (ja vs. nej). Efter sygdomsprogression var det tilladt for crizotinib-behandlede patienter at skifte til brigatinib.



Studiets primære endepunkt var PFS baseret på *Blinded Independent Review Committee* (BIRC) vurdering (RECIST v.1.1). Sekundære endepunkter inkluderede INV-vurderet PFS, OS, BIRC -vurderet ORR, DOR, IC-OR og IC-PFS, sikkerhed og patientrapporterede udfald (målt med EORTC QLQ-C30 (v3.0) og QLQ-LC13 (v3.0)). Median opfølgningstid for PFS (BIRC), OS, PFS (INV), ORR og DOR (BIRC), IC-ORR (BIRC), IC-PFS (BIRC) og patientrapporterede udfald var 40 måneder for brigatinib (datacut: januar 2021). Median opfølgningstid for OS, PFS (INV), IC-ORR (BIRC) og IC-PFS (BIRC) var 15 måneder for crizotinib (datacut: januar 2021). Median opfølgningstid for sikkerhed var 4 år for brigatinib (datacut: januar 2021). Blandt de patienter på brigatinib-armen, der ophørte denne behandling, blev 59 % efterfølgende behandlet med systemisk kræftbehandling, hvoraf 54 % ydermere blev behandlet med ALK-TKI'er, oftest lorlatinib (30 % af de progredierede) og alectinib (22 % af de progredierede). Blandt de patienter på crizotinib-armen, der ophørte denne behandling, modtog 85 % efterfølgende kræftbehandling, hvoraf 82 % ydermere blev behandlet med ALK-TKI'er, oftest brigatinib (79 % af de progredierede) og alectinib (28 % af de progredierede).

2.1.4 Study 1001

I fase I/II-studiet Study 1001 undersøges sikkerhed, farmakokinetik, farmakodynamik, patientrapporterede resultater og effekt af lorlatinib hos patienter med ALK-positiv avanceret NSCLC samt ROS1-positiv avanceret NSCLC. I den enkeltarmede fase II-del af studiet blev lorlatinib undersøgt hos både behandlingsnaive og tidligere behandlede voksne patienter (≥ 18 år) med histologisk eller cytologisk bekræftet ALK- eller ROS1-positiv avanceret NSCLC, med eller uden asymptomatiske metastaser i CNS, og med PS 0-2 [20]. Der var seks kohorter, heraf 5 med ALK-positiv patienter, som havde fået forskellige tidligere behandlinger (Figur 1) [20].



Figur 1. Study 1001 – beskrivelse af studiets kohorter [20]

I alt blev 275 patienter inkluderet i fase II-studiet og modtog mindst én dosis lorlatinib. Af disse var 228 ALK-positiv, heraf 30 patienter i EXP1, 27 i EXP2, 32 i EXP3A, 28 i EXP3B, 65 i EXP4 og 46 i EXP5 [20] (data cut: juli 2023).

Lorlatinib blev administreret oralt i tabletform med en startdosis på 100 mg én gang dagligt, kontinuerligt i 21-dages cyklusser [20]. Behandlingen fortsatte, indtil progression



(PFS INV), uacceptabel toksicitet, tilbagetrækning af samtykke eller død [20]. Patienter havde mulighed for at fortsætte behandlingen med lorlatinib efter objektiv progression, så længe der var evidens for klinisk fordel efter investigatorens vurdering [20]. Det primære endepunkt i studiet var objektiv responsrate (ORR) og intrakranielt tumorrespons, bestemt af en uafhængig komité [20]. Andre relevante endepunkter var OS, PFS og sikkerhed [20].

2.2 Population, intervention, komparator og effektmål

Tabel 2. 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 uheldelig ALK-positiv NSCLC, som ikke tidligere har modtaget behandling med en ALK-hæmmer.	Studiepopulationerne er sammenlignelige og repræsentative for danske patienter, som er kandidater til behandlingen.	Patienter med uheldelig ALK-positiv NSCLC, som ikke tidligere har modtaget behandling med en ALK-hæmmer.
Intervention	Lorlatinib, oral, 100 mg én gang dagligt. Gives til progression eller uacceptable bivirkninger.	Interventionen er i overensstemmelse med dansk klinisk praksis.	Lorlatinib oral, 100 mg én gang dagligt.
Komparator	Alectinib, oral, 600 mg × 2 dagligt. Brigatinib, oral, 90 mg én gang dagligt i 7 dage og derefter 180 mg én gang dagligt. Gives til progression eller uacceptable bivirkninger.	Komparatorerne er i overensstemmelse med dansk klinisk praksis.	Alectinib, oral, 600 mg × 2 dagligt. Brigatinib, oral, 90 mg én gang dagligt i 7 dage og derefter 180 mg én gang dagligt.
Effektmål	OS, PFS (BICR + BIRC + IRC + INV), tid til CNS progression, sikkerhed og HRQoL	Effektmålene er relevante.	PFS-data fra CROWN, ALTA-1L og ALEX-studierne. OS-data fra Study 1001 for alectinib og brigatinib, samt poollet data fra CROWN og Study 1001 for lorlatinib. EQ-5D-5L data fra CROWN vægtet med danske præferencevægte.



Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
		Uønskede hændelser $\geq$ grad 3 anvendes fra CROWN, ALTA-1L og ALEX.

2.2.1 Population

Karakteristika ved studiedesigns og studiepopulationer er præsenteret i henholdsvis Tabel 1 og Tabel 3 og Tabel 4.

Tabel 3. Baseline karakteristika ved studiepopulationer i CROWN, ALEX og ALTA-1L

	CROWN		ALEX		ALTA-1L	
	Lorlatinib (n=149)	Crizotinib (n=147)	Alectinib (n=152)	Crizotinib (n=151)	Brigatinib (n=137)	Crizotinib (n=138)
Gennemsnitsalder +/- SD/interval, år	59,1 $\pm$ 13,1	55,6 $\pm$ 13,5	56,3 $\pm$ 12,0	53,8 $\pm$ 13,5	58 (27-86)	60 (29-89)
Køn - mænd, n (%)	65 (44)	56 (38)	68 (45)	64 (42)	68 (50)	57 (41)
ECOG PS, n (%)						
0/1	146 (98)	138 (94)	142 (93)	141 (93)	131(96)	132 (96)
2	3 (2)	9 (6)	10 (7)	10 (7)	6 (4)	6 (4)
Rygning, n (%)						
Ikke-ryger	81 (54)	94 (64)	92 (61)	98 (65)	84 (61)	75 (54)
Tidligere ryger	55 (37)	43 (29)	48 (32)	48 (32)	49 (36)	56 (41)
Ryger	13 (9)	9(6)	12 (8)	5 (3)	4 (3)	7 (5)
Sygdomsstadie, n (%)						
IIIA	1 (1)	0				
IIIB	12 (8)	8 (5)	4 (3)	6 (4)	8 (6)	12 (9)
IV	135 (91)	139 (95)	148 (97)	145 (96)	129 (94)	126 (91)
Andet	1 (1)	0				
Histologisk type, n (%)						
Adenokarcinom	140 (94)	140 (95)	137 (90)	142 (94)	126 (92)	137 (99)
Andet	9 (6)	7 (5)	15 (10)	9 (6)	11 (8)	1 (1)



	CROWN		ALEX		ALTA-1L	
Hjernemetastaser ved baseline, n (%)	38 (26)	40 (27)	64 (42)	58 (38)	40 (29)	41 (30)
Tidligere hjernera-dioterapi, n (%)	9 (6)	10 (7)	NA	NA	18 (13)	19 (14)
Tidligere kemoterapi i la/mNSCLC, n (%)	NA	NA	NA	NA	36 (26)	37(27)

Tabel 4. Baseline karakteristika ved studiepopulationer i Study 1001

	EXP1 (behandlings naive) (n=30)	EXP2-3A (crizotinib +/- kemo) (n= 59)	EXP3B (1 ALK-TKI +/- kemo) (n=28)	EXP4-5 (2-3 ALK-TKI +/- kemo) (n=111)	EXP1-6 (n=275)
Gennemsnitsalder +/- SD/interval, år	57,4 ± 12,1 (27-75)	54,9 ± 12,5 (30-85)	55,0 ± 11,6 (33-77)	51,9 ± 11,5 (29-83)	53,6 ±12,1 (19-85)
Køn - mænd, n (%)	17 (57)	20 (34)	12 (43)	49 (44)	118 (43)
ECOG PS, n (%)					
0/1	29 (97)	58 (98)	28 (100)	105 (95)	265 (96)
2	1 (3)	1 (2)	0	6 (5)	10 (4)
Hjernemetastaser ved baseline, n (%)*	8 (27)	37 (63)	13 (46)	83 (75)	166 (60)
Tidligere hjern-eradioterapi, n (%)	2 (7)	19 (32)	8 (29)	59 (53)	103 (37)
Tidligere kemoterapi i NSCLC, n (%)	1 (3)	35 (59)	13 (47)	85 (77)	232 (84)

*Inkluderer adenosquamøst karcinom, storcellet karcinom, pladecellekarcinom og andre.

Medicinrådets vurdering af population

ALTA-1L adskiller sig fra CROWN og ALEX ved, at overkrydsning er tilladt, og at det er tilladt at have modtaget tidligere behandling (dog ikke ALK-hæmmere) for metastatisk sygdom. Det bemærkes, at der er flere patienter i ALEX-studiet, der havde hjernemetastaser ved baseline. Dette kan potentielt medføre en overestimering af alectinib-armen, da



studiernes komparator, crizotinib, ikke er effektiv mod hjernemetastaser i modsætning til alectinib.

Samlet set vurderer Medicinrådet, at CROWN, ALEX og ALTA-1L overordnet er sammenlignelige i forhold til studiedesign og -populationer. Ligeledes vurderer Medicinrådet, at patientpopulationerne i studierne er repræsentative for patienter med ALK-positiv avanceret NSCLC, som vil modtage behandling med en ALK-hæmmer i dansk klinisk praksis.

Derudover vurderer Medicinrådet, at patienter i EXP1-kohorten i Study 1001 kan sammenlignes med interventionsarmen i CROWN, ligesom EXP3B-kohorten, som indeholder patienter, som har modtaget én behandling med ALK-hæmmere, vurderes at være repræsentativ for patienter i dansk klinisk praksis, hvor lorlatinib gives i 2. linje. EXP3B er dog begrænset til 28 patienter og det kan ikke udelukkes, at kohorten også indeholder patienter som har skiftet behandling og ikke er progredieret. Dette kan medføre en risiko for en overestimering af komparator. EXP3B-5-kohorten indeholder en samling af patienter, som har modtaget 1-3 tidligere behandlinger med ALK-TKI. Denne kohorte bygger på patienter, hvor nogle patienter nok vil repræsentere danske patienter i 2.linje, mens andre patienter vil have modtaget 2 eller flere ALK-behandlinger forårsaget af progression. Dette kan medføre en risiko for en underestimering af komparator. Da Study 1001 er et fase II studie kan der være en risiko for, at patienterne har bedre prognostisk profil sammenlignet med patienterne i CROWN og i særdeleshed sammenlignet med danske patienter.

2.2.2 Intervention

Den anbefalede dosis er 100 mg lorlatinib, som gives oralt én gang dagligt. Behandlingen kan dosisreduceres ved behov.

Behandlingen gives indtil progression eller uacceptable bivirkninger.

Medicinrådets vurdering af intervention

Interventionen undersøgt i CROWN afspejler forventet dansk klinisk praksis, hvor man har erfaring med behandling med lorlatinib (100 mg) til 2. linje behandling af samme patientgruppe.

2.2.3 Komparator

Komparatorerne i vurderingen er alectinib og brigatinib.

Alectinib gives oralt i en dosis på 600 mg 2 gange dagligt. Brigatinib gives oralt i en dosis på 90 mg én gang dagligt i 7 dage og derefter 180 mg én gang dagligt.

Begge behandlinger gives til progression eller uacceptable bivirkninger.

Medicinrådets vurdering af komparator

alectinib og brigatinib er ligestillede som 1. linjebehandling til patienter med ALK-positiv NSCLC. Medicinrådet vurderer, at sammenligningen med alectinib ud fra ALEX studiet er den mest relevante komparator grundet store ligheder i studiedesign mellem CROWN og



ALEX. Brigatinib er dog også relevant at inkludere, idet behandlingen lige nu er 1. valget (grundet pris) i Medicinrådets lægemiddelrekommandation.

Det bemærkes, at der er forskel på den efterfølgende behandling ved progression i studierne grundet tidsmæssige forskelle i, hvornår studierne blev gennemført. Tilgængelighed af nye lægemidler i senere behandlingslinjer kan have indflydelse på effektestimaterne for OS, hvor studiearmene for alectinib og brigatinib vurderes at være underestimerede i forhold til danske patienter, da patienterne i studierne ikke i samme grad har fået lorlatinib i senere behandlingslinjer.

2.2.4 Effektmål

Ansøger har indsendt nye data for følgende effektmål fra CROWN: PFS (INV), sikkerhed og patientrapporterede livskvalitet (EQ-5D-5L og VAS) og sikkerhedsdata. Yderligere er der i ansøgningen rapporteret data for OS, PFS (BICR), PFS (BIRC), objektiv responsrate, tid til CNS progression ved data cut i oktober 2023, som også indgik i Medicinrådets vurdering i 2022.

Ansøger har yderligere indsendt data vedr. PFS, OS, HRQoL og sikkerhed for ALEX og ALTA-1L. Der er ikke opdateret data for disse studier siden Medicinrådets vurdering i 2022.

Medicinrådets vurdering af effektmål

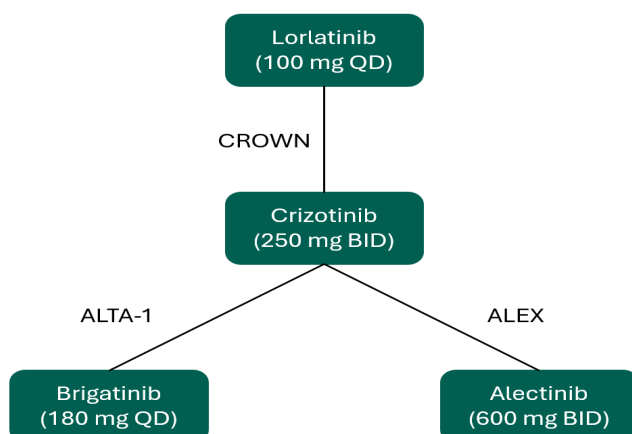
Medicinrådet finder effektmålene vedr. PFS, OS, sikkerhed og HRQoL relevante. Da data vedr. OS fra CROWN fortsat er meget umodne (15 % af OS hændelser), har Medicinrådet valgt at supplere vurderingen af OS med data fra Study 1001. Medicinrådet har ikke inkluderet data vedr. responsrater i denne vurdering, fordi PFS og OS anses for dækkende for evalueringen af effekt. Derimod er tid til CNS-progression medtaget i både den kliniske og sundhedsøkonomiske analyse, da det er udtryk for forekomsten af graden af metastasering til centralnervesystemet. Livskvalitet inkluderes uden en formel sammenligning mellem behandlingerne.

2.3 Sammenligning af effekt

2.3.1 Analysemetode for sammenligning af effekt

Ansøgers valg af analysemetode

Ansøger har udført en NMA, som danner grundlag for vurderingen af effektmålene OS, PFS (BICR), PFS (INV), PFS (BIRC) og tid til CNS-progression, hvor lorlatinib sammenlignes med henholdsvis alectinib og brigatinib. Estimaterne fra ansøgers NMA bygger på en fixed-effects-model.



Figur 2. Ansøgers NMA for lorlatinib overfor brigatinib og alectinib

Forkortelser: BID: To gange dagligt; NMA: Netværksmetaanalyse; QD: En gang om dagen.

Medicinerådets vurdering af analysemetode

Medicinerådet vurderer, at NMA'en kan ligge til grund for vurderingen. Medicinerådet vurderer, at det ikke kan antages, at der er proportionale hazards for PFS og OS i hverken CROWN, ALEX eller ALTA-1L, se Bilag 8.1. At HR i de individuelle studier kan ændre sig over tid, skaber usikkerhed om sammenligningen af de tre behandlinger, og retningen for usikkerheden er ukendt.

Grundet umodne data fra CROWN studiet vedr. OS har Medicinerådet valgt at supplere vurderingen af OS med resultaterne fra Study 1001, da studiet er centralt i den sundhedsøkonomiske analyse. Studiet indgår ikke i NMA'en.

2.3.2 Progressionsfri overlevelse (PFS)

I Tabel 5 præsenteres resultaterne for PFS (BICR), PFS (BIRC) og PFS (INV) for studierne CROWN, ALEX og ALTA-1L.

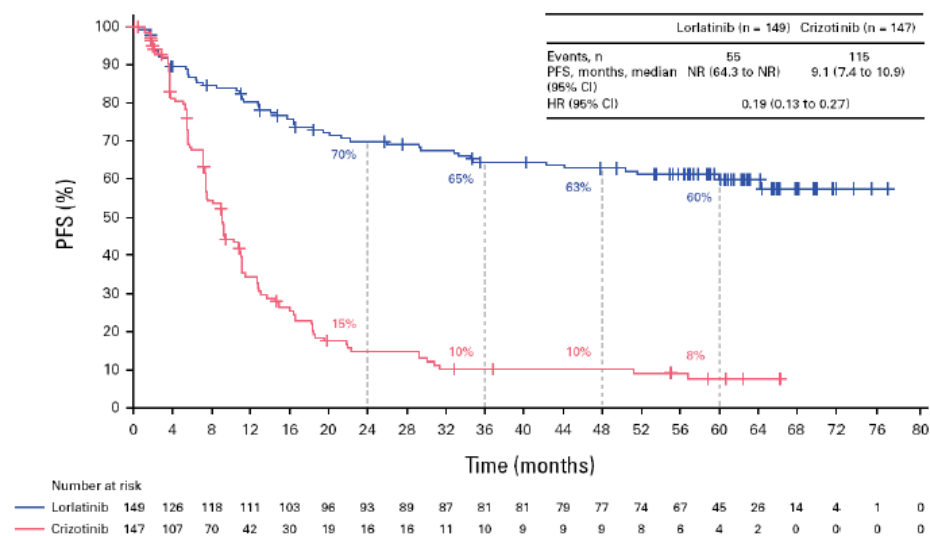
For PFS (INV) er den absolutte forskel mellem lorlatinib og crizotinib ved 5 år 52 %-point (CROWN), mens forskellen ved 3 år er 33 %-point for alectinib (ALEX) og 27 %-point for brigatinib (ALTA-1L). Crizotinib-armen ligger på et sammenligneligt niveau i alle tre studier.

Tabel 5. Oversigt over PFS (INV, BICR og BIRC) for de individuelle studier

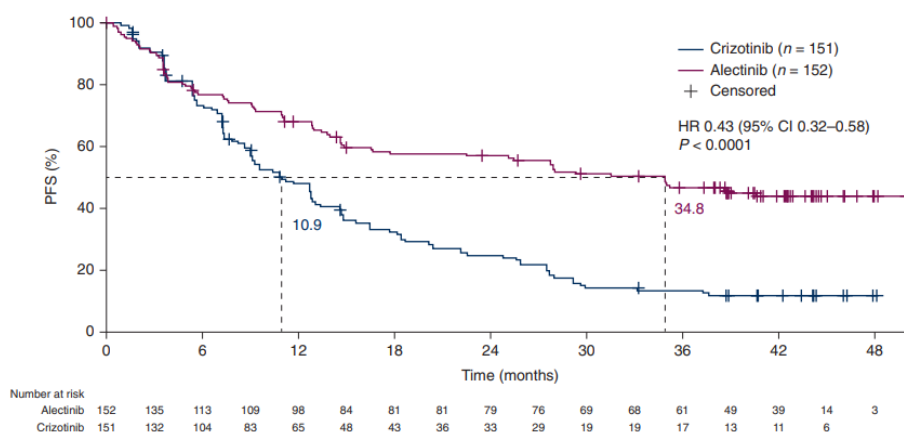
	Effektmål	Median opfølgningstid (måneder)	Median (måneder)	Rate	HR (95 % CI)
CROWN	PFS (INV)	60			0,19 (0,13; 0,27)
	Lorlatinib		Ikke nået	v. 5 år: 60 %	
	Crizotinib		9,1	v. 5 år: 8 %	
	PFS (BICR)	37			0,27 (0,18; 0,39)
	Lorlatinib		Ikke nået	v. 3 år: 64 %	



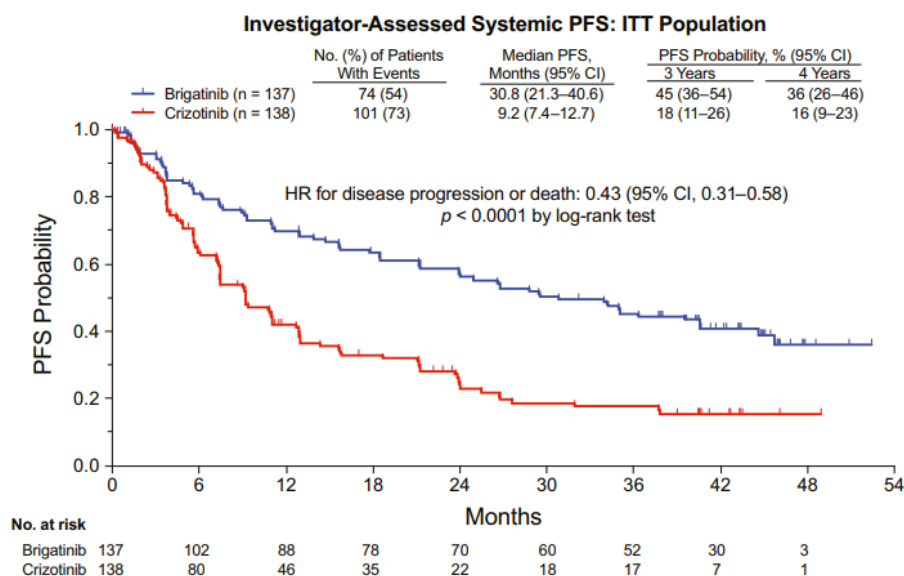
	Effektmål	Median opfølgningstid (måneder)	Median (måneder)	Rate	HR (95 % CI)
	Crizotinib		9,3	v. 3 år: 19 %	
ALEX	PFS (INV)				0,43 (0,32; 0,58)
	Alectinib	38	34,8	v. 3 år: 46,4 %	
	Crizotinib		10,9	v. 3 år: 13,5 %	
	PFS (IRC)				0,50 (0,36; 0,70)
	Alectinib	19	25,7		
	Crizotinib		10,4		
ALTA-1L	PFS (INV)				0,43 (0,31; 0,58)
	Brigatinib	40	30,8	v. 3 år: 45 %	
	Crizotinib		9,2	v. 3 år: 18 %	
	PFS (BIRC)				0,48 (0,35; 0,66)
	Brigatinib	40	24,0	v. 3 år: 43 %	
	Crizotinib		11,0	v. 3 år: 19 %	



Figur 3. Kaplan-Meier kurver for PFS (INV) i CROWN (median opfølgningstid: 60 måneder) [13]



Figur 4. Kaplan-Meier kurver for PFS (INV) i ALEX (median opfølgningstid: 38 måneder) [4]



Figur 5. Kaplan-Meier kurver for PFS (INV) i ALTA-1L (median opfølgningstid: 40 måneder) [5]

2.3.2.1 Indirekte sammenligning

Resultaterne fra NMA'en viste en HR på 0,44 (95 % CI 0,28; 0,71) for lorlatinib overfor alectinib og en HR på 0,44 (95 % CI 0,27; 0,71) for lorlatinib overfor brigatinib. Sammenlignelige resultater blev fundet for PFS (BICR/BIRC/IRC) (Tabel 6).

Tabel 6. Resultater fra NMA'en vedr. PFS (INV) og PFS (BICR/BIRC/IRC)

	Lorlatinib overfor alectinib HR (95 % CI)	Lorlatinib overfor brigatinib HR (95 % CI)
PFS (INV)	0,44 (0,28; 0,71)	0,44 (0,27; 0,71)
PFS (BICR/BIRC/IRC)	0,38 (0,24; 0,61)	0,40 (0,24; 0,64)



Medicinrådets vurdering af PFS

Medicinrådet vurderer, at behandling med lorlatinib forlænger PFS sammenlignet med behandling med alectinib og brigatinib. Resultaterne fra NMA'en er forbundet med usikkerhed grundet manglende proportionale hazards i studierne.

2.3.2.2 Ekstrapolering af progressionsfri overlevelse (PFS) til brug i den sundhedsøkonomiske analyse

For at estimere de samlede forventede sundhedsgevinster og omkostninger forbundet med at anvende lorlatinib er det nødvendigt at ekstrapolere de observerede PFS-data, da opfølgningen i studierne er kortere end den anvendte tidshorisont på 30 år i ansøgers model.

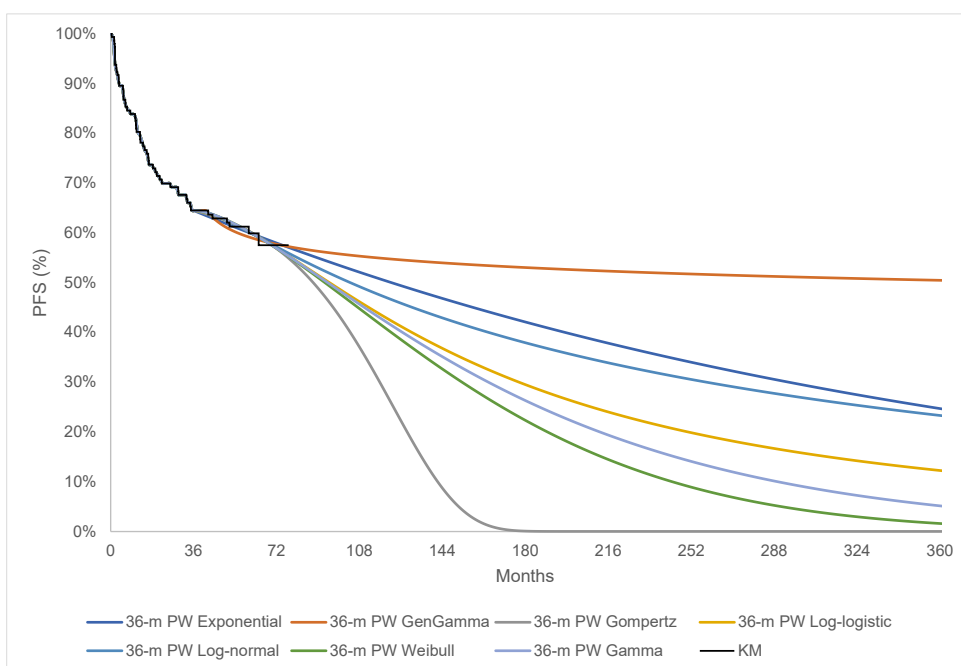
PFS for lorlatinib og crizotinib ekstrapoleres på baggrund af data fra CROWN-studiet og med uafhængige modeller, da antagelsen om proportionale hazards ikke kan påvises, se 8.1.

For at sammenligne lorlatinib med de relevante komparatorer alectinib og brigatinib anvendes hazardratioer mellem crizotinib og henholdsvis alectinib og brigatinib fra NMA'en til at justere den ekstrapolerede PFS-kurve for crizotinib.

PFS for lorlatinib

Ansøger ekstrapolerer PFS for lorlatinib på baggrund af PFS (INV)-data fra CROWN-studiets datacut fra oktober 2023. Ansøger vurderer, at en standard parametrisk model ikke giver et tilfredsstillende fit på KM-data. En smoothed hazardfunktion baseret på studie-data indikerer, at hazardraten aftager med omtrent samme takt mellem 0 og 23 måneder, 24 og 36 måneder og efter 36 måneder. På den baggrund har ansøger også foretaget ekstrapoleringer af PFS-data som baseres på en kombination af KM-data frem til 23 måneder eller 36 måneder og ekstrapoleret data efter henholdsvis 23 måneder og 36 måneder.

Ansøger vælger at ekstrapolere PFS med en kombination af KM-data frem til 36 måneder og herefter en Weibull-model fittet på KM-data efter 36 måneder, som har den næstlaveste PFS blandt de estimerede modeller, se Figur 6.

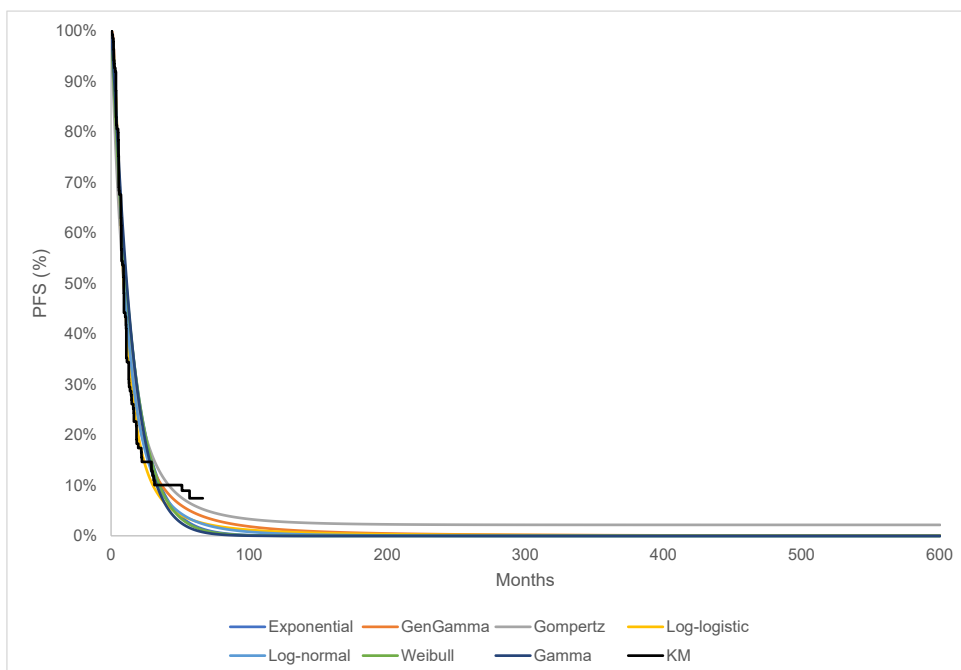


Figur 6. Ekstrapolering efter 36 måneders PFS KM-data for lorlatinib

PFS for alectinib og brigatinib

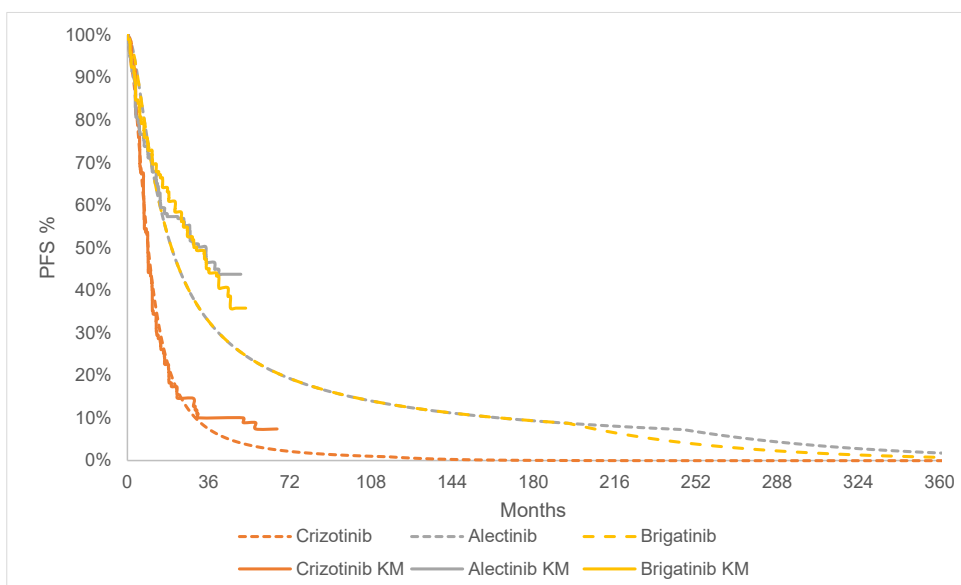
Ansøgers ekstrapolering af PFS for komparatorerne sker i to trin: 1) PFS-kurven for crizotinib estimeres på baggrund af CROWN-data, 2) Hazardratioen mellem crizotinib og henholdsvis alectinib og brigatinib fra ALEX og ALTA-1L anvendes til at danne PFS-kurver til en indirekte sammenligning med lorlatinib, se Tabel 5.

Ansøger har testet syv standard parametriske modeller til ekstrapolering af PFS for crizotinib (Figur 7). Ansøger vurderer, at valget mellem de estimerede modeller kun har lille betydning for den estimerede PFS, idet PFS-data er forholdsvis modent, og de fleste modeller konvergerer mod nul efter 10 år. På baggrund af bedste statistiske fit ekstrapolerer ansøger PFS for crizotinib med den log-logistiske model.



Figur 7. Standard parametriske ekstrapolering af PFS for crizotinib

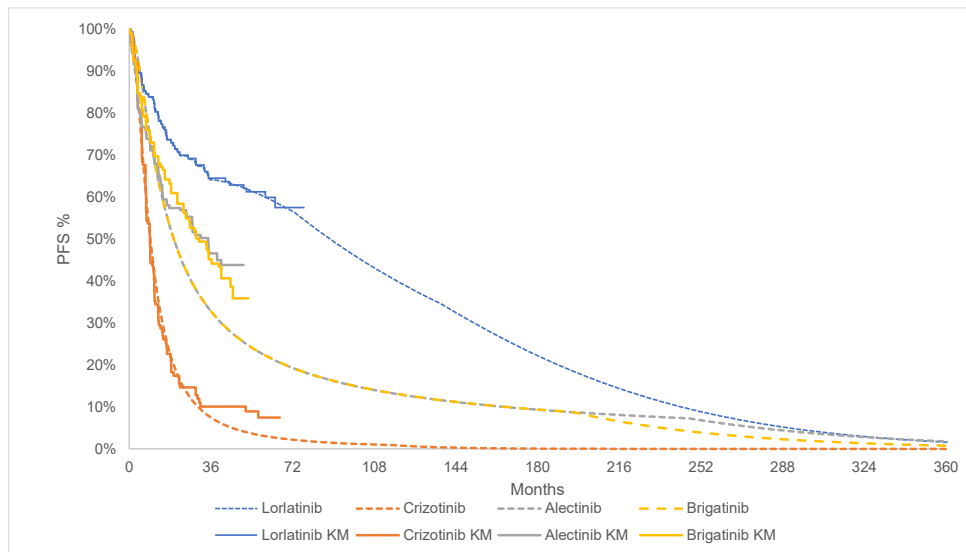
Den estimerede PFS for crizotinib udgør grundlaget for PFS for alectinib og brigatinib ved at anvende hazardratioerne på 0,43 for både hhv. alectinib og brigatinib fra ALEX og ALTA-1L, se Tabel 5. De ekstrapolerede PFS-kurver for komparatorerne bliver dermed ens. Sammenholdt med KM-data bemærker ansøger, at de ekstrapolerede kurver afviger efter ca. 20 måneder. Derudover overstiger PFS-kurverne for alectinib og brigatinib deres tilsvarende OS-kurver efter henholdsvis 200 måneder og 250 måneder. Ansøger trunke- rer PFS-kurverne ved brug af OS-kurverne, så PFS sættes lig deres respektive OS-kurver, hvis PFS overstiger OS (Figur 8).



Figur 8. PFS-kurver og KM-data for crizotinib, alectinib og brigatinib



De anvendte PFS-kurver og KM-data i ansøgers analyse fremgår af Figur 9.



Figur 9. Observerede og ekstrapolerede PFS-kurver trunkeret ved brug af OS-kurverne i ansøgers analyse

Gennemsnitlig og median progressionsfri overlevelse, baseret på ansøgers ekstrapolerede kurver, er præsenteret i Tabel 7.



Tabel 7. Ansøgers antagelser vedr. median og gennemsnitlig PFS, ikke-diskonterede tal

Behandling	Median PFS-INV fra studiet	Median PFS i modellen	Gennemsnitlig PFS i modellen
Lorlatinib	Ikke nået (CROWN)	■	■
Alectinib	37,8 mdr. (2,9 år) (ALEX)	■	■
Brigatinib	34,8 mdr. (2,6 år) (ALTA-1L)	■	■

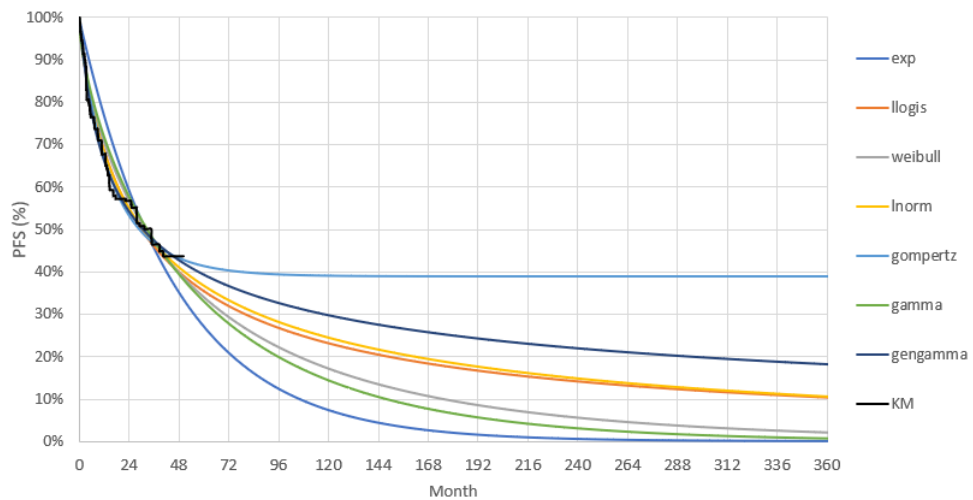
Medicinrådets vurdering af ekstrapolerede data for PFS

For lorlatinib vurderer Medicinrådet på linje med ansøger, at de standard parametriske funktioner ikke kan opfange skiftet i overlevelsesfunktionen og derfor ikke udviser et klinisk plausibelt forløb over modellens tidshorisont. Det bemærkes dog, at ansøgers fremgangsmåde, hvor der ekstrapoleres på et mindre udsnit af studiedata, også er problematisk, idet fremgangsmåden anvender KM-data som deterministisk data, dvs. ignorerer usikkerheden relateret til, at KM-data er baseret på en stikprøve. Denne usikkerhed er ikke afspejlet i den probabilistiske følsomhedsanalyse (PSA), fordi KM-data indtil 36 måneder indgår som deterministisk data og derfor ikke bliver varieret i PSA'en. Dette vil betyde, at usikkerheden om PFS-kurven vil blive underestimeret.

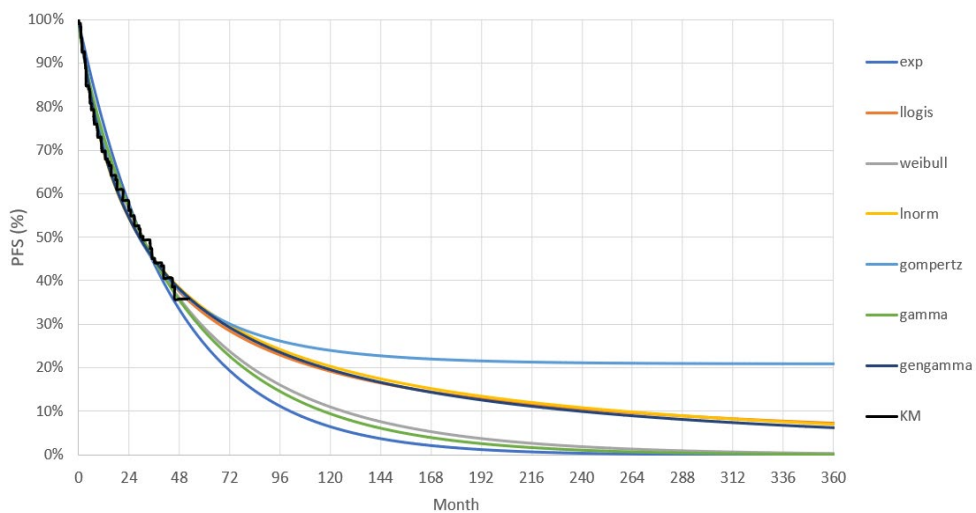
Data for lorlatinib er forbundet med få hændelser (55 hændelser (37 %)), og der er derfor store variationer mellem ekstrapoleringerne. Flere af ekstrapoleringerne er ikke klinisk plausible, da de indebærer, at 23-50 % af patienterne ville være progressionsfri efter 30 år. Medicinrådet vælger at anvende ansøgers valg af ekstrapolering i Medicinrådets scenarieanalyser, hvor 41 % og 10 % er progressionsfri efter hhv. 10 år og 20 år. Den begrænsede erfaring med lorlatinib vanskeliggør dog vurderingen af den kliniske plausibilitet af ansøgers ekstrapolering.

For komparatorerne, alectinib og brigatinib, finder Medicinrådet, at grundlaget for at anvendes hazardratioer mellem crizotinib og henholdsvis alectinib og brigatinib fra NMA'en til at justere den ekstrapolerede PFS-kurve for crizotinib og dermed foretage en indirekte sammenligning med lorlatinib ikke er opfyldt. Det skyldes, at antagelsen om proportionale hazards mellem crizotinib-armen og henholdsvis alectinib- og brigatinib-armen i studiedata, der er central for analysens validitet, ikke i tilstrækkelig grad er opfyldt. Det understøttes samtidig af, at ansøgers ekstrapolering væsentligt underestimerer KM-data for PFS efter ca. 20 måneder, se Figur 8. Derudover indebærer ansøgers ekstrapolering af PFS inkonsistens med ekstrapoleringen af samlet overlevelse.

I Medicinrådets scenarieanalyser ekstrapoleres PFS for alectinib og brigatinib direkte på digitaliseret pseudo-IPD-data fra henholdsvis ALEX- og ALTA-1L-studiet med udgangspunkt i standard parametriske funktioner, se Figur 10 og Figur 11 samt Bilag 8.2. PFS for begge komparatorer ekstrapoleres med gamma-fordelingen på baggrund af en vurdering af klinisk plausibilitet, som tilsiger, at alle patienter vil være progredieret inden for tidshorisonten på 30 år, se Figur 12.



Figur 10. Medicinrådets ekstrapoleringer af PFS for alectinib



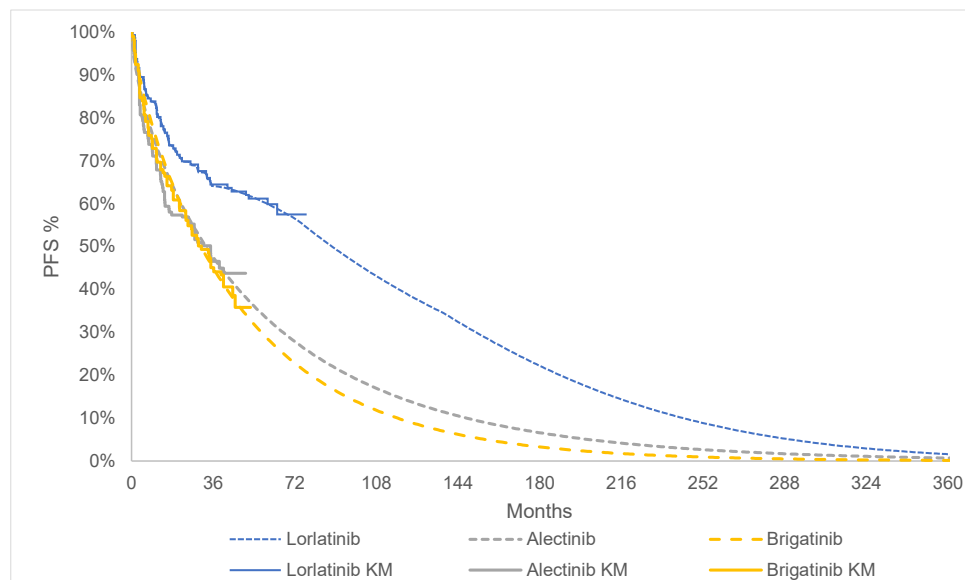
Figur 11. Medicinrådets ekstrapoleringer af PFS for brigatinib

I Medicinrådets behandlingsvejledning er alectinib og brigatinib ligestillet, og der anses ikke at være klinisk betydende forskelle mellem alectinib og brigatinib inden for studiernes opfølgningstid. I Medicinrådets scenarieanalyser, hvor det tilsvarende data på PFS for alectinib og brigatinib fremskrives over modellens tidshorisont på 30 år, estimeres en forskel i gennemsnitlig tid til progression på ca. 10 måneder mellem de to behandlinger over modellens samlede tidshorisont. Ekstrapolationsmodellerne er baseret på pseudo individ data baseret på digitaliserede KM-kurver, hvilket introducerer usikkerhed i modelleringen af hver af de to behandlinger. Hvis Individuel Patient Data (IPD) var tilgængeligt kunne denne usikkerhed reduceres.

På den baggrund opstiller Medicinrådet to scenarier, hvor omkostningseffektiviteten belyses ved forskellige antagelser om effekten på PFS for komparator. Scenarie 1, hvor der anvendes den ekstrapolerede kurve for alectinib på baggrund af data fra ALEX studiet, og



scenarie 2, hvor der anvendes den ekstrapolerede kurve for brigatinib på baggrund af data fra ALTA-1L-studiet.



Figur 12. PFS-kurver i Medicinrådets analyse. Den ekstrapolerede kurve for alectinib anvendes PFS kurve for komparator i scenarie 1 og den ekstrapolerede kurve for brigatinib anvendes PFS kurve for komparator i scenarie 2.

Gennemsnitlig og median progressionsfri overlevelse, baseret på Medicinrådets justering af ekstrapoleringen af PFS, er præsenteret i Tabel 8.

Tabel 8. Antagelser vedr. median og gennemsnitlig PFS i Medicinrådets scenarieanalyser, ikke-diskonterede tal

Behandling	Median PFS-INV fra studiet	Median PFS i modellen	Gennemsnitlig PFS i modellen
Lorlatinib	Ikke nået (CROWN)		
Alectinib/brigatinib (scenarie 1)	37,8 mdr. (2,9 år) (ALEX)	2,8 år	4,8 år
Alectinib/brigatinib (scenarie 2)	34,8 mdr. (2,6 år) (ALTA-1L)	2,6 år	4,0 år

2.3.3 Tid til CNS progression

Tiden til CNS progression er i CROWN og ALEX defineret som tiden fra randomisering til dato for første dokumentation af objektiv progression af intrakraniell sygdom, baseret på enten nye hjernemetastaser eller progression af eksisterende hjernemetastaser. I ALTA-1L er effektmålet intrakraniell PFS defineret som tidsintervallet fra randomisering til den første dato, hvor CNS-sygdomsprogression er objektivt dokumenteret, eller død på grund af en hvilken som helst årsag, alt efter hvad der indtræffer først. Det vil blive censureret



ved den sidste sygdomsvurdering for patienter uden dokumenteret CNS-sygdomsprogression.

I Tabel 9 ses en opgørelse over tiden til CNS-progression i de tre studier. For alle tre studier gælder, at der er en statistisk signifikant forskel i forhold til crizotinib. Resultaterne fra CROWN viste en HR på 0,06 (95 % CI 0,03; 0,12), som indikerer, at effekten af lorlatinib overfor crizotinib er større end for alectinib (HR: 0,16 95 % CI 0,10; 0,28) og brigatinib (HR: 0,30 95 % CI 0,15; 0,60) overfor crizotinib.

Tabel 9. Oversigt over tid til CNS-progression i CROWN, ALEX og ALTA-1L

Studie	Median opfølgningstid	Studiearm	Median (måneder)	HR (95 % CI)
CROWN	60 mdr.	Lorlatinib	Ikke nået	0,06 (0,03; 0,12)
		Crizotinib	16,4	
ALEX	19 mdr.	Alectinib	Ikke nået	0,16 (0,10; 0,28)
		Crizotinib	Ikke nået	
ALTA-1L	11 mdr.	Brigatinib	Ikke nået	0,30 (0,15; 0,60)
		Crizotinib	Ikke nået	

Resultaterne fra NMA'en viste en HR på 0,37 (95 % CI 0,16; 0,89) for lorlatinib overfor alectinib og en HR på 0,20 (95 % CI 0,07; 0,53) for lorlatinib overfor brigatinib (Tabel 10).

Tabel 10. Resultater fra NMA'en vedr. tid til CNS progression

	Lorlatinib over for alectinib HR (95 % CI)	Lorlatinib over for brigatinib HR (95 % CI)
Tid til CNS-progression	0,37 (0,16; 0,89)	0,20 (0,07; 0,53)

Medicinrådets vurdering af tiden til CNS progression

Medicinrådet vurderer, at behandling med lorlatinib forlænger tiden til CNS-progression sammenlignet med behandling med alectinib og brigatinib. Progression med hjernemetastaser er ofte forbundet med højere sygdomsbyrde, nedsat livskvalitet og en kortere medianoverlevelse.

2.3.4 Samlet overlevelse (OS)

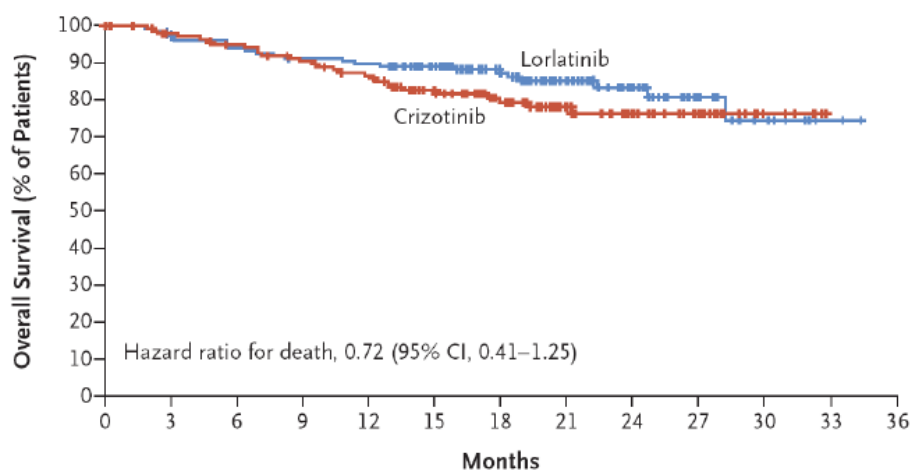
Resultaterne for de individuelle studier kan ses i Tabel 11. Median OS var ikke nået i CROWN og ALTA-1L og alene nået for komparator-armen i ALEX. Derudover var andelen af hændelser væsentlig lavere i CROWN (15 %) sammenlignet med interventionsarmen i de to andre studier ALEX: 34 %, ALTA-1L: 30 %) (Tabel 11).



HR i ALEX var 0,67 (95 % CI 0,46; 0,98) for alectinib overfor crizotinib. For både CROWN og ALTA-1L var der ikke statistisk signifikant forskel på henholdsvis lorlatinib vs. crizotinib (HR 0,72, 95 % CI 0,41; 1,25) og brigatinib vs. crizotinib (HR: 0,81, 95 % CI 0,53; 1,22). I ALTA-1L var overkrydsning tilladt, hvilket medfører en risiko for, at komparator-armen i studiet er overestimeret og dermed den relative effekt underestimeret.

Tabel 11. Oversigt over OS for de individuelle studier

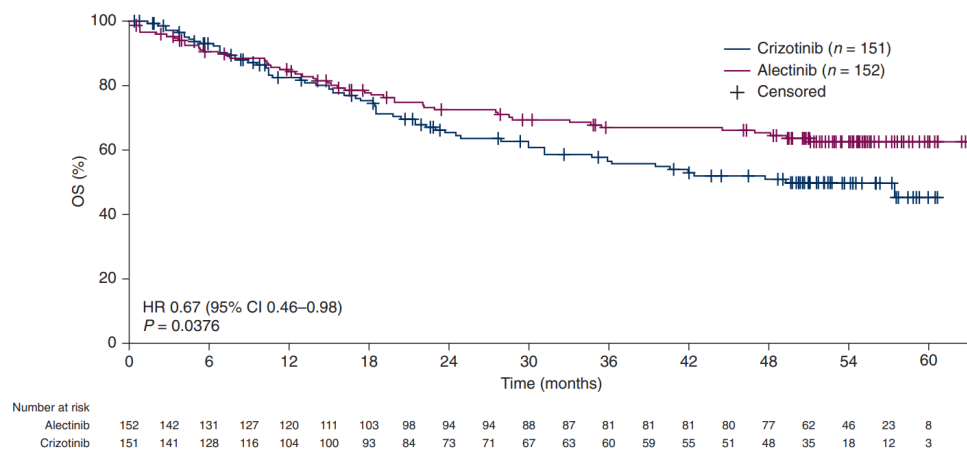
	Effektmål	Median opfølg- ningstid (måneder)	Median (måneder)	Rate	Hændelser N (%)	HR (95 % CI)
CROWN	Lorlatinib	18	Ikke nået	v. 2 år: ~ 90 %	23 (15)	0,72 (0,41; 1,25)
	Crizotinib		Ikke nået	v. 2 år: ~ 80 %	28 (15)	
ALEX	Alectinib	48	Ikke nået	v. 5 år: 62,5%	51 (34)	0,67 (0,46; 0,98)
	Crizotinib		57,4	v. 5 år: 45,5%	62 (41)	
ALTA-1L	Brigatinib	40	Ikke nået	v. 4 år: 66 %	41 (30)	0,81 (0,53; 1,22)
	Crizotinib		Ikke nået	v. 4 år: 60 %	51 (37)	



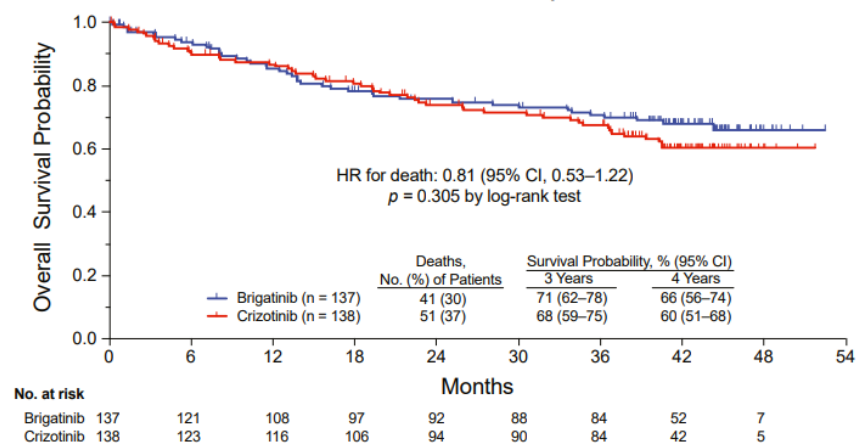
No. at Risk

Lorlatinib	149	148	141	138	135	133	131	122	101	85	63	50	38	27	13	8	4	1	0
Crizotinib	147	139	133	127	122	116	111	97	85	68	55	40	31	22	12	5	3	0	0

Figur 13. Kaplan-Meier kurver for OS i CROWN (median opfølgningstid: 18 måneder) [3]



Figur 14. Kaplan-Meier kurver for OS i ALEX (median opfølgningstid: 48 måneder) [4]



Figur 15. Kaplan-Meier kurver for OS i ALTA-1L (median opfølgningstid: 40 måneder) [5]

Indirekte sammenligning

Resultaterne fra NMA'en fremgår af Tabel 12.

Tabel 12. Resultater fra NMA'en vedr. OS

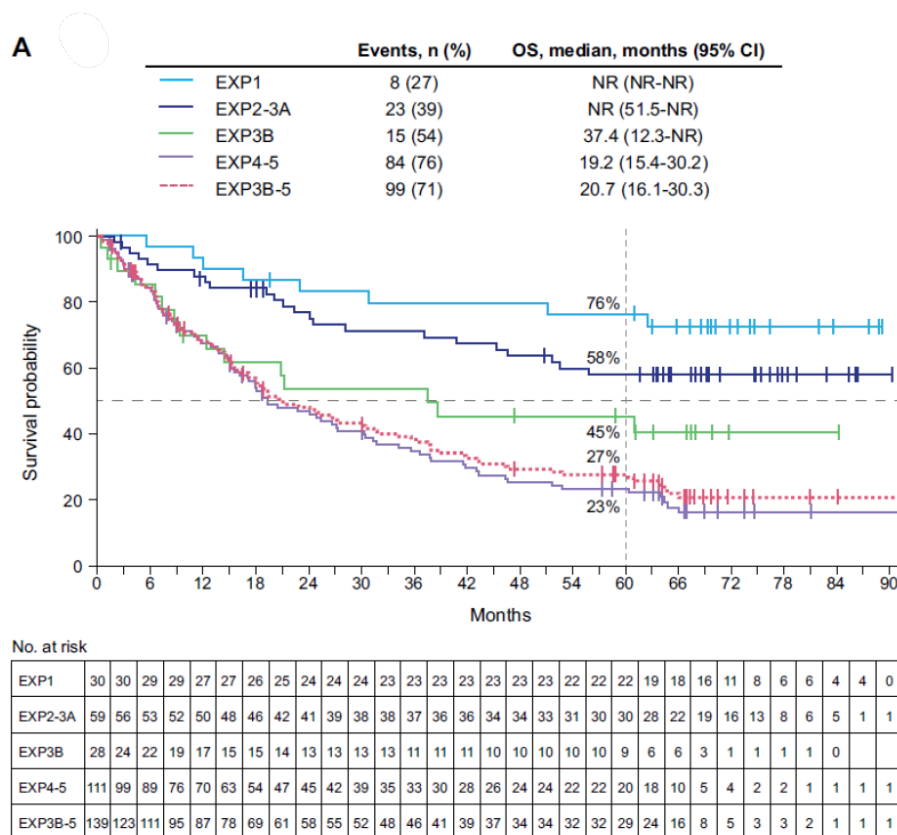
	Lorlatinib overfor alectinib	Lorlatinib overfor brigatinib
	HR (95 % CI)	HR (95 % CI)
OS	1,07 (0,55; 2,09)	0,89 (0,45; 1,78)

2.3.4.1 Overlevelse i Study 1001

I EXP1-kohorten (30 behandlingsnaive ALK-positive NCSCL-patienter) var median-opfølgningstiden 73 måneder, hvor der blev observeret 8 events. Median OS var ikke nået, og 5-års raten var 76 %. For patienter i EXP3B (tidligere behandlet med 1 ALK +/- i kemoterapi) var median OS 37 måneder, og 5-års raten var 45 %. For patienter i EXP3B-5



(tidligere behandlet med 1-3 ALK +/- i kemoterapi) var median OS 21 måneder, og 5-års raten var 27 %.



Figur 16. Kaplan-Meier kurve for OS i Study 1001 (median opfølgningstid: 73 måneder) [20]

Medicinerådets vurdering af samlet overlevelse

Medicinerådet vurderer, at det ikke er muligt at konkludere, hvilken effekt lorlatinib har på den samlede overlevelse ud fra NMA'en pga. for få hændelser i CROWN, samt at patienter i ALEX og ALTA-1L har fået suboptimal efterfølgende behandling. Ligeledes er der usikkerhed vedr. NMA'ens resultater grundet manglende proportionale hazards i studierne. Det har derfor ikke været muligt at vurdere om lorlatinib i 1. linje efterfulgt af kemoterapi vil forbedre overlevelsen sammenlignet med patienter, som får brigatinib i 1. linje og lorlatinib i 2. linje.

Medicinerådet formoder dog, at den betydelige forbedring af PFS samt tiden til CNS-progression vil føre til en forskel i OS på længere sigt og derfor suppleres vurderingen af OS med data fra Study 1001. Study 1001 bidrager dels med data med længere opfølgningstid og dels afspejler kohorterne bedre nuværende standardbehandling i komparatorarmen. Medicinerådet anvender både EXP3B (tidligere behandlet med én ALK-TKI)(n=28) samt EXP3B-5 (tidligere behandlet med én eller flere ALK-TKI) til at estimere overlevelsen for komparator (=139) (se afsnit 2.2.1).

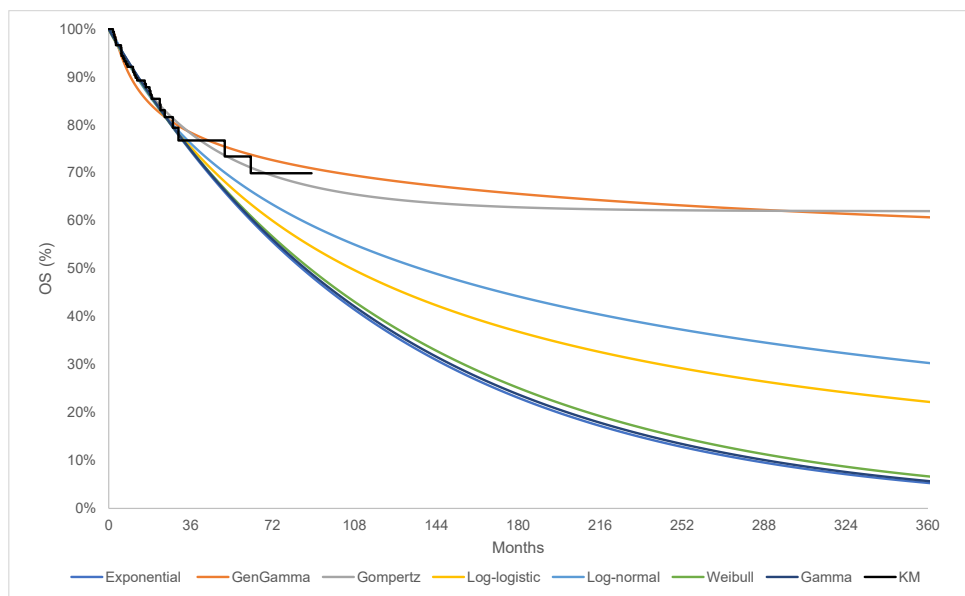


Ekstrapolering af samlet overlevelse (OS) til brug i den sundhedsøkonomiske analyse

For at estimere de samlede forventede sundhedsgevinster og omkostninger forbundet med at anvende lorlatinib er det nødvendigt at ekstrapolere de observerede OS-data, da opfølgningen i CROWN-studiet er kortere end den anvendte tidshorisont i ansøgers model.

OS for lorlatinib

Ansøger ekstrapolerer OS for lorlatinib på baggrund af kombineret overlevelseshdata fra CROWN-studiets data cut fra marts 2020 og EXP1-kohorten fra Study 1001, da CROWN-studiets OS-data er umodent (23 hændelser (15 %)). Det giver en median opfølgningstid for OS-data på ca. 73 måneder, som primært udgøres af EXP1-data. Ansøger har testet standard parametriske modeller og vurderet, at mere fleksible modeller ikke bidrager med mere relevante ekstrapoleringer, se Figur 17. Kurverne for både Gompertz, generaliseret gamma, log-logistik og log-normal er ikke kliniske plausible, da de estimerer, at mere end 20 % af patienterne stadig er i live efter 30 år. Derimod krydser både Weibull- og gamma-kurven med ansøgers valgte PFS-kurve for lorlatinib. Dog vælger ansøger alligevel at ekstrapolere OS for lorlatinib med Weibull-fordelingen, idet den ekstrapolerede OS-kurve først møder den valgte PFS-kurve efter 6-10 år.



Figur 17. Pooled OS-data (CROWN og EXP1-kohorten for Study 1001) for lorlatinib og standard parametriske modeller

OS for alectinib og brigatinib

Ansøger vurderer, at det ikke er retvisende at ekstrapolere OS-kurver for alectinib og brigatinib med udgangspunkt i overlevelseshdata fra ALEX- og ALTA-1L-studierne. Det skyldes, at hovedparten af patienterne i disse studier ikke har modtaget lorlatinib som 2. linjebehandling og derfor ikke afspejler dansk klinisk praksis.

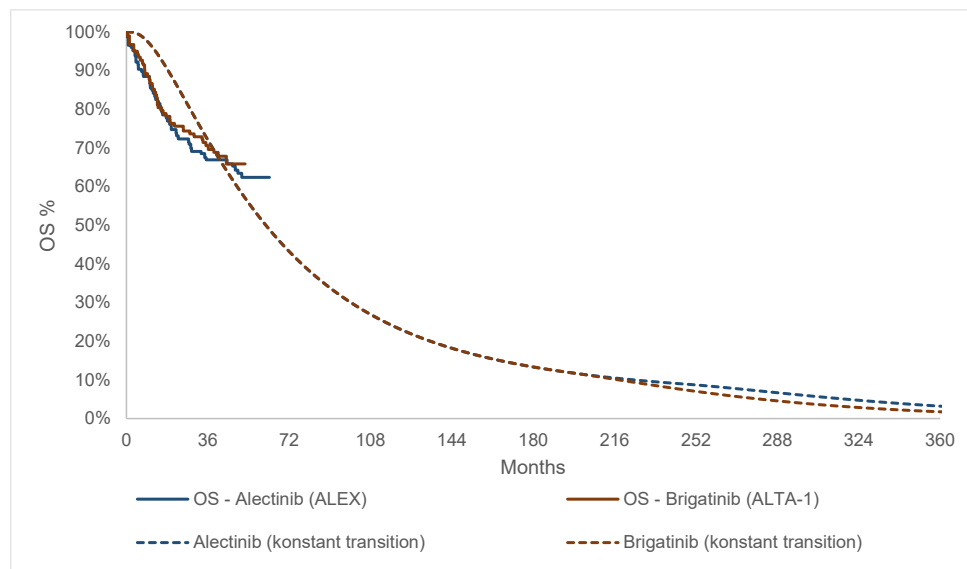
Til at ekstrapolere OS anvender ansøger derfor to datakilder, der tilsammen beskriver dødeligheden i komparatorarmene: 1) Baseret på ændringen i PFS overgår en fast andel af de nyprograderede i hver cyklus til død (4,3 %). Andelen er lig overgangen fra



progressionsfri sygdom til død i crizotinib-armen i CROWN-studiet, 2) En fast andel fra det progredierede stadie overgår i hver cyklus til død (1,8 %). Andelen er lig overgangen fra progredieret sygdom til død i EXP3B-5-kohorten fra Study 1001. Begge transitions-sandsynligheder antages at være konstante for alle patienter uafhængigt af hidtidigt forløb eller progressionstidspunkt.

I EXP3B-5-kohorten har størstedelen af patienterne (111 ud af 139 patienter) fået mindst to ALK-TKI'er forud for behandling med lorlatinib, mens de resterende 28 patienter har modtaget én ALK-TKI i 1. linje og efterfølgende behandling med lorlatinib i 2. linje. Ansøger antager ved brug af EXP3B-5, at patienternes forløb afspejler en situation, hvor alle i komparator-armen modtager lorlatinib som 2. linjebehandling.

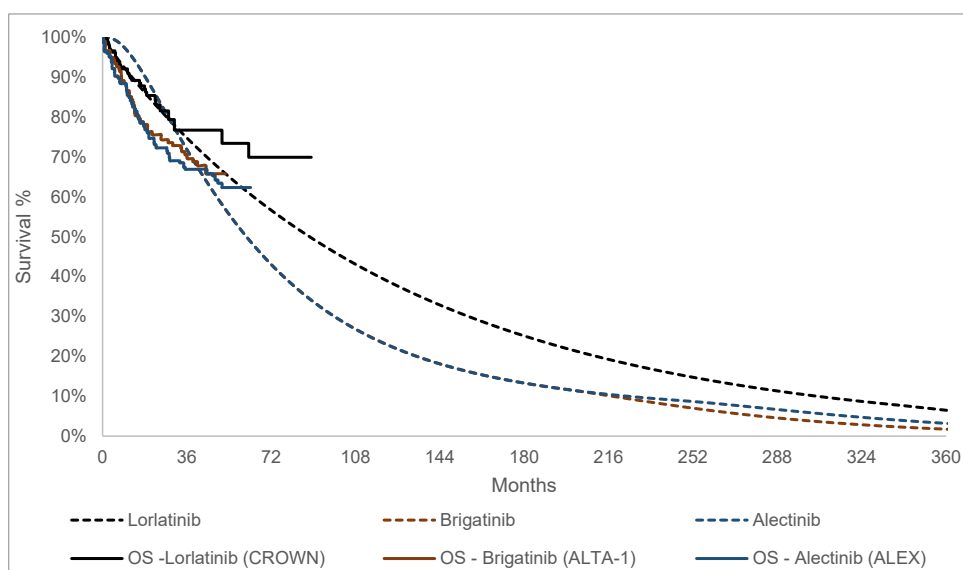
De resulterende OS-kurver samt KM-data fremgår af Figur 18. Forskellen mellem OS-data og ekstrapoleret data hænger bl.a. sammen med, at ekstrapoleringen ikke bygger direkte på OS-data fra studierne, da overlevelsen i studierne vurderes at være lavere end forventet i dansk praksis som følge af suboptimal efterfølgende behandlingslinjer.



Figur 18. Ekstrapolering af samlet overlevelse for komparator i ansøgers analyse

Ansøger justerer de ekstrapolerede kurver for OS for begge behandlingsarme, så patienterne ikke kan have lavere risiko for at dø end baggrundsbefolkningen.

De observerede og ekstrapolerede OS-kurver for intervention og komparator i ansøgers analyse fremgår af Figur 19.



Figur 19. Observerede og ekstrapolerede OS-kurver justeret for dødelighed i baggrundsbefolkningen i begge behandlingsarme i ansøgers analyse

Gennemsnitlig og median samlet overlevelse baseret på ansøgers ekstrapolerede kurver fremgår af Tabel 13.

Tabel 13. Ansøgers antagelser om median og gennemsnitlig OS, ikke-diskonterede tal, år

Behandling	Median OS fra studie	Median OS i ansøgers model	Gennemsnitlig OS i ansøgers model
Lorlatinib	Ikke nået (CROWN) Ikke nået (kohorte EXP1, Study 1001)	■	■
Alectinib	Ikke nået (ALEX)	■	■
Brigatinib	Ikke nået (ALTA-1L)	■	■

Medicinerådets vurdering af ekstrapolerede data for OS

For lorlatinib vurderer Medicinerådet på linje med ansøger, at ekstrapolering med Weibull-fordelingen er blandt de mest klinisk plausible og finder ikke belæg for at vælge en mere optimistisk ekstrapolering, jf. Figur 17. Det bemærkes, at eksponentialfordelingen viser omtrent samme forløb, men har et bedre statistisk fit på det observerede data. Valget mellem de to ekstrapoleringer har imidlertid ikke nævneværdig betydning for analysens resultat, og ansøgers tilgang anvendes i Medicinerådets scenarier.

For komparatorerne, alectinib og brigatinib, hviler ansøgers ekstrapolering på en række antagelser, der er forbundet med væsentlig usikkerhed. Transitionsraten fra det progressionsfrie stadie til død er baseret på forholdsvis få PFS-events i crizotinib-armen og anvendes som proxy for alectinib/brigatinib. Dette har dog minimal betydning for analysens resultat.

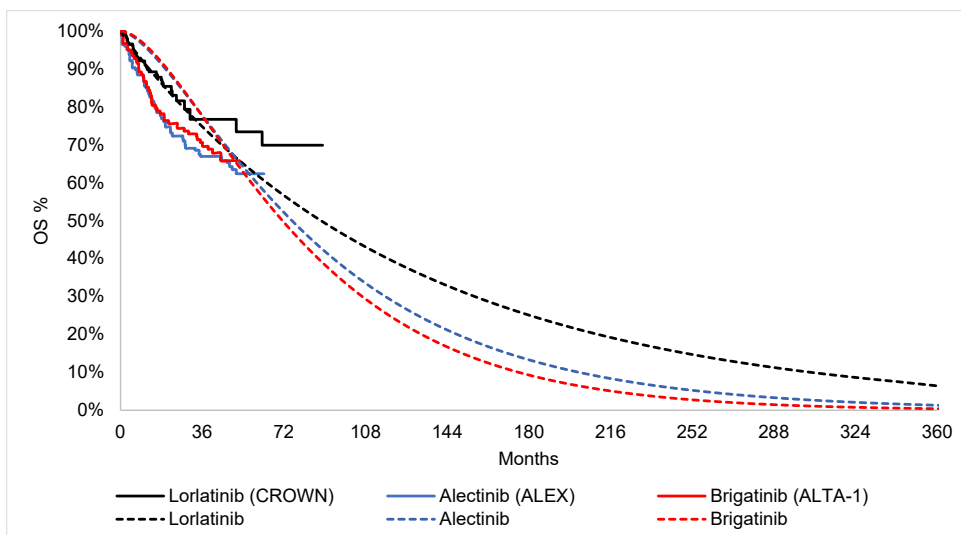


Transitionsraten fra det progredierede stadie til død er baseret på den observerede transition i kohorterne EXP3B-5 fra Study 1001 på 2,5 % pr. cyklus (30 dage). Der er imidlertid væsentlig forskel på kohorternes (EXP3B, EXP4 og EXP5) forudgående behandling og overlevelse.

Medianoverlevelsen i EXP3B, som har modtaget én tidligere ALK-TKI, er 37 måneder, mens studiets kohorter EXP4 og EXP5, som har modtaget mindst to tidligere ALK-TKI'er, har en medianoverlevelse på 19 måneder. Sammenlignet med dansk praksis vurderes EXP3B-kohorten umiddelbart mest repræsentativ, men det kan ikke udelukkes, at kohortens overlevelse afspejler, at nogle patienter har skiftet behandling (og ikke er progredieret). Der foreligger ikke information om fordelingen af behandlingsskift og progredierede. Kohorten består samtidig af forholdsvis få patienter, og der er intet sammenligningsgrundlag i form af medianoverlevelse fra ALTA- og ALEX-studierne. Den gennemsnitlige overlevelse efter progression ville være ca. 4,3 år med EXP3-kohortens overlevelse som grundlag for analysen, hvilket vurderes at være højere end det klinisk forventelige. Samlet set vurderer Medicinrådet, at det er mest hensigtsmæssigt at basere overlevelsen for komparator på EXP3B-5-kohorterne. Det indebærer en gennemsnitlig overlevelse efter progression på ca. 3 år i analysen. Det vurderes samtidig, at den væsentligt lavere overlevelse i EXP4- og EXP5-kohorterne medfører, at overlevelsen for komparator vil være et underkantsskøn. Det skyldes, at EXP3B-5-kohorterne vil inkludere patienter, som har modtaget to eller flere ALK-behandlinger forårsaget af progression.

Betydningen af at basere overlevelsen på EXP3-kohorten belyses i en følsomhedsanalyse.

De observerede og ekstrapolerede OS-kurver i Medicinrådets analyse fremgår af Figur 20.



Figur 20. OS-kurver i Medicinrådets scenarieanalyser

Gennemsnitlig og median overlevelse, baseret på Medicinrådets justeringer af ekstrapoleringen af PFS og OS, er præsenteret i Tabel 14.



Tabel 14. Gennemsnitlig og median overlevelse i Medicinrådets scenarieanalyser

Behandling	Median OS fra studie	Median OS i Medicinrådets analyse	Gennemsnitlig OS i Medicinrådets analyse
Lorlatinib	Ikke nået (CROWN) Ikke nået (kohorte EXP1, Study 1001)	■	■
Alectinib/brigatinib (scenarie 1)	Ikke nået (ALEX)	■	■
Alectinib/brigatinib (scenarie 2)	Ikke nået (ALTA-1L)	■	■

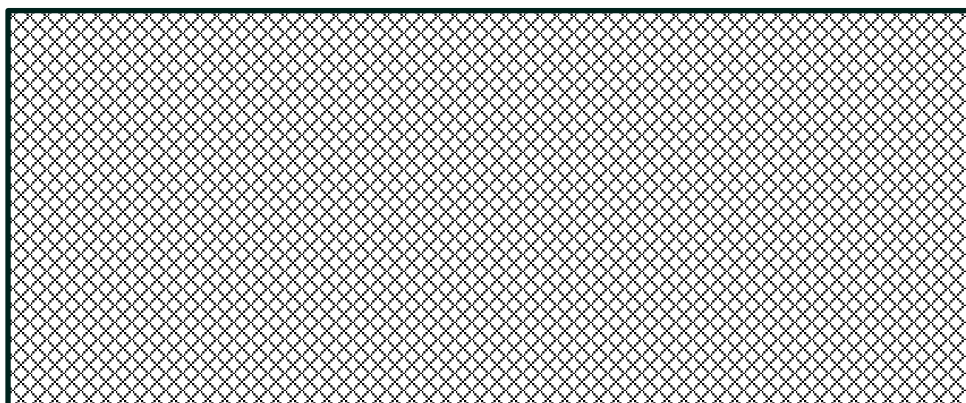
2.3.5 Helbredsrelateret livskvalitet (HRQoL)

CROWN

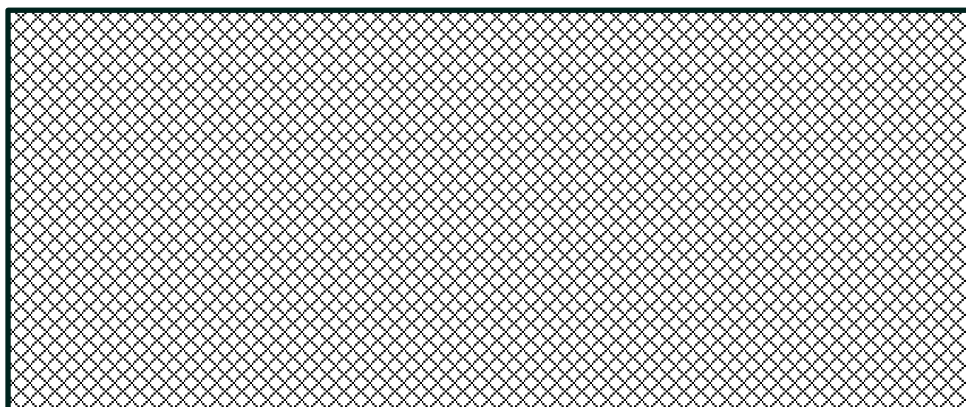
I CROWN blev data for HRQoL indsamlet vha. EQ-5D-5L, EORTC QLQ-C30 og EORTC QLQ-LC13.

Data vedr. HRQoL blev indsamlet på dag 1 i hver cyklus, ved afslutningen af behandlingen og ved opfølgning efter behandling i CROWN-studiet. Dataindsamlingen foregik indtil datacut-off i september 2021, hvilket svarer til en median opfølgningstid på knap 37 måneder i begge behandlingsarme. Fuldførelsesraterne for EORTC QLQ-C30 og QLQ-LC13 var $\geq 96\%$ gennem cyklus 18, med lignende fuldførelsesrater for EQ-5D-5L. Den sidste måling før eller på dagen for første dosis af studiebehandlingen blev brugt som baseline-måling.

Resultater af målingerne af HRQoL indikerede, at lorlatinib ikke havde en væsentlig bedre effekt på patienternes livskvalitet sammenlignet med crizotinib. Figur 21 og Figur 22 viser ændringer i indeksværdierne for lorlatinib og crizotinib fra baseline i hhv. EQ-VAS og EQ-5D-5L.



Figur 21. Diagram over ændring fra baseline for EQ-VAS [21]



Figur 22. Diagram over ændring fra baseline for EQ-5D-5L Index [21]

I CROWN var median tid til forværring (TTD) i EORTC QLQ-C30 25 måneder for lorlatinib og 12 måneder for crizotinib. Den relative forskel mellem grupperne er ikke blevet oplyst af ansøger (Tabel 15).

Tabel 15. Opsummering af TTD via EORTC QLQ-C30 i CROWN, ALEX og ALTA-1L

Skala	Median TTD (95 % CI)	Median TTD (95 % CI)	HR (95 % CI)
CROWN	Lorlatinib	Crizotinib	
Global health score	25 mdr. (6,5; ikke nået)	12 mdr. (6,5; ikke nået)	Ikke oplyst
ALEX	Alectinib	Crizotinib	
Global health score	Ikke oplyst	Ikke oplyst	0,72 (0,38; 1,39)
ALTA-1L	Brigatinib	Crizotinib	
Global health score	26,7 mdr.	8,3 mdr.	0,69 (0,49; 0,98)

ALEX

I ALEX blev data på HRQoL indsamlet vha. EORTC QLQ-C30 og QLQ-LC13. Data blev indsamlet hver 4. uge fra baseline indtil sygdomsprogression og under post-progression, hvis progressionen var en isoleret asymptomatisk progression i CNS. Data blev også indsamlet 4 uger efter permanent behandlingsophør og ved 8-ugers overlevelsesopfølgningsbesøg i en periode på 6 måneder. Der er data for 197 patienter svarende til 65 % af hele studiepopulationen, hvoraf 100 patienter fik alectinib, og 97 patienter fik crizotinib.

Resultater af TTD i EORTC QLQ-C30 viste en hazardratio mellem alectinib og crizotinib på 0,72 (95 % CI 0,38; 1,39) (Tabel 15).

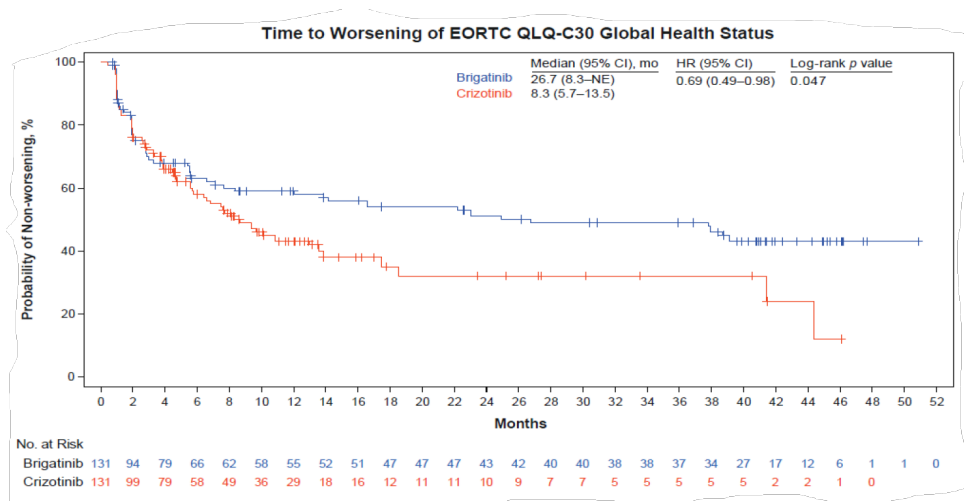
ALTA-1L

I ALTA-1L blev data på HRQoL indsamlet vha. EORTC QLQ-C30 og QLQ-LC13. Data blev indsamlet ved baseline, dag 1 i hver 4-ugers cyklus, ved afslutning af behandlingen og 30



dage efter sidste dosis af behandlingen. Det var forudbestemt at undersøge tid til forværring, ændring fra baseline og varighed af forbedring i livskvalitet samt andre funktions- og symptomskalaer vurderet med EORTC QLQ-C30. Derudover blev tid til forværring og varighed af forbedring i de primære lungekræftsymptomer (dyspnø, hoste og bryst smerter) vurderet med EORTC QLQ-LC13.

Data var tilgængelige for 131 ud af 137 patienter (≈96 %) i brigatinib-armen og 131 ud af 138 patienter (≈95 %) i crizotinib-armen. I Figur 23 ses det, at den mediane tid til forværring i EORTC QLQ-C30 for brigatinib var 27 måneder, og for crizotinib var den 8 måneder (HR = 0,69, 95% CI: 0,49–0,98).



Figur 23. Tid til forværring i EORTC QLQ-C30 scores blandt PRO-ITT-populationen

Medicinerådets vurdering af HRQoL

Da data for livskvalitet fra de tre studier alene er deskriptivt, er der ikke lavet en formel sammenligning mellem lorlatinib og henholdsvis alectinib og brigatinib. De tilgængelige data indikerer, at median tid til forværring i livskvaliteten, målt med det sygdomsspecifikke værktøj EORTC QLQ-C30, blev forlænget for lorlatinib og brigatinib sammenlignet med crizotinib.

Medicinerådet bemærker, at den længere tid til CNS-progression ved behandling med lorlatinib ikke afspejler sig i en bedre HRQoL. Dette forventes at være forårsaget af få besvarelser blandt patienter efter progression.

Det har ikke været muligt at vurdere, om der er forskel i HRQoL mellem lorlatinib, alectinib og brigatinib grundet mangelfuldt datagrundlag. Ud fra det tilgængelige datamateriale tyder data ikke på forskelle i HRQoL mellem lorlatinib og henholdsvis alectinib og brigatinib.

2.4 Sammenligning af sikkerhed

Sikkerhedspopulationen bestod af patienter med fremskreden ALK-positiv NSCLC, som havde modtaget minimum én dosis af behandlingen i enten interventions- eller



komparatorarmen i de inkluderede studier, CROWN, ALEX og ALTA-1L. I CROWN var median opfølgningstid for sikkerheden 60 måneder for lorlatinib og 55 måneder for crizotinib [13], mens median opfølgningstid for sikkerheden i ALEX var 48 måneder [4]. I ALTA-1L var opfølgningstiden for sikkerheden 40 måneder [5].

Vurderingen af sikkerheden baserer sig på en indirekte sammenligning vedr. grad 3-4 bivirkninger og forekomsten af behandlingsophør grundet bivirkninger mellem de tre studier CROWN, ALEX og ALTA-1L.

Tabel 16. Oversigt over sikkerhedsdata brugt i sammenligningen - ITT-populationen

	Lorlatinib (n=149) (CROWN)	Crizotinib (n=142) (CROWN)	Alectinib (n=152) ALEX	Crizotinib (n=151) ALEX	Brigatinib (n=136) (ALTA-1L)	Crizotinib (n=137) (ALTA-1L)
Patienter med ≥ 1 CTCAE grad ≥ 3 bivirkninger, n (%)	129 (86 %)	88 (62 %)	79 (52 %)	85 (56 %)	106 (78 %)	88 (64 %)
Patienter, som ophører behandling pga. bivirkninger, n (%)	16 (11 %)	15 (11 %)	22 (15 %)	22 (15 %)	18 (13 %)	12 (9 %)

Forekomsten af grad ≥ 3 bivirkninger er 86 % for lorlatinib, 52 % for alectinib og 78 % for brigatinib. For komparatoren crizotinib lå forekomsten på henholdsvis 62 % (CROWN), 56 % (ALEX) og 64 % (ALTA-1L) og ligger derfor på et sammenligneligt niveau (Tabel 16).

Grad ≥ 3 bivirkninger var mere almindelige med lorlatinib end med nogen af de andre behandlinger. Behandlingsophør grundet bivirkninger var 11 % for lorlatinib, 15 % for alectinib og 13 % for brigatinib, hvilket vurderes som værende relativt ens.

I CROWN-studiet var de mest almindelige grad 3-4 bivirkninger af alle årsager (uønskede hændelser) ved behandling med lorlatinib hyperkolesterolæmi (21 %), hypertriglyceridæmi (25 %), vægtøgning (23 %) og forhøjet blodtryk (12 %) [13]. I lorlatinibs produktresumé er der særlige advarsler og forholdsregler vedr. hyperlipidæmi, virkninger på centralnervesystemet, atrioventrikulær blok, nedsat venstre ventrikels ejektionsfraktion, forhøjet lipase og amylase, interstitiel lungesygdom (ILD)/pneumonitis, forhøjet blodtryk og hyperglykæmi, lægemiddelinteraktion, fertilitet og graviditet, laktoseintolerance og diætatrium [2]. Den mediane behandlingsvarighed i lorlatinib-armen var 57 måneder, mens den mediane behandlingsvarighed i crizotinib-armen var knap 10 måneder [13].

I ALEX-studiet var de mest almindelige grad 3-4 bivirkninger af alle årsager ved behandling med alectinib anæmi (6 %), forhøjet aspartattransaminase (5 %), forhøjet alaninaminotransferase (5 %) og lungebetændelse (5 %). I alectinibs produktresumé er der særlige advarsler og forholdsregler vedr. ILD/pneumonitis, bradykardi, hepatotoksicitet, svær myalgi og forhøjet kreatinkinase, gastrointestinal perforation, fotosensitivitet, hæmolytisk anæmi, kvinder i den fødedygtige alder, laktoseintolerance og natriumindhold [15]. Den mediane behandlingsvarighed i alectinib-armen var 28 måneder, mens den mediane behandlingsvarighed i crizotinib-armen var knap 11 måneder [4].



I ALTA-1L-studiet var de mest almindelige grad 3-4 bivirkninger af alle årsager ved behandling med brigatinib forhøjet blodkreatinphosphokinase (26 %), forhøjet lipase (15 %), hypertension (14 %) og forhøjet amylase (6 %) [5]. I brigatinibs produktresumé er der særlige advarsler og forholdsregler vedr. pulmonale bivirkninger, hypertension, bradykardi, synsforstyrrelser, forhøjet kreatinphosphokinase (CPK), forhøjede pankreatiske enzymer, hepatotoksicitet, hyperglykæmi, lægemiddel-lægemiddel interaktioner, fotosensitivitet, fertilitet, laktose og natrium [18]. Den mediane behandlingsvarighed i brigatinib-armen var 35 måneder, mens den mediane behandlingsvarighed i crizotinib-armen var 9 måneder [5].

Tabel 17. Resultater af NMA for grad 3-4 bivirkninger og behandlingsophør pga. bivirkninger

	Lorlatinib overfor alectinib RR (95 % CI)	Lorlatinib overfor brigatinib RR (95 % CI)
Grad 3-4 bivirkninger	1,53 (1,15; 2,03)	1,13 (0,88; 2,03)
Behandlingsophør grundet bivirkninger	1,06 (0,45; 2,51)	0,70 (0,27; 1,82)

Resultaterne fra NMA'en viste en statistisk signifikant forskel mellem lorlatinib og alectinib, hvor patienter behandlet med lorlatinib havde 53 % højere risiko for grad 3-4 bivirkninger sammenlignet med patienter behandlet med alectinib. Der er ikke fundet en statistisk signifikant forskel i risikoen for grad 3-4 bivirkninger mellem patienter, der er behandlet med hhv. lorlatinib og brigatinib (Tabel 17). Det er ydermere ikke fundet en statistisk signifikant forskel i risikoen for behandlingsophør pga. bivirkninger mellem patienter, der er behandlet med hhv. lorlatinib og alectinib, samt patienter, der er behandlet med hhv. lorlatinib og brigatinib.

Medicinrådets vurdering af sikkerhed

Behandling med ALK-TKI'ere er veltolererede, men der er risiko for alvorlige bivirkninger ved alle behandlinger, og at for lorlatinib gælder det især bivirkninger i centralnervesystemet og hyperlipidæmi, hvilket er bivirkninger, der ikke ses så hyppigt ved de andre ALK-hæmmere.

Resultatet fra NMA'en viser, at behandling med lorlatinib er forbundet med flere grad 3-4 bivirkninger sammenlignet med alectinib og brigatinib, men Medicinrådet er opmærksomme på, at en sammenligning af grad 3-4 bivirkninger kan være vanskelig mellem studierne, da bivirkninger af grad 3-4 kan have meget forskellig indflydelse på patienternes liv og være afhængig af om bivirkningerne kan behandles. Medicinrådet finder ikke, at der er en højere forekomst af behandlingsophør grundet bivirkninger for lorlatinib sammenlignet med alectinib og brigatinib.

2.5 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

Datagrundlaget for vurderingen af lorlatinib består af tre studier, der danner grundlaget for den indirekte sammenligning. En sådan sammenligning kan øge usikkerheden



omkring den kliniske effekt, men Medicinrådet vurderer, at studierne overordnet set er tilstrækkeligt sammenlignelige. Der er dog en række faktorer, som skaber betydelig usikkerhed om resultaterne:

- Den efterfølgende behandling ved progression i studierne ALEX og ALTA-1L er ikke i overensstemmelse med dansk klinisk praksis. Tilgængelighed af nye lægemidler i senere behandlingslinjer kan have indflydelse på effektestimaterne for overlevelse i NMA'en, hvor komparator-armen i studierne vurderes at ville være underestimeret i forhold til danske patienter.
- Medicinrådet vurderer, at der ikke er proportionale hazards for PFS og OS i hverken CROWN, ALEX eller ALTA-1L. At HR i de individuelle studier kan ændre sig over tid, skaber usikkerhed om estimerne fra NMA'en.
- Data fra CROWN er umodent, hvilket betyder, at OS ikke kan vurderes ud fra disse studiedata alene. Derfor er datagrundlaget for den sundhedsøkonomiske analyse suppleret med data fra Study 1001.
- For livskvalitet er der ikke foretaget en formel sammenligning og datagrundlaget er mangelfuldt. Derfor er vurderingen behæftet med en væsentlig usikkerhed.
- Der er usikkerhed ved sammenligning af PFS, da CROWN og ALTA-1L bruger blændede vurderinger af progression (BICR og BIRC), mens vurdering af progression i ALEX (IRC) ikke er blændet. Manglende blinding kan medføre vurderingsbias og påvirke progressionstidspunktet.

3. Sundhedsøkonomisk analyse

Medicinrådet præsenterer to scenarier, der vurderes at udgøre det mest plausible sygdoms- og behandlingsforløb for behandling med lorlatinib til behandling af ALK-positiv NSCLC, jf. afsnit 1.3.

Medicinrådets sundhedsøkonomiske analyse er en cost-utility-analyse, som tager udgangspunkt i ansøgers sammenligning af behandling med lorlatinib over for brigatinib. Analysens hovedresultat er et estimat for de inkrementelle omkostninger pr. vundet kvalitetsjusteret leveår (QALY) for patienter med uhelbredelig ALK-positiv NSCLC.

Ansøgers analyse af behandling med lorlatinib er primært baseret på ITT-data fra CROWN-studiet, hvor der anvendes ekstrapoleret PFS- og OS-data for lorlatinib, jf. afsnit 2.3.2 og afsnit 2.3.4, mens NMA'en, som er beskrevet i afsnit 2.3.1, danner grundlag for effektmålet PFS for brigatinib og alectinib. Study 1001 anvendes som supplement til at estimere overlevelsen for lorlatinib, brigatinib og alectinib, jf. afsnit 2.3.4. Estimer af helbredsrelateret livskvalitet er baseret på livskvalitetsdata fra CROWN-studiet og ALTA-1L-studiet. Ansøger antager, at patienternes livskvalitet er behandlingsspecifik, jf. afsnit 3.3.



Medicinrådets vurdering af datagrundlaget i den sundhedsøkonomiske analyse

I Medicinrådets behandlingsvejledning er alectinib og brigatinib ligestillet, og brigatinib lige nu er 1. valget (grundet pris) i Medicinrådets lægemiddelrekommandation. Medicinrådet vælger derfor at anvende prisen for brigatinib som komparator. Der er betydelig usikkerhed forbundet med datagrundlaget i ansøgers analyse af den relative effekt grundet manglende proportional hazards mellem de behandlingsarme, der indgår i NMA'en. Samtidig synes den progressionsfri overlevelse under behandling med alectinib og brigatinib at være underestimeret, jf. afsnit 2.3.2.2. Der er derfor også betydelig usikkerhed forbundet med estimatet af QALY-effekten i ansøgers analyse.

Medicinrådet anvender ansøgers tilgang til ekstrapolering af lorlatinib. For alectinib og brigatinib vurderer Medicinrådet, at der er for stor usikkerhed forbundet med at bruge resultatet fra NMA'en pga. manglende proportionale hazards. I stedet for vælger Medicinrådet at ekstrapolere komparatorarmene separat i den sundhedsøkonomiske analyse ved at anvende pseudo-IPD-data fra ALEX og ALTA-1L til at ekstrapolere PFS for brigatinib, samt EXP3B-kohorten fra Study 1001 til at estimere mortaliteten for progredierede patienter i komparatorarmen, jf. afsnit 2.3.2 og afsnit 2.3.4.

3.1 Analyseperspektiv

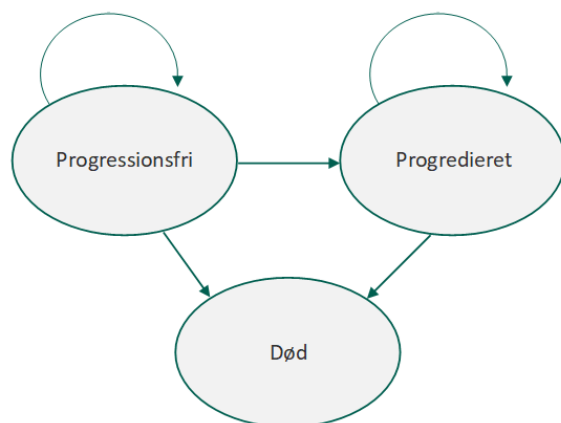
Analysen er udarbejdet med et begrænset samfundsperspektiv, hvor effekten (QALY) og omkostningerne diskonteres med 3,5 % pr. år. I modellen anvendes en livslang tidshorisont på 30 år, da patienterne i gennemsnit er 57,5 år, når de indtræder i modellen. Modellens cykluslængde er 30 dage, og ansøger anvender *half-cycle correction*.

Medicinrådets vurdering af analyseperspektiv

Medicinrådet anvender ansøgers tilgang og antagelser vedrørende analyseperspektiv.

3.2 Model

Ansøger har indsendt en model opbygget som en *partitioned survival-model* med tre helbredstilstande til at afspejle sygdomsforløbet for en kohorte af patienter med uhelbrede- lig ALK-positiv NSCLC. Ansøgers model består af tre stadier: progressionsfri, progredieret og død, se Figur 24.



Figur 24. Illustration af modelstrukturen

Alle patienter starter i sygdomsstadiet progressionsfri (PF), hvor patienterne modtager behandling med lorlatinib eller brigatinib/alectinib. Patienternes bevægelse gennem modellen bestemmes ud fra ekstrapolerede forløbsdata. Patienternes tid i stadiet progressionsfri estimeres for begge behandlingsarme ud fra ekstrapoleret PFS (INV) data fra CROWN og HR fra NMA'en (afsnit 2.3.2). Fra det progressionsfri stadie kan patienten bevæge sig videre til stadierne progredieret (PD) eller død.

For lorlatinib estimeres den samlede tid, patienterne befinder sig i det progredierede stadie, som vanligt, som andelen af patienter, der hverken er progressionsfri eller døde. Fra det progredierede stadie kan patienterne udelukkende bevæge sig til det absorberende stadie død. Andelen af patienter i stadiet død estimeres ud fra ekstrapoleret pooled OS-data fra CROWN og kohorte EXP1 fra Study 1001 (afsnit 2.3.4).

For brigatinib/alectinib estimeres overlevelsen ud fra PFS-kurven samt konstante transitionssandsynligheder for henholdsvis progressionsfri sygdom til død fra CROWN og progredieret sygdom til død fra Study 1001 (EXP3B-5). Ansøger har valgt denne tilgang for at tage hensyn til, at den efterfølgende behandling i ALEX og ALTA-1L er suboptimal sammenlignet med dansk klinisk praksis.

Patientens bevægelser gennem sygdomsstadier er opsummeret i Tabel 18.

Tabel 18. Bevægelser i ansøgers model

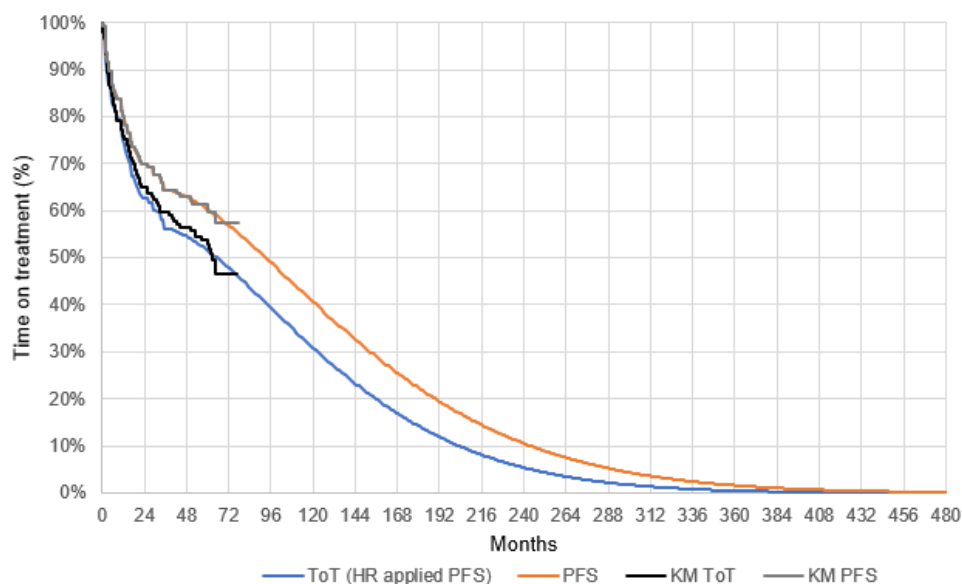
Helbredsstadie (fra)	Helbredsstadie (til)	Kilde
Lorlatinib		
Progressionsfri	Progredieret	PFS INV data fra CROWN
Progressionsfri/progredieret	Død	Pooled OS-data fra CROWN og Study 1001 (kohorte EXP1)
Brigatinib/alectinib		



Helbredsstadie (fra)	Helbredsstadie (til)	Kilde
Progressionsfri	Progredieret	PFS INV data for crizotinib fra CROWN tildelt HR fra NMA'en
Progressionsfri	Død	Nyprogredierede gange procentdel af PFS-events i crizotinib-armen, der skyldes død (fast transitionssandsynlighed på 4,35 %)
Progredieret	Død	OS-data fra Study 1001 (kohorte EXP3b-5) (fast transitionssandsynlighed på 2,47 %)

Behandlingsvarighed

Behandling med lorlatinib, alectinib og brigatinib gives indtil progression eller uacceptabel toksicitet. *Time on Treatment* (ToT)-kurven for lorlatinib ligger under PFS-kurven i CROWN, hvilket ansøger mener skyldes den længere behandlingsvarighed for lorlatinib sammenlignet med øvrige ALK-hæmmere. Til at estimere behandlingsvarighed for lorlatinib, anvender ansøger derfor forholdet mellem PFS og ToT fra CROWN. I stedet for at ekstrapolere ToT anvendes en hazardratio (HR = 1,295 (95% CI: 0,914; 1,834)) på den ekstrapolerede PFS-kurve for at beregne ToT, se Figur 25. For alectinib og brigatinib overlapper den observerede PFS fra ALEX og ALTA-1L med behandlingsvarigheden (Bilag 8.3). Derfor antager ansøger at ToT er lig med PFS.



Figur 25. Modelleret behandlingsvarighed for lorlatinib samt observeret og modelleret PFS

For at tage højde for de ekstra omkostninger og påvirkning af patienternes helbredsrelaterede livskvalitet som følge af hjernemetastaser, modelleres CNS-progression separat som en hændelse, der estimeres på baggrund af tid til CNS-progression. Ud fra disse data estimeres en konstant rate (eksponentiel fordeling) for udvikling af hjernemetastaser for



henholdsvis lorlatinib og crizotinib, se Tabel 19. Raterne for alectinib og brigatinib er beregnet ved at gange HR'erne fra NMA'en på crizotinib-hazarden, som derefter er konverteret til rater.

Tabel 19. Rate for risiko for udvikling af hjernemetastaser i ansøgers model

Behandling	Rate	Kilde
Lorlatinib	0,0015	CROWN (lorlatinib)
Alectinib	0,0055	CROWN (crizotinib) + HR (NMA)
Brigatinib	0,0102	CROWN (crizotinib) + HR (NMA)
Crizotinib	0,0341	CROWN (crizotinib)

Tabel 20 viser de estimerede gennemsnitlige behandlingsvarigheder samt varighed i PF og PD-stadierne, som benyttes i ansøgers analyse.

Tabel 20. Modelleret behandlingsvarighed samt gennemsnitlig varighed af modelstadierne PF og PD i ansøgers analyse, ikke-diskonterede tal

Behandling	Behandlingsvarighed	PF	PD	OS
Lorlatinib	7,1 år	8,8 år	1,3 år	10,1 år
Alectinib	4,5 år*	4,5 år	3,1 år	7,6 år
Brigatinib	4,3 år*	4,3 år	3,1 år	7,4 år

*Behandlingsvarighed er antaget lig tiden i PF.

Medicinrådets vurdering af model

Samlet set vurderer Medicinrådet, at ansøgers modelstruktur ikke er behæftet med væsentlig usikkerhed, mens estimerne for behandlingsvarighed omvendt er behæftet med væsentlig usikkerhed, jf. Tabel 21. På baggrund af Medicinrådets vurdering foretages en følsomhedsanalyse, hvor behandlingsvarigheden for lorlatinib antages at være lig tiden til progression. Dette øger lægemiddelomkostningerne og dermed de inkrementelle omkostninger.

I Medicinrådets scenarier anvendes ansøgers antagelse om, at behandlingsvarigheden for alectinib/brigatinib er lig tiden til progression. Dette vurderes klinisk plausibelt, da det er et fåtal af patienterne i dansk klinisk praksis, som stopper inden progression. Behandlingsophør grundet uønskede hændelser var 15 % for alectinib i ALEX og 13 % for brigatinib i ALTA-1L. Samtidig behandles patienterne efter progression i dansk klinisk praksis, hvis patienterne udvikler metastaser, som kan behandles lokalt. Det er derfor vanskeligt at estimere den gennemsnitlige behandlingsvarighed for alectinib og brigatinib. Der foretages imidlertid ikke en følsomhedsanalyse af ansøgers antagelse om, at behandlingsvarigheden for alectinib og brigatinib er lig tiden til progression, da en alternativ antagelse ikke er mulig i modellen.



I modsætning til ToT-kurven for alectinib og brigatinib, ligger ToT-kurven for lorlatinib under PFS-kurven i CROWN. Medicinrådet har svært ved at forklare forskellen ift. alectinib og brigatinib, da behandlingsophør grundet uønskede hændelser var 11 % for lorlatinib, hvilket vurderes relativt ens mellem behandlingerne, jf. afsnit 2.4. I dansk klinisk praksis vil patienter, der stopper behandling grundet uacceptabel toksicitet, straks skifte til en anden ALK-hæmmer i samme linje. Dette er inkluderet i ansøgers model ved at antage, at patienter skifter til efterfølgende behandling, dvs. skifter behandlingslinje. Det afspejler imidlertid ikke dansk klinisk praksis, da der er tale om behandlingsskift og ikke linjeskift, når patienterne ikke er progredieret. Derfor vil patienterne fortsætte på enten brigatinib eller alectinib indtil progression, hvorefter patienter vil modtage efterfølgende behandling med (platinbaseret) kemoterapi. I Medicinrådets scenarier antages patienter, der skifter behandling grundet uacceptabel toksicitet, at skifte til brigatinib. Dog forventes det, at en andel af patienterne vil blive behandlet efter progression, hvis patienterne udvikler metastaser, som kan behandles lokalt.

Tabel 21 viser de estimerede gennemsnitlige behandlingsvarigheder samt varighed i PF, PD og gennemsnitlig OS, som benyttes i Medicinrådets scenarier.

Tabel 21. Modelleret behandlingsvarighed samt gennemsnitlig varighed af modelstadiene PF, PD samt gennemsnitlig OS i Medicinrådets scenarier

Behandling	Behandlingsvarighed	PF	PD	OS
Lorlatinib	7,1 år	8,8 år	1,3 år	10,1 år
Alectinib/brigatinib (scenarie 1)	4,8 år*	4,8 år	3,1 år	7,9 år
Alectinib/brigatinib (scenarie 2)	4,0 år*	4,0 år	3,2 år	7,2 år

*Behandlingsvarighed er antaget lig tiden i PF.

3.3 Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet

Til at estimere patienternes helbredsrelateret livskvalitet (HRQoL), anvender ansøger studie- og behandlingsspecifikke nytteværdier for henholdsvis progressionsfri sygdom og progredieret sygdom på baggrund af forskellige studier. Hovedparten af dataindsamlingen for interventionsarmen i CROWN-studiet er sket inden progression, og de forholdsvis få værdier, der er indsamlet efter progression, ligger tæt på progressionstidspunktet. Det kan betyde, at data ikke afspejler den faktiske udvikling i livskvalitet over tid og i takt med sygdomsprogression. For at belyse livskvaliteten efter progression samt for den relevante komparator inkluderer ansøger nytteværdier baseret på ALTA-1L-studiet.

For progressionsfri sygdom i interventionsarmen estimeres behandlingsspecifikke nytteværdier ved hjælp af en lineær regressionsmodel (MMRM) på baggrund af EQ-5D-5L data fra CROWN-studiet. Der blev indsamlet data indtil 2021-datacuttet, jf. studiets protokol. Data ved baseline blev indsamlet senest på dagen for første dosis og derefter regelmæssigt under behandlingsperioden samt på to opfølgningstidspunkter efter behandlingsperiodens ophør, se Tabel 22. Patienterne udfyldte instrumentet efter behandlingen.

Tabel 22. EQ-5D-5L vurderingsplan i CROWN



Baseline	Under behandling	Efter behandling
Senest cyklus 1, dag 1	Hver 30. dag (hver cyklus)	1. opfølgingsbesøg 1. overlevelsesopfølgingsbesøg

I CROWN-studiet var der 288 personer med mindst en observeret nytteværdi. Der var i alt 4.263 observationer af nytteværdier, heraf 3.516 observationer før progression for 281 personer og 494 observationer efter progression for 108 personer. Andelen af besvarelser blandt patienter under risiko i studiet var over 90 %. indtil 34. måned, se Tabel 45 i bilag 8.4. Der er ikke oplysninger om gruppen af frafaldne patienters karakteristika, og ansøger har ikke imputeret data for manglende observationer.

For progressionsfri sygdom i komparatorarmen estimeres stadiespecifikke nytteværdier ved hjælp af en lineær regression (MMRM) på baggrund af EORTC QLQ C30-data fra ALTA-1L-studiet. Estimerne er baseret på 131 personer i både brigatinib-armen og crizotinib-armen. Data er transformeret til EQ-5D-5L ved hjælp af en mappingalgoritme fra Longworth et al. I ALTA-1L blev der indsamlet data for patienter behandlet med henholdsvis brigatinib og crizotinib. Patienterne udfyldte instrumentet inden behandling. Indsamlingen skete som angivet i Tabel 23.

Tabel 23. EORTC QLQ C30 vurderingsplan i ALTA-1L

Baseline	Under behandling	Efter behandling
Ved screening	Første dag i hver 4-ugers cyklus	Ved behandlingsafslutning samt 30 dage efter sidste dosis

For progredieret sygdom estimeres nytteværdierne ligeledes på baggrund af ALTA-1L.

Ansøger har aldersjusteret nytteværdierne for progressionsfri sygdom i overensstemmelse med Medicinrådets retningslinjer.

De estimerede gennemsnitlige nytteværdier for helbredsstadierne i ansøgers analysefremgår af Tabel 24. Forskellen mellem nytteværdier i interventionsarmen og komparatorarmen i det progressionsfri stadie kan ifølge ansøger fx opstå som følge af den observerede forskel i risikoen for at udvikle hjernemetastaser (CNS-progression).

Tabel 24. Nytteværdier for helbredsstadierne i ansøgers model

HRQoL	Nytteværdi [95 % CI]	Instrument	Reference
Progressionsfri (i behandling m. lorlatinib)	■	EQ-5D-5L	CROWN (DK vægte)
Progressionsfri (i behandlingspause m. lorlatinib)	■	EQ-5D-5L	CROWN (DK vægte)



HRQoL	Nytteværdi [95 % CI]	Instrument	Reference
Progressionsfri i behandling m. brigatinib/alectinib	0,79 [0,74; 0,81]	EORTC QLQ C30 map-pet til EQ-5D-3L	ALTA-1L (UK vægte)
Progrederet sygdom	0,62 [0,58; 0,67]	EORTC QLQ C30 map-pet til EQ-5D-3L	ALTA-1L (UK vægte)

Fald i nytteværdi som følge af behandlingsrelaterede uønskede hændelser

Ansøger har inkluderet fald i patienternes helbredsrelaterede livskvalitet i forbindelse med behandlingsrelaterede uønskede hændelser af grad 3-4 for at medregne de midlertidige gener, patienter oplever som følge af bivirkninger ved behandling.

Betydningen af uønskede hændelser for den helbredsrelaterede livskvalitet baseres hovedsageligt på data fra ALTA-1L-studiet, hvorfra målinger fra instrumentet EORTC QLQ C30 er mappet til EQ-5D-3L og vægtet med engelske præferencevægte. Enkelte uønskede hændelser betydning kvantificeres på baggrund af Nafees et al. 2008 [22]. Det antages, at de fleste uønskede hændelser er forbundet med ens fald i nytteværdi, se Tabel 25.

For patienter, der oplever hjernemetastaser, reduceres nytteværdien med 25 % på baggrund af Roughley et al., som finder, at livskvalitetsmålingen er ca. 25 % lavere for patienter med hjernemetastaser sammenlignet med patienter med kontralateral lungemetastase [14], se Tabel 25.

Tabel 25. Fald i nytteværdi som følge af behandlingsrelaterede bivirkninger i ansøgers analyse

Bivirkning	Fald i nytteværdi	Reference
Hypertriglyceridæmi, vægtøgning, øget lipaseniveau, hyperkolesterolæmi, øget aspartataminotransferase, øget gamma-glutamyltransferase, hypertension, anæmi, øget amylaseniveau, øget kreatinkinase i blodet	-0,037	ALTA-1L
Neutropeni, perifer neuropati, kognitiv dysfunktion, humørforstyrrelser	-0,09	Nafees et al. 2008 [22]
CNS-progression	Nytterreduktion på 25 %	Roughley et al. 2014

Varigheden af patienternes påvirkning af bivirkningerne er dels baseret på observationer i CROWN-studiet og dels en antagelse om 30 dages varighed, se Tabel 26.



Tabel 26. Varigheden af uønskede hændelser i ansøgers model

Bivirkning	Varighed [dage]	Reference
Hypertriglyceridæmi	714	CROWN
Vægtøgning	778	CROWN
Hyperkolesterolæmi	771	CROWN
Neutropeni	30	Nafees et al. 2008 [22]
Øget lipaseniveau, øget aspartataminotransferase, øget gamma-glutamyltransferase, hypertension, anæmi, øget amylaseniveau, øget kreatinkinase i blodet, nedsat neutrofilantal	30	Antages ens med neutropeni
Perifær neutropati	380	CROWN
Kognitiv dysfunktion	221	CROWN
Humørforstyrrelser	218	CROWN

Medicinerådets vurdering af helbredsrelateret livskvalitet

Samlet set vurderer Medicinerådet, at de nytteværdier, der lægges til grund for ansøgers analyse, er behæftet med væsentlig usikkerhed. Medicinerådet vælger at anvende stadiet-specifikke nytteværdier baseret på CROWN alene. Nytteværdierne har væsentlig betydning for QALY-effekten, og Medicinerådets justeringer øger især QALY under behandling med komparator. Derudover baseres fald i nytteværdier fra behandlingsrelaterede uønskede hændelser på det foretrukne EQ-5D-data. På baggrund af Medicinerådets vurdering foretages derudover en deterministisk følsomhedsanalyse, hvor de stadiet-specifikke nytteværdier fra ALTA-1L anvendes. Det bemærkes, at nytteværdierne fra ALTA-1L både er lavere og har større indbyrdes forskel mellem progressionsfri og progredieret sygdom sammenlignet med scenarieanalyserne.

Ansøger anvender stadiet- og behandlingsspecifikke nytteværdier fra forskellige studier, CROWN og ALTA-1L, hvoraf kun nytteværdierne i CROWN er baseret på det foretrukne EQ-5D-5L-instrument og med danske præferencevægte. Nytteværdierne fra ALTA-1L-studiet er baseret på et sygdomsspecifikt instrument, der er konverteret til EQ-5D-3L og med engelske præferencevægte. Det reducerer sammenligneligheden mellem nytteværdierne i interventionsarmen og i komparatorarmen og introducerer usikkerhed i analysen.

Medicinerådet anerkender, at de forholdsvis få besvarelser efter progression i CROWN-studiet kan have betydning for opgørelsen af helbredsrelateret livskvalitet, men selve indsamlingstidspunktet vurderes ikke at være afgørende forskelligt i CROWN og ALTA-1L. Desuden kender Medicinerådet ikke besvarelsesprocenten efter progression i ALTA-1L.



Der er betydelig forskel i nytteværdierne mellem de to studier, og dermed i ansøgers analyse af den helbredsrelaterede livskvalitet i interventionsarmen og komparatorarmene. Medicinrådet finder imidlertid ikke afgørende forskel mellem intervention og komparator *inden* for studierne, og dermed ikke grundlag for at anvende behandlings-specifikke nytteværdier, se afsnit 2.3.5. På den baggrund vurderes det ikke hensigtsmæssigt at anvende nytteværdier fra de forskellige studier i samme analyse, fordi det kan underestimere livskvaliteten ved behandling med komparator og dermed introducere bias i forhold til sammenligningen med interventionen.

Medicinrådet vurderer det mest hensigtsmæssigt at undgå en sammenblanding af instrumenter til opgørelsen af helbredsrelateret livskvalitet samt inkonsistens i forholdet mellem livskvalitet under behandling med lorlatinib eller brigatinib og alectinib. De anvendte nytteværdier i Medicinrådets scenarieanalyser fremgår af Tabel 27.

Tabel 27. Nytteværdier for helbredsstadierne i Medicinrådets scenarier

HRQoL	Nytteværdi [95 % CI]	Instrument	Reference
Progressionsfri	■	EQ-5D-5L	CROWN (DK vægte)
Progredieret	■	EQ-5D-5L	CROWN (DK vægte)

Behandlingsrelaterede uønskede hændelser

I Medicinrådets scenarier inkluderes på linje med ansøgers analyse fald i nytteværdi som følge af behandlingsrelaterede uønskede hændelser. Medicinrådet anvender værdier fra Nafees et al. (2017) [23], da disse er baseret på EQ-5D-data i modsætning til Nafees et al. (2008) [22], som er baseret på et vignette studie, hvor raske personer vurderer livskvaliteten for forskellige scenarier. Medicinrådet anvender samme opdeling af uønskede hændelser som ansøger, se Tabel 28.

Hovedparten af de registrerede uønskede hændelser vurderes at have forholdsvis begrænset påvirkning på livskvaliteten. Vægtøgning af grad 3/4, der er blandt de hyppigste uønskede hændelser og forekommer hos ca. hver femte patient i lorlatinib-armen, kan potentielt have større betydning, og det undersøges derfor i en følsomhedsanalyse, hvordan resultaterne påvirkes af at medregne vægtøgning blandt de alvorligere uønskede hændelser.

CNS-progression forventes at påvirke patienternes livskvalitet, da udvikling af hjernemetastaser er forbundet med højere sygdomsbyrde, yderligere nedsat livskvalitet og en kortere medianoverlevelse, jf. afsnit 1.2. Det er dog vanskeligt at vurdere i hvor høj grad. Medicinrådet anvender derfor ansøgers antagelse om en reduktion på 25 % i Medicinrådets scenarier. For at belyse konsekvenserne af usikkerheden, udarbejdes følsomhedsanalyser, hvor faldet i nytteværdien som følge CNS-progression øges/reduceres med +20 %/-20 % i forhold til scenarieanalyserne.

Tabel 28. Nytteværdier i Medicinrådets scenarier

	Medicinrådet	Ansøger	Reference
Hypertriglyceridæmi, vægtøgning, øget lipaseniveau, hyperkolesterolæmi, øget	-0,05	-0,037	Nafees et al. 2017 [23]



	Medicinrådet	Ansøger	Reference
aspartataminotransferase, øget gamma-glutamyltransferase, hyperten- sion, anæmi, øget amylaseniveau, øget kreatinkinase i blodet			
Neutropeni, perifer neuropati, kognitiv dysfunktion, humørforstyrrelser	-0,46	-0,09	Nafees et al. 2017 [23]
CNS-progression	Nytterreduktion på 25 %	Nytterreduktion på 25 %	Roughley et al. 2014

3.4 Omkostninger

I den sundhedsøkonomiske analyse inkluderer Medicinrådet lægemiddelomkostninger, administrationsomkostninger, monitoreringsomkostninger, omkostninger til uønskede hændelser, omkostninger til efterfølgende behandling og patientomkostninger. Ansøger har derudover inkluderet omkostninger til CNS-progression.

Det er særligt omkostninger relateret til lægemidlerne og efterfølgende behandling, som har betydning for analysens resultat.

3.4.1 Lægemiddelomkostninger

Ansøger har, jf. Medicinrådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler, estimeret lægemiddelomkostninger på baggrund af apotekets indkøbspris (AIP).

Ansøger har anvendt doser for lorlatinib, alectinib og brigatinib som beskrevet i hhv. afsnit 2.2.2 og afsnit 2.2.3.

Ansøger inkluderer ikke lægemiddelspild forbundet med administration af lorlatinib, alectinib og brigatinib, da det er tabletbehandling. Ansøger inkluderer derimod den relative dosisintensitet (RDI) fra de respektive studier CROWN, ALEX og ALTA-1L, se Tabel 29.

Tabel 29. Ansøgers antagelser om dosering anvendt i ansøgers analyse

Lægemiddel	Dosis	Frekvens	RDI	Reference, RDI
Lorlatinib	100 mg	Én gang dagligt		CROWN
Alectinib	600 mg	To gange dagligt	95,6 %	ALEX
Brigatinib	90 mg (første 7 dage) 180 mg	Én gang dagligt	85,5 %	ALTA-1L

Medicinrådets vurdering af lægemiddelomkostninger

Samlet set vurderer Medicinrådet, at ansøgers antagelser om relativ dosisintensitet, der er baseret på studiedata, er behæftet med en vis usikkerhed, fordi det kan afspejle



behandlingspauser. I dansk klinisk praksis vil patienterne sjældent have behandlingsfrie intervaller, men derimod blive dosisreduceret og forblive dosisreduceret i resten af behandlingsforløbet ved uønskede hændelser. I Medicinrådets scenarier anvendes ansøgers antagelser vedrørende relativ dosisintensitet. Der er dog risiko for, at de relative dosisintensiteter for behandlinger i de respektive studier kan være overestimeret sammenlignet med dansk praksis, hvilket kan betyde at lægemiddelomkostningerne ligeledes kan være overestimeret.

Medicinrådet udskifter apotekernes indkøbspris (AIP) med sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP), se Tabel 30.

Tabel 30. Lægemiddelpriser anvendt i Medicinrådets scenarier (februar, 2025)

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	SAIP [DKK]	Kilde
Lorlatinib	100 mg	30 stk. (blister)	■	Amgros
	25 mg	90 stk. (blister)	■	
Brigatinib	90 mg + 180 mg (startpakke)	7 + 21 stk. (blister)	■	
	30 mg	28 stk. (blister)	■	
	90 mg	28 stk. (blister)	■	
	180 mg	28 stk. (blister)	■	
Alectinib	150 mg	224 stk. (4 x 56) (blister)	■	

3.4.2 Administrationsomkostninger

Da lorlatinib, brigatinib og alectinib administreres oralt, inkluderer ansøger ikke omkostninger forbundet med administration af lægemidlerne.

Medicinrådets vurdering af administrationsomkostninger

Medicinrådet anvender ansøgers antagelser vedrørende omkostninger forbundet med administration.

3.4.3 Monitoreringsomkostninger

Ansøger antager, at patienterne går til regelmæssig opfølgning på hospitalet for at monitorere sygdomsudvikling. Omkostninger er tildelt modellens helbredsstadier, da ressourceforbruget afhænger af, om patienten har progressionsfri eller progredieret sygdom. Antagelser vedr. frekvens for opfølgning er baseret på en vurdering foretaget af det engelske prioriteringsinstitut, National Institute for Health and Care Excellence (NICE) af brigatinib til ALK-positiv fremskreden ikke-småcellet lungekræft, der ikke tidligere er blevet behandlet med en ALK-hæmmer [24]. Ansøger anvender DRG-takster (2024) til at estimere omkostningerne til monitoreringsaktiviteterne, se Tabel 31.



Tabel 31. Ressourceforbrug og omkostninger til monitorering anvendt i ansøgers analyse

Aktivitet	Månedlig frekvens		Enheds- omkostning, DKK	Kilde
	Progres- sionsfri	Progre- dieret		
Ambulant besøg, onko- log	1,00	1,25	1.311	DRG 2024: 04MA98 MDC04 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år
CT-scanning	0,50	0,75	2.585	DRG 2024: 30PR06 CT- scanning, kompliceret
Røntgen- scanning	0,33	0,50	1.697	DRG 2024: 30PR18 Røntgenundersøgelse (alm), ukompliceret
MR-scanning	0,20	0,50	2.511	DRG 2024: 30PR02 MR- scanning, kompliceret
EKG	1,00	0	2.026	DRG 2024: 05PRO4 Kar- diologisk undersøgelse, udvidet

Medicinrådets vurdering af monitoreringsomkostninger

Samlet set vurderer Medicinrådet, at monitoreringsomkostningerne er forbundet med usikkerhed, som især skyldes evt. regionale forskelle. I Medicinrådets scenarier justeres ansøgers antagelser vedrørende omkostninger forbundet med monitorering til i højere grad at afspejle dansk klinisk praksis: frekvensen for CT-scanninger ændres til hver tredje måned; MR-scanning hver sjette måned; røntgenscanning fjernes; EKG hver tredje måned.

3.4.4 Omkostninger til CNS-progression

Ansøger estimerer de ekstra omkostninger forbundet med CNS-progression som en engangsomkostning, der er baseret på ressourceforbruget ved CNS-progression fra en britisk undersøgelse af Le et al. [25,26], som endnu ikke er publiceret. Ansøger anvender DRG-takster (2024) til at estimere omkostningerne forbundet med CNS-progression. Ressourceforbruget og enhedsomkostningerne kan ses i Tabel 46 i Bilag 8.1. Ansøger estimerer en samlet engangsomkostning ved CNS-progression på 146.186 DKK.

Medicinrådets vurdering af omkostninger til CNS-progression

Samlet set vurderer Medicinrådet, at omkostninger til CNS-progression ikke er behæftet med en væsentlig usikkerhed og ansøgers tilgang og antagelser vedrørende estimering af omkostninger forbundet med CNS-progression anvendes i hovedtræk. Dog justeres omkostningerne til helkraniel stråleterapi væsentligt ned fra ca. 171.000 DKK til taksten for



cerebral stereotaktisk strålebehandling med en takst på ca. 7.000 DKK., der vurderes at være den foretrukne type strålebehandling.

3.4.5 Omkostninger til uønskede hændelser

Ansøger har inkluderet omkostninger forbundet med uønskede hændelser ved behandling med lorlatinib, brigatinib og alectinib. Ansøger anvender de rapporterede frekvenser for uønskede hændelser af grad 3-4 for lorlatinib-armen fra CROWN, alectinib-armen fra ALEX og brigatinib-armen fra ALTA-1L med incidens på 5 % i studierne opfølgningstid til at udregne en årlig rate. Perifer neuropati, kognitiv dysfunktion og humørforstyrrelser af grad 3/4 blev også inkluderet, selvom færre end 5 % havde disse hændelser. Dermed tages der i en vis grad højde for forskel i opfølgningsperioderne i de forskellige studier. Frekvenserne af de inkluderede uønskede hændelser og DRG-takster er præsenteret i Tabel 32.

Tabel 32. Frekvenser for og omkostninger til uønskede hændelser anvendt i ansøgers analyse

	Lorlatinib	Alectinib	Brigatinib	Enhedsomkostning [DKK]	Kilde
Hypertriglyceridæmi	24,8 %	0,0 %	0,0 %	1.847	10MA98 MDC10 1-dagsgruppe, pat. Mindst 7 år
Vægtøgning	22,8 %	0,0 %	0,0 %	1.847	10MA98 MDC10 1-dagsgruppe, pat. Mindst 7 år
Øget lipasenniveau	6,0 %	0,0 %	12,5 %	1.947	07MA98 MDC07 1-dagsgruppe, pat. Mindst 7 år
Hyperkolesterolæmi	21,5 %	0,0 %	0,0 %	1.847	10MA98 MDC10 1-dagsgruppe, pat. Mindst 7 år
Øget aspartat amino-transferase	2,0 %	5,3 %	2,2 %	1.947	07MA98 MDC07 1-dagsgruppe, pat. Mindst 7 år
Øget gamma glutamyl-transferase	6,0 %	0,0 %	0,7 %	1.947	07MA98 MDC07 1-dagsgruppe, pat. Mindst 7 år
Hypertension	12,1 %	0,0 %	7,4 %	1.183	05MA98 MDC05 1-dagsgruppe, pat. Mindst 7 år
Anæmi	4,0 %	5,9 %	1,5 %	2.111	16MA98 MDC16 1-dagsgruppe, pat. Mindst 7 år



	Lorlatinib	Alectinib	Brigatinib	Enhedsomkostning [DKK]	Kilde
Øget amylase	0,0 %	0,0 %	5,9 %	1.947	07MA98 MDC07 1-dagsgruppe, pat. Mindst 7 år
Neutropeni	0,7 %	0,0 %	0,0 %	2.111	16MA98 MDC16 1-dagsgruppe, pat. Mindst 7 år
Øget blodkreatinphosphokinase	2,7 %	3,3 %	23,5 %	1.847	10MA98 MDC10 1-dagsgruppe, pat. Mindst 7 år
Nedsat neutrofilantal	0,0 %	0,0 %	0,0 %	2.111	16MA98 MDC16 1-dagsgruppe, pat. Mindst 7 år
Perifer neuropati	1,3 %	0,0 %	0,0 %	1.941	01MA98 MDC01 1-dagsgruppe, pat. Mindst 7 år
Kognitiv dysfunktion	3,4 %	0,0 %	0,0 %	1.684	21MA98 MDC21 1-dagsgruppe, pat. Mindst 7 år
Humørforstyrrelser	1,3 %	0,0 %	0,0 %	2.555	19MA98 MDC19 1-dagsgruppe, pat mindst 7 år

De samlede omkostninger til uønskede hændelser i modellen er baseret på frekvensen af uønskede hændelser samt på behandlingsvarigheden med lægemidlet. Antallet af patienter og varighed af hver behandling i de respektive studier er præsenteret i Tabel 33. Ansøger anvender gennemsnitlig behandlingsvarighed for lorlatinib, mens median behandlingsvarighed anvendes for alectinib og brigatinib.

Tabel 33. Patientantal og varighed af hver behandling

Behandling	N	Varighed	Kilde
Lorlatinib	149	3,99 år	CROWN (gennemsnit)
Alectinib	152	2,34 år	ALEX (median)
Brigatinib	136	2,03 år	ALTA-1L (median)

Medicinrådets vurdering af omkostninger til uønskede hændelser

Samlet set vurderer Medicinrådet, at raterne og omkostningerne til uønskede hændelser ikke er behæftet med væsentlig usikkerhed, mens behandlingsvarigheden af uønskede



hændelser er behæftet med væsentlig usikkerhed. På baggrund af Medicinrådets vurdering foretages en deterministisk følsomhedsanalyse, hvor behandlingsvarigheden for uønskede hændelser under behandling med lorlatinib baseres på median behandlingsvarighed, frem for gennemsnitlig behandlingsvarighed, sådan at dette er ensrettet på tværs af behandlingerne i modellen.

I Medicinrådets scenarier anvendes i hovedtræk ansøgers tilgang og antagelser vedrørende estimering af omkostninger forbundet med uønskede hændelserne. Derudover justeres enhedsomkostningen for kognitiv dysfunktion af grad 3/4 væsentligt op fra 1.684 DKK til 19.963 DKK, idet denne uønskede hændelse vurderes at kræve indlæggelse.

3.4.6 Efterfølgende behandlinger

Efter stop på 1. linjebehandling tilbydes patienter en efterfølgende behandlingslinje. Andelen af patienter, der tilbydes efterfølgende behandlinger i hver cyklus, blev estimeret som andelen af patienter, der stoppede på 1. linjebehandling i hver modelcyklus, hvor ansøger samtidig tager højde for patienter, der dør under 1. linjebehandling.

Ansøger antager, at patienter, der stopper på lorlatinib som 1. linjebehandling, vil modtage forskellige ALK-TKI'er samt kemoterapi bestående af pemetrexed og cisplatin. Dette er baseret på fordelingen af efterfølgende behandling i CROWN. Efter behandling med brigatinib og alectinib antager ansøger, at 95 % af patienter modtager lorlatinib jf. *Medicinrådets lægemiddelrekommendation vedrørende lægemidler til 1. linjebehandling af uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft* [10]. I tillæg til lorlatinib modtager 50 % af patienterne også kemoterapi. Der anvendes således ikke studiedata til at modellere efterfølgende behandling for komparatorerne, fordi behandlingen i ALEX og ALTA-1L ikke stemmer overens med dansk klinisk praksis.

Ansøger antager, at den gennemsnitlige behandlingsvarighed for ALK-TKI'erne er [REDACTED], mens behandlingsvarigheden for kemoterapi er [REDACTED], se Tabel 34. Dette er baseret på data fra CROWN.

Tabel 34. Efterfølgende behandling ansøgers analyse

Efterfølgende behandling	Lorlatinib	Brigatinib	Alectinib	Gennemsnitlig behandlingsvarighed	RDI
Alectinib	[REDACTED]	0 %	0 %	[REDACTED]	100 %
Crizotinib	[REDACTED]	0 %	0 %	[REDACTED]	100 %
Ceritinib	[REDACTED]	0 %	0 %	[REDACTED]	100 %
Brigatinib	[REDACTED]	0 %	0 %	[REDACTED]	100 %
Lorlatinib	[REDACTED]	95 %	95 %	[REDACTED]	100 %
Kemoterapi (pemetrexed + cisplatin)	[REDACTED]	50 %	50 %	[REDACTED]	100 %



Ansøger anvender doser for efterfølgende behandling, jf. de respektive lægemidlers produktresuméer, se Tabel 36. Dosis for kemoterapi er estimeret på baggrund af kropsoverfladeareal, hvor der anvendes et BSA på 1,73 m², der er beregnet på baggrund af en gennemsnitsvægt på 65 kg og gennemsnitshøjde på 164 cm i CROWN. Dertil antages en RDI på 100 %.

Tabel 35. Ansøgers antagelser om dosering anvendt i ansøgers analyse

Lægemiddel	Dosis	Frekvens	RDI
Lorlatinib	100 mg	Én gang dagligt	100 %
Alectinib	600 mg	To gange dagligt	100 %
Brigatinib	90 mg (første 7 dage)	Én gang dagligt	100 %
	180 mg		
Crizotinib	250 mg	To gange dagligt	100 %
Ceritinib	450 mg	Én gang dagligt	100 %
Pemetrexed	500 mg/m ²	Én gang hver 21 dage	100 %
Cisplatin	75 mg/m ²	Én gang hver 21 dage	100 %

Medicinerådets vurdering af efterfølgende behandlinger

Samlet set vurderer Medicinerådet, at sammensætningen af den efterfølgende behandling ikke er behæftet med usikkerhed. Til forskel fra ansøger vurderer Medicinerådet imidlertid, at patienter, der modtager lorlatinib i 1. linje, vil modtage platinbaseret kemoterapi i 2. linje og analysen justeres til dette. Derudover vurderes det, at patienter, der behandles med alectinib eller brigatinib i 1.linje, vil modtage lorlatinib i 2. linje samt 50 % vil modtage kemoterapi i 3. linje.

Medicinerådet anvender i øvrigt ansøgers tilgang og antagelser til estimering af omkostninger forbundet med efterfølgende behandling. Lægemiddelpriserne erstattes med SAIP-priser, se Tabel 36.

Tabel 36. Lægemiddelpriser til efterfølgende behandling anvendt i Medicinerådets scenarier (februar, 2025)

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	SAIP [DKK]	Kilde
Crizotinib	200 mg	60 stk. (blister)	■	Amgnos
	250 mg	60 stk. (blister)	■	
Ceritinib	150 mg	84 stk. (blister)	■	



Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	SAIP [DKK]	Kilde
Pemetrexed	25 mg/ml	4 ml	■	
	25 mg/ml	20 ml	■	
Cisplatin	1 mg/ml	50 ml	■	
	1 mg/ml	100 ml	■	

3.4.7 Patientomkostninger

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

Ansøger anvender en enhedsomkostning for patienttid på 203 DKK pr. time og transportomkostninger på 149 DKK pr. besøg, jf. Medicinrådets værdisætning af enhedsomkostninger. Ansøgers antagelser vedr. patienternes tidsforbrug er præsenteret i Tabel 37.

Tabel 37. Patienters tidsforbrug i forbindelse med monitorering anvendt i ansøgers analyse

Tidsforbrug	
Hospitalsbesøg	3 timer

Medicinrådets vurdering af patientomkostninger

Samlet set vurderer Medicinrådet, at patientomkostningerne ikke er behæftet med væsentlig usikkerhed, og ansøgers tilgang og antagelser til estimering af patientomkostninger anvendes.

3.5 Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets scenarier

Medicinrådet har foretaget ændringer til ansøgers oprindelige analyse, disse fremgår af Tabel 38.

Tabel 38. Forskelle mellem ansøgers analyse og Medicinrådets scenarier

Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Henvisning
Datagrundlag til frem-skrivning af PFS	PFS for crizotinib fra CROWN + HR fra NMA	PFS-data for alectinib og brigatinib fra ALEX og ALTA-1L	Afsnit 2.3.2
Behandling for patienter, der stopper på lorlatinib	Overgang til efterfølgende behandling	Behandlingsskift til brigatinib jf. dansk praksis	Afsnit 3.2



Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Henvisning
grundet uacceptabel toksicitet			
Nytteværdier	Behandlings- og stadiespecifikke nytteværdier fra CROWN og ALTA-1L	Stadiespecifikke nytteværdier fra CROWN	Afsnit 3.3
Nytteværdier for uønskede hændelser	Værdier fra Nafees et al. 2008	Værdier fra Nafees et al. 2017	Afsnit 3.3
Monitoreringsfrekvenser og -omkostninger samt omkostninger til uønskede hændelse		Mindre hyppig monitorering og enhedsomkostninger jf. dansk praksis	Afsnit 3.4.3, 3.4.4 og 3.4.5
Fordeling af efterfølgende behandling	Se fordeling i Tabel 34	Lorlatinib: 100 % platinbaseret kemoterapi Brigatinib/alectinib: 100 % lorlatinib + 50 % kemoterapi	Afsnit 3.4.6

3.6 Resultater

3.6.1 Resultat af Medicinrådets scenarier

Medicinrådet estimerer, at de inkrementelle omkostninger mellem lorlatinib og brigatinib er ca. [REDACTED] DKK, mens QALY-gevinsten er ca. [REDACTED] (1,2-1,7 leveår). Det svarer til en inkrementel omkostningseffektivitetsratio (ICER) på ca. [REDACTED] DKK pr. QALY, se Tabel 39 og Tabel 40.

Er analysen udført med AIP, bliver den inkrementelle omkostning ca. [REDACTED] DKK, hvilket resulterer i en ICER på ca. 480.000-530.000 i scenarieanalyser.

Tabel 39. Medicinrådets scenarie 1 af lorlatinib over for brigatinib, diskonteret

	Lorlatinib	Brigatinib	Forskel
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Monitoreringsomkostninger	309.590	266.439	43.151
Uønskede hændelser	3.723	502	3.221
Efterfølgende behandling	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Patientomkostninger	71.106	59.853	11.253



	Lorlatinib	Brigatinib	Forskel
Totale omkostninger	■	■	■
Totale leveår	7,8	6,6	1,2
Totale QALY	■	■	■
Forskel i omkostninger pr. vundet leveår	Beregnet med AIP: ■ Beregnet med SAIP: ■		
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	Beregnet med AIP: 527.865 Beregnet med SAIP: ■		

Tabel 40. Medicinrådets scenarie 2 af lorlatinib over for brigatinib, diskonteret

	Lorlatinib	Brigatinib	Forskel
Lægemiddelomkostninger	■	■	■
Monitoreringsomkostninger	309.590	267.366	42.223
Uønskede hændelser	3.723	4.192	-469
Efterfølgende behandling	■	■	■
Patientomkostninger	71.106	55.685	15.421
Totale omkostninger	■	■	■
Totale leveår	7,8	6,1	1,7
Totale QALY	■	■	■
Forskel i omkostninger pr. vundet leveår	Beregnet med AIP: ■ Beregnet med SAIP: ■		
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	Beregnet med AIP: 475.495 Beregnet med SAIP: ■		

Hovedparten af QALY-gevinsten i scenarierne stammer fra det progressionsfri stadie, der har en betydeligt længere varighed for lorlatinib, se Tabel 41.



Tabel 41. Modelleret gennemsnitlig varighed og QALY i modellens stadier, ikke-diskonteret

	PF	PD	OS
Varighed (år)			
Lorlatinib	8,8	1,3	10,1
Alectinib/brigatinib (scenarie 1)	4,8	3,1	7,9
Alectinib/brigatinib (scenarie 2)	4,0	3,2	7,2
QALY			
Lorlatinib	■	■	■
Alectinib/brigatinib (scenarie 1)	■	■	■
Alectinib/brigatinib (scenarie 2)	■	■	■

3.6.2 Medicinrådets følsomhedsanalyser

Deterministiske følsomhedsanalyser

Medicinrådet præsenterer tre følsomhedsanalyser, som tager udgangspunkt i scenarie-analyserne jf. Tabel 42.

Konsekvenserne af, at behandlingsvarigheden med lorlatinib sættes lig tiden i PF (som for komparatorerne) undersøges, da behandlingsvarigheden med lorlatinib i scenarie-analyserne antages at være kortere end for komparatorerne. I studierne er behandlings-ophør grundet uønskede hændelser dog ikke væsentligt højere under behandling med lorlatinib, og det vurderes usikkert, om behandlingsvarigheden med lorlatinib i praksis vil være væsentligt kortere end PF-stadiet, jf. afsnit 3.2.

Konsekvenserne af at benytte stadiespecifikke nytteværdier baseret på ALTA-1L-studiet frem for CROWN-studiet undersøges, da det er usikkert, hvilke værdier, der bedst afspejler den helbredsrelaterede livskvalitet, jf. afsnit 3.3. Nytteværdierne i ALTA-1L-studiet er lavere, og der er større forskel mellem PF- og PD-nyttelniveauet.

Konsekvenserne af større/mindre fald i nytteværdien ved CNS-progression undersøges, da det er usikkert, hvor stort et nyttefald det er forbundet med og der er sparsomt data til at belyse det. For at illustrere konsekvenserne for resultaterne varieres faldet i nytteværdien mellem +/-20 %.



Tabel 42. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyse sammenlignet med scenarieanalyserne, DKK

Parameter	Rationale	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER (+/- absolut forskel fra scenarieanalyser)
Resultatet af scenarieanalyserne		Scenarie 1: [redacted] Scenarie 2: [redacted]	[redacted] [redacted]	[redacted] [redacted]
Behandlingsvarighed for lorlatinib sættes lig tid til progression	Se afsnit 3.2	Scenarie 1: [redacted] Scenarie 2: [redacted]	[redacted] [redacted]	[redacted] [redacted]
EXP3B anvendes til at modellere overlevelsen for progredierede patienter for komparator	Se afsnit 2.3.4	Scenarie 1: [redacted] Scenarie 2: [redacted]	[redacted] [redacted]	[redacted] [redacted]
Nytteværdier fra ALTA-1L	Forskelle i niveau og ændring ml. stadier ift. CROWN	Scenarie 1: [redacted] Scenarie 2: [redacted]	[redacted] [redacted]	[redacted] [redacted]
Varighed af uønskede hændelser på lorlatinib modelleres som median fra CROWN	Se afsnit 3.4.5	Scenarie 1: [redacted] Scenarie 2: [redacted]	[redacted] [redacted]	[redacted] [redacted]
Fald i nytteværdi ved CNS-progression	Se afsnit 3.3	- 20% Scenarie 1: [redacted] Scenarie 2: [redacted] + 20% Scenarie 1: [redacted] Scenarie 2: [redacted]	[redacted] [redacted] [redacted] [redacted]	[redacted] [redacted] [redacted] [redacted]



Probabilistisk følsomhedsanalyse

Grundet den væsentlige underliggende strukturelle usikkerhed i modellen, vurderer Medicinrådet, at det ikke er meningsfuldt at præsentere en PSA for sammenligningen af lorlatinib overfor alectinib/brigatinib.

4. Budgetkonsekvenser

4.1 Estimat af patientantal og markedsandel

Ansøger har antaget, at der vil være ca. 35 patienter om året vil være kandidater til 1. linjebehandling. Hvis lorlatinib anbefales, forventes lorlatinib at få en markedsandel på 95 % af patienterne om året, mens de resterende patienter vil blive behandlet med brigatinib. Hvis lorlatinib ikke anbefales, forventes brigatinib at bibeholde en markedsandel på 95 % af patienterne baseret på Medicinrådets lægemiddelrekommandation vedrørende lægemidler til 1. linjebehandling af uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft [10], mens de resterende patienter behandles med alectinib.

Medicinrådets vurdering af ansøgers budgetkonsekvensanalyse

Medicinrådet er enig i, at ca. 35 patienter pr. år forventes at være kandidater til behandling med lorlatinib til den pågældende indikation.

Tabel 43. Medicinrådets estimat af antal nye patienter pr. år

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales					
Lorlatinib	33	33	33	33	33
Alectinib	0	0	0	0	0
Brigatinib	2	2	2	2	2
Anbefales ikke					
Lorlatinib	0	0	0	0	0
Alectinib	2	2	2	2	2
Brigatinib	33	33	33	33	33

4.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen

Medicinrådet estimerer, at anvendelse af lorlatinib vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5. Resultatet er præsenteret i Tabel 44.

Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. -6,5 mio. DKK i år 5.



Tabel 44. Medicinrådets analyse af totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	■	■	■	■	■
Anbefales ikke	■	■	■	■	■
Totale budgetkonsekvenser	■	■	■	■	■



5. Referencer

1. Remon J, Besse B. Brain Metastases in Oncogene-Addicted Non-Small Cell Lung Cancer Patients: Incidence and Treatment. *Front Oncol.* 2018;8:88.
2. European Medicines Agency. SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS - Lorviqua [internet]. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lorviqua-epar-product-information_en.pdf
3. Shaw AT, Bauer TM, Marinis F de, Felip E, Goto Y, Liu G, et al. First-Line Lorlatinib or Crizotinib in Advanced ALK-Positive Lung Cancer. *New England Journal of Medicine.* 2020;383(21):2018–29.
4. Mok T, Camidge DR, Gadgeel SM, Rosell R, Dziadziuszko R, Kim D-W, et al. Updated overall survival and final progression-free survival data for patients with treatment-naïve advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer in the ALEX study. *Annals of Oncology.* 2020;31(8):1056–64.
5. Camidge DR, Kim HR, Ahn M-J, Yang JCH, Han J-Y, Hochmair MJ, et al. Brigatinib Versus Crizotinib in ALK Inhibitor–Naïve Advanced ALK-Positive NSCLC: Final Results of Phase 3 ALTA-1L Trial. *Journal of Thoracic Oncology.* 2021;16(12):2091–108.
6. NORDCAN - Association of the Nordic Cancer. Danmark - Lunge. 2023 sep s. 2.
7. Dansk Lunge Cancer Gruppe/Register. Dansk Lunge Cancer Register - Årsrapport 2023 [internet]. 2024 dec [citeret 17. januar 2025] s. 157. Tilgængelig fra: <https://www.lungecancer.dk/wp-content/uploads/2024/12/DLCR-%C3%85rsrapport-2023.pdf>
8. Danske Lunge Cancer Gruppe. Pallierende onkologisk behandling af ikke-småcellet lungekræft uden onkogen drivermutation [internet]. 2024. (Kliniske Retningslinjer | Kræft). Tilgængelig fra: https://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer/opdelt-paa-dmcg/lungecancer/pallierende-onkologisk-behandling/dlcr_rl_pall-onk-beh-ikke-smacellet_ikke-onkogen_-v1.0_admgodk_12122024.pdf
9. Arbour KC, Riely GJ. Diagnosis and Treatment of Anaplastic Lymphoma Kinase–Positive Non–Small Cell Lung Cancer. *Hematology/Oncology Clinics of North America.* 2017;31(1):101–11.
10. Medicinrådet. Medicinrådets lægemiddelrekommandation vedrørende lægemidler til førstelinjebehandling af uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft. [internet]. 2022. Tilgængelig fra: <https://medicinraadet.dk/media/mtpdn0fm/medicnr%C3%A5dets-l%C3%A6gemiddelrek-og-behandlingsvejl-vedr-1-linjebehandling-af-uhelbredelig-ikke-sm%C3%A5cellet-lungekr%C3%A6ft-vers-2-0.pdf>



11. Danske Lunge Cancer Gruppe. Pallierende onkologisk behandling af onkogen-dreven ikke-småcellet lungekræft [internet]. 2024. (Kliniske Retningslinjer | Kræft). Tilgængelig fra: https://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/kliniske-retningslinjer-opdelt-pa-dmcg/dlcg/dlcg_pal_onkogen_dreven_nslc_v.1_admgodk_010724.pdf
12. Solomon BJ, Bauer TM, Mok TSK, Liu G, Mazieres J, De Marinis F, et al. Efficacy and safety of first-line lorlatinib versus crizotinib in patients with advanced, ALK-positive non-small-cell lung cancer: updated analysis of data from the phase 3, randomised, open-label CROWN study. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2023;11(4):354–66.
13. Solomon BJ, Liu G, Felip E, Mok TSK, Soo RA, Mazieres J, et al. Lorlatinib Versus Crizotinib in Patients With Advanced ALK-Positive Non–Small Cell Lung Cancer: 5-Year Outcomes From the Phase III CROWN Study. *JCO*. 2024;42(29):3400–9.
14. Camidge DR, Dziadziuszko R, Peters S, Mok T, Noe J, Nowicka M, et al. Updated Efficacy and Safety Data and Impact of the EML4-ALK Fusion Variant on the Efficacy of Alectinib in Untreated ALK-Positive Advanced Non–Small Cell Lung Cancer in the Global Phase III ALEX Study. *Journal of Thoracic Oncology*. 2019;14(7):1233–43.
15. European Medicines Agency. SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS - Alecensa [internet]. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/alecensa-epar-product-information_en.pdf
16. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, Gadgeel S, Ahn JS, Kim D-W, et al. Alectinib versus Crizotinib in Untreated *ALK* -Positive Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2017;377(9):829–38.
17. Pérol M, Pavlakis N, Levchenko E, Platania M, Oliveira J, Novello S, et al. Patient-reported outcomes from the randomized phase III ALEX study of alectinib versus crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2019;138:79–87.
18. European Medicines Agency. SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS - Alunbrig [internet]. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/alunbrig-epar-product-information_en.pdf
19. Camidge DR, Kim HR, Ahn M-J, Yang JC-H, Han J-Y, Lee J-S, et al. Brigatinib versus Crizotinib in *ALK* -Positive Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(21):2027–39.
20. Ou S-HI, Solomon BJ, Besse B, Bearz A, Lin C-C, Chiari R, et al. Final Overall Survival and Long-Term Safety of Lorlatinib in Patients With ALK-Positive NSCLC From the Pivotal Phase 2 Study: A Brief Report. *Journal of Thoracic Oncology* [internet]. 2024 [citeret 12. februar 2025];0(0). Tilgængelig fra: [https://www.jto.org/article/S1556-0864\(24\)02484-5/fulltext](https://www.jto.org/article/S1556-0864(24)02484-5/fulltext)
21. Inc. P. A Phase 3, Randomized, Open Label Study of Lorlatinib (PF-06463922) Monotherapy Versus Crizotinib Monotherapy in the First Line Treatment of Patients With Advanced ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer. 2023;



22. 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(1):84.
23. Nafees B, Lloyd AJ, Dewilde S, Rajan N, Lorenzo M. Health state utilities in non-small cell lung cancer: An international study. *Asia-Pac J Clin Oncology* [internet]. 2017 [citeret 11. marts 2025];13(5). Tilgængelig fra: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ajco.12477>
24. Brigatinib for ALK-positive advanced non-small-cell lung cancer that has not been previously treated with an ALK inhibitor [ID1468] - committee papers [internet]. [citeret 25. februar 2025]. Tilgængelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta670/evidence/final-appraisal-determination-committee-papers-pdf-8964111853>
25. Cost of Managing Brain Metastases in Patients with ALK+ aNSCLC Receiving First-Line Tyrosine Kinase Inhibitors (TKIs) in Sweden (poster) [internet]. [citeret 25. februar 2025]. Tilgængelig fra: https://www.ispor.org/docs/default-source/euro2024/ispor-eu2024cost-of-bm-swedenposterv8final144194-pdf.pdf?sfvrsn=83f983_0
26. Le H, Montero DL, Lowry C, Lawless H, Baijal S. P2.10-05 Cost of Managing Brain Metastases in Patients with ALK+ aNSCLC with First-Line Tyrosine Kinase Inhibitors (TKIs) in the UK. *Journal of Thoracic Oncology*. 2023;18(11):S353–4.



6. Sammensætning af fagudvalg

Medicinrådets fagudvalg vedrørende lungekræft	
Forperson	Indstillet af
Lotte Holm Land <i>Overlæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Selskab for Klinisk Onkologi (repræsenterer også Region Syddanmark)
Medlemmer	Udpeget af
Anja Pagh <i>Afdelingslæge</i>	Region Nordjylland
Hjørdis Hjalting Schmidt <i>Afdelingslæge</i>	Region Midtjylland
Irina Lodina <i>Afdelingslæge</i>	Region Sjælland
Rikke Andersen <i>Afdelingslæge</i>	Region Hovedstaden
Annie Lorenzen <i>Klinisk farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Sidsel Arnspang Pedersen <i>Afdelingslæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Niels Christensen <i>Afdelingslæge</i>	Dansk Lungemedicinsk Selskab
Steen Riisgaard de Blanck (næstforperson) <i>Afdelingslæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Onkologi
Kasper Simonsen <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
Eksterne eksperter, som har bidraget til arbejdet	
Maria Lohman Obling <i>Læge</i>	



7. Versionslog

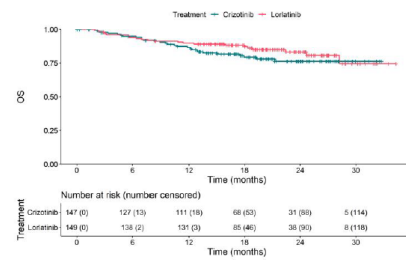
Version	Dato	Ændring
1.0	18. juni 2025	Godkendt af Medicinrådet. <i>Medicinrådet godkendte den 26. oktober 2022 direkte indplacering af lorlatinib i behandlingsvejledningen vedr. førstelinjebehandling af uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft, hvor lorlatinib blev ligestillet med alectinib og brigatinib.</i> <i>Efterfølgende har lægemiddelvirksomheden ansøgt om en revurdering på baggrund af nye data for lorlatinib. Disse data ligger til grund for indeværende vurdering.</i>



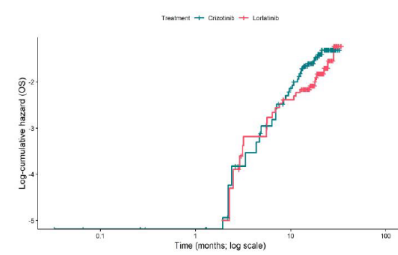
8. Bilag

8.1 Vurdering af antagelse om proportionale hazards

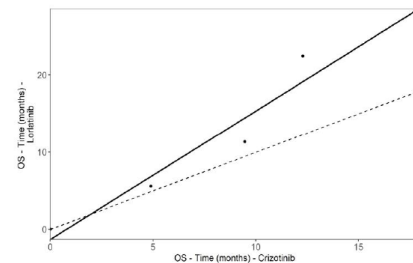
A) Kaplan–Meier plot



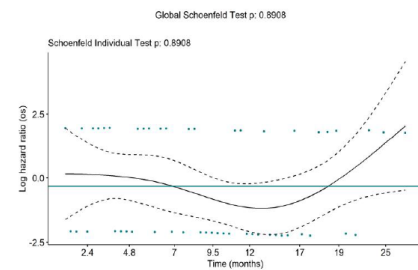
B) Log-cumulative hazard plot



C) Quantile–quantile plot

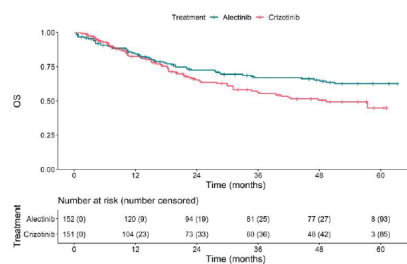


D) Schoenfeld residual plot

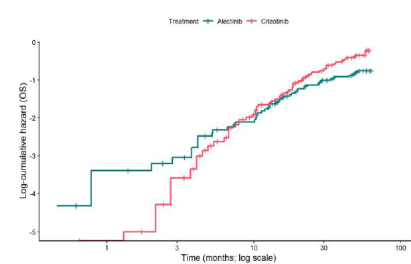


Figur 26. OS for CROWN

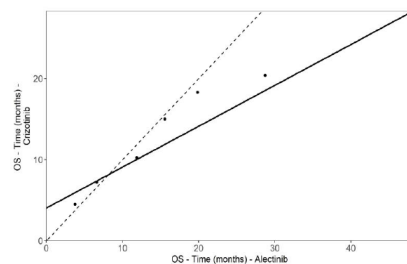
A) Kaplan–Meier plot



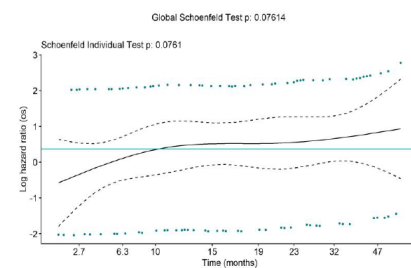
B) Log-cumulative hazard plot



C) Quantile–quantile plot



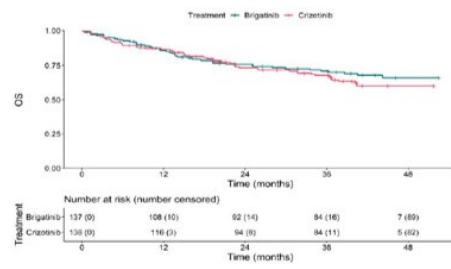
D) Schoenfeld residual plot



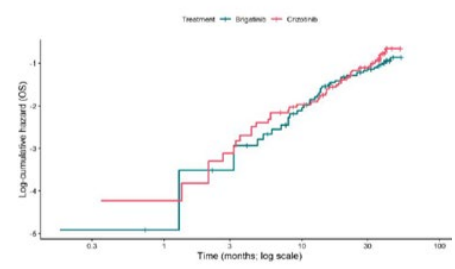
Figur 27. OS for ALEX



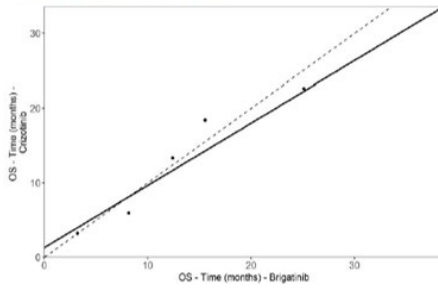
A) Kaplan–Meier plot



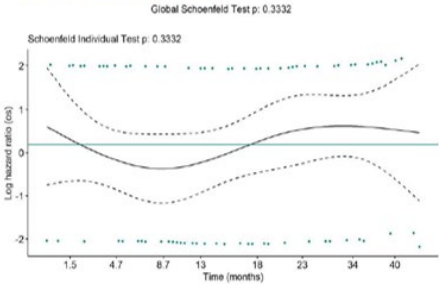
B) Log-cumulative hazard plot



C) Quantile–quantile plot

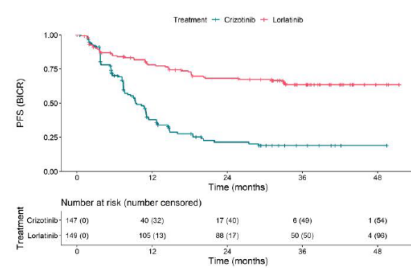


D) Schoenfeld residual plot

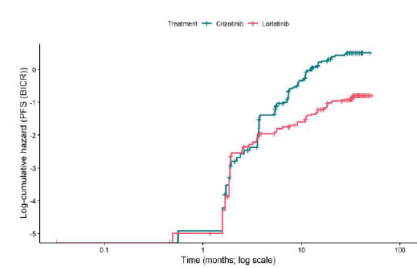


Figur 28. OS for ALTA-1L

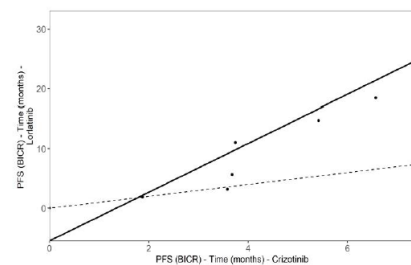
A) Kaplan–Meier plot



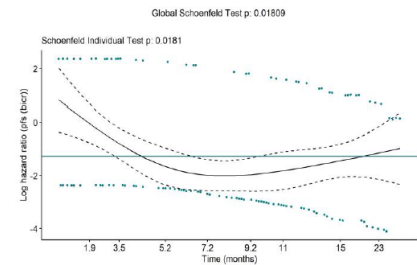
B) Log-cumulative hazard plot



C) Quantile–quantile plot



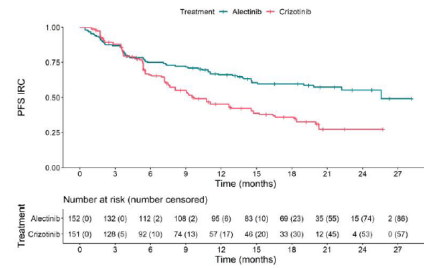
D) Schoenfeld residual plot



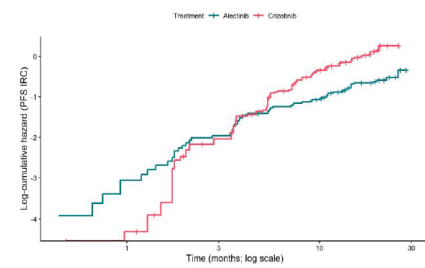
Figur 29. PFS BICR for CROWN



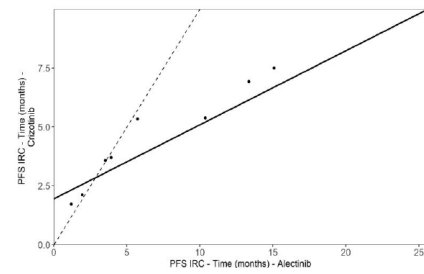
A) Kaplan–Meier plot



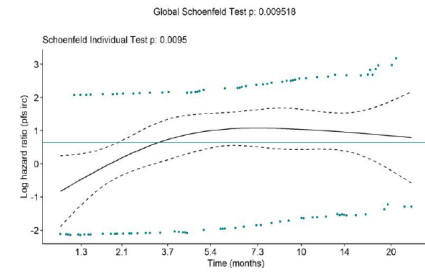
B) Log-cumulative hazard plot



C) Quantile–quantile plot

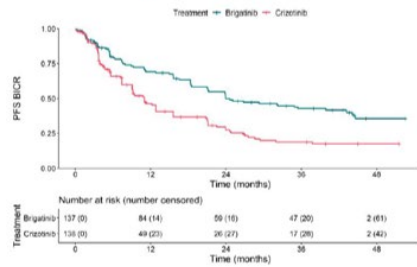


D) Schoenfeld residual plot

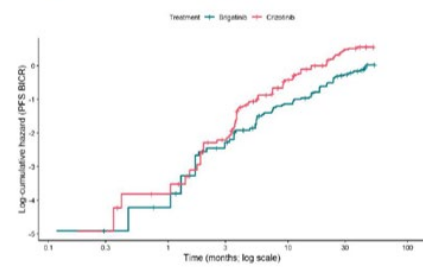


Figur 30. PFS IRC for ALEX

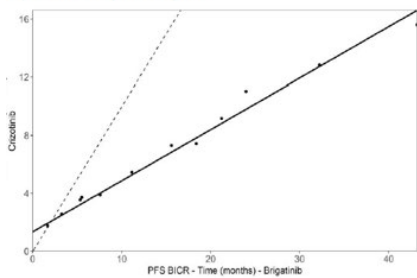
A) Kaplan–Meier plot



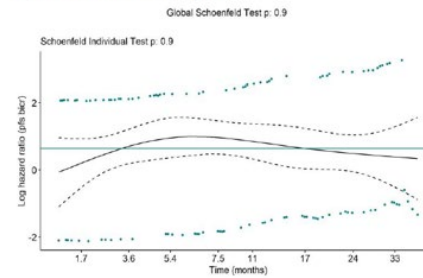
B) Log-cumulative hazard plot



C) Quantile–quantile plot



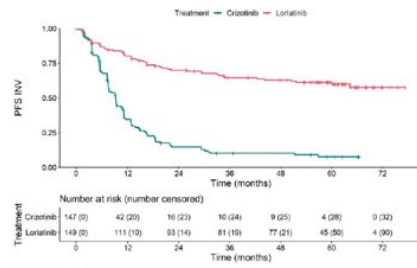
D) Schoenfeld residual plot



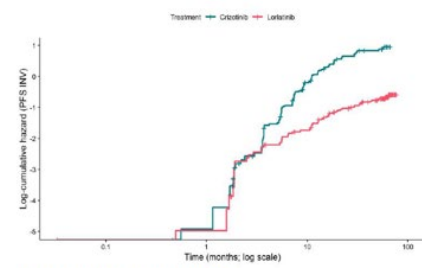
Figur 31. PFS BIRC for ALTA-1L



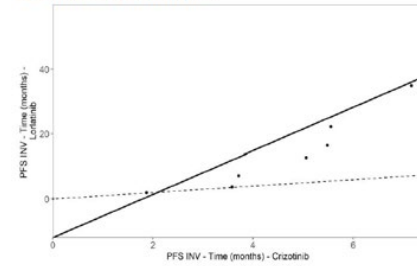
A) Kaplan–Meier plot



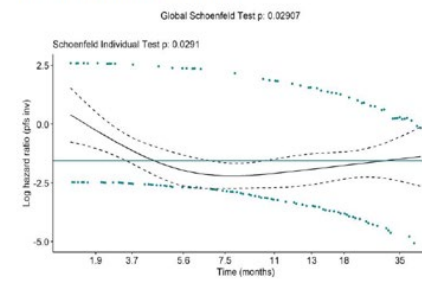
B) Log-cumulative hazard plot



C) Quantile–quantile plot

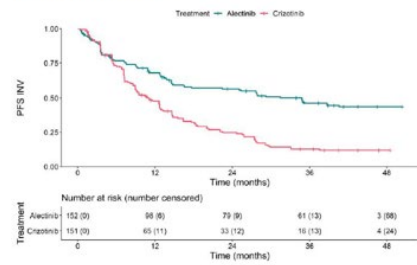


D) Schoenfeld residual plot

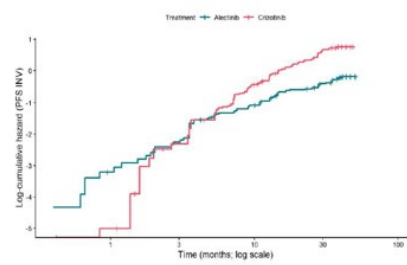


Figur 32. PFS INV for CROWN

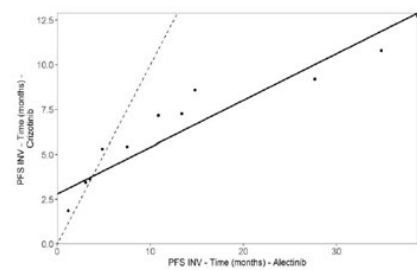
A) Kaplan–Meier plot



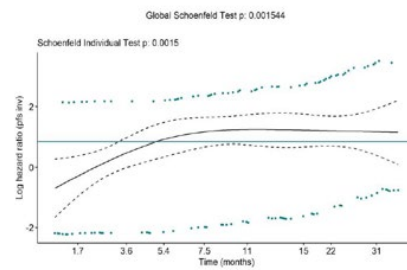
B) Log-cumulative hazard plot



C) Quantile–quantile plot



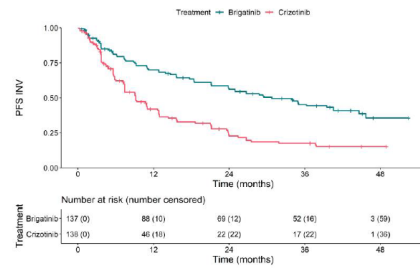
D) Schoenfeld residual plot



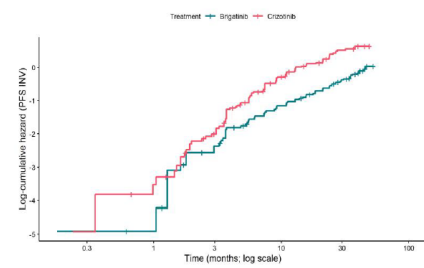
Figur 33. PFS INV for ALEX



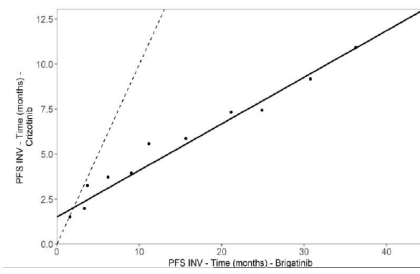
A) Kaplan–Meier plot



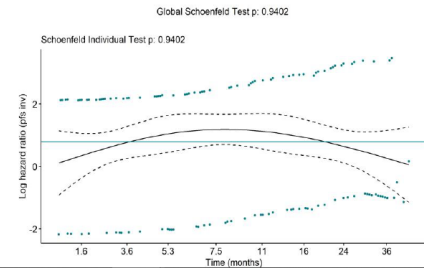
B) Log-cumulative hazard plot



C) Quantile–quantile plot

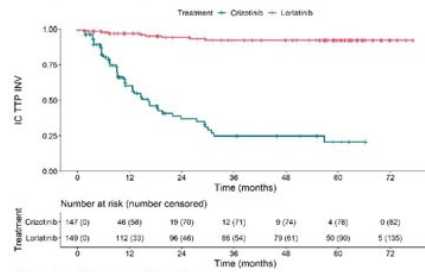


D) Schoenfeld residual plot

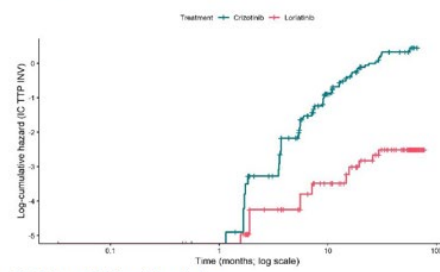


Figur 34. PFS INV for ALTA-1L

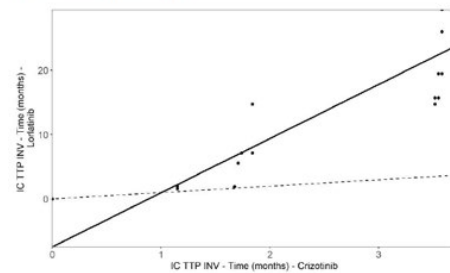
A) Kaplan–Meier plot



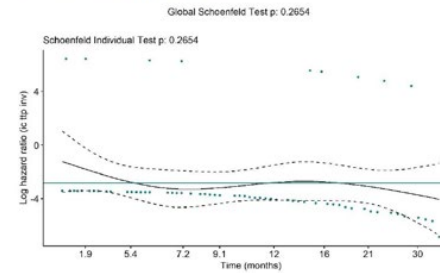
B) Log-cumulative hazard plot



C) Quantile–quantile plot



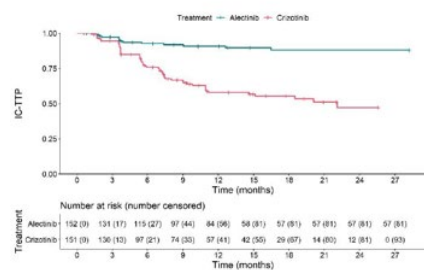
D) Schoenfeld residual plot



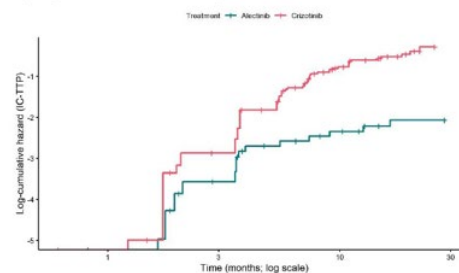
Figur 35. Tid til CNS progression i CROWN



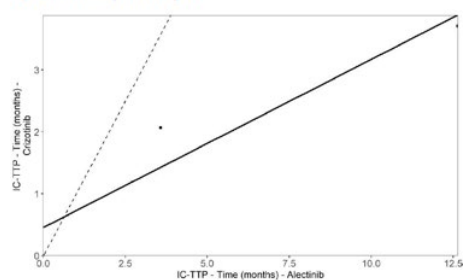
A) Kaplan-Meier plot



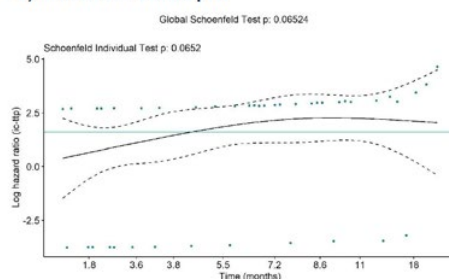
B) Log-cumulative hazard plot



C) Quantile-quantile plot

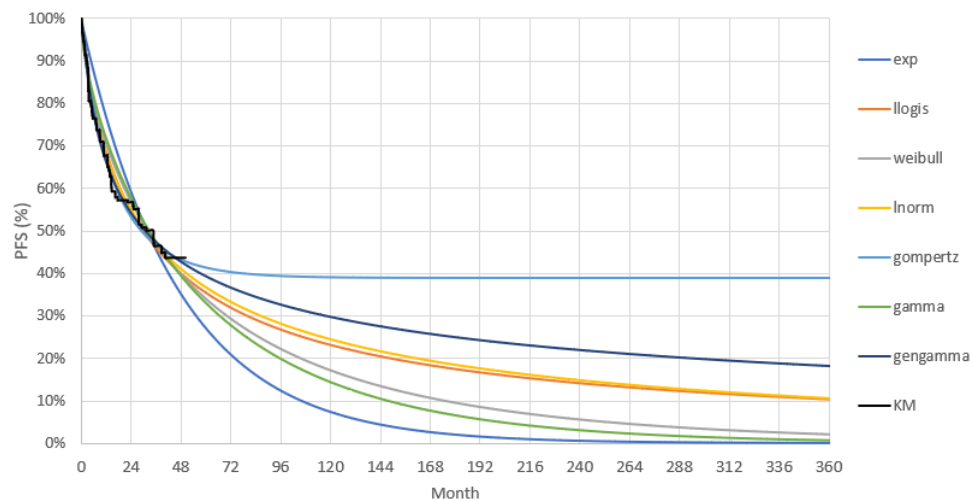


D) Schoenfeld residual plot

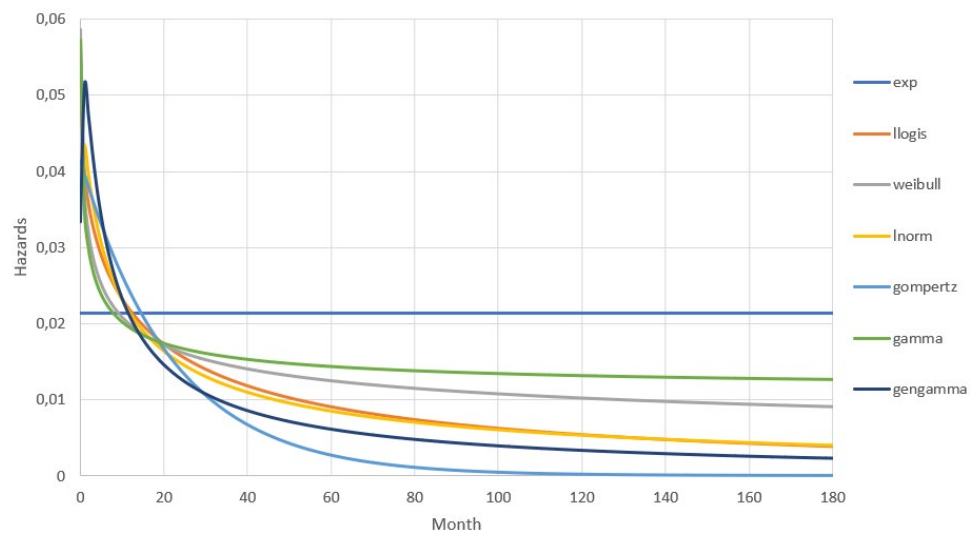


Figur 36. Tid til CNS progression i ALEX

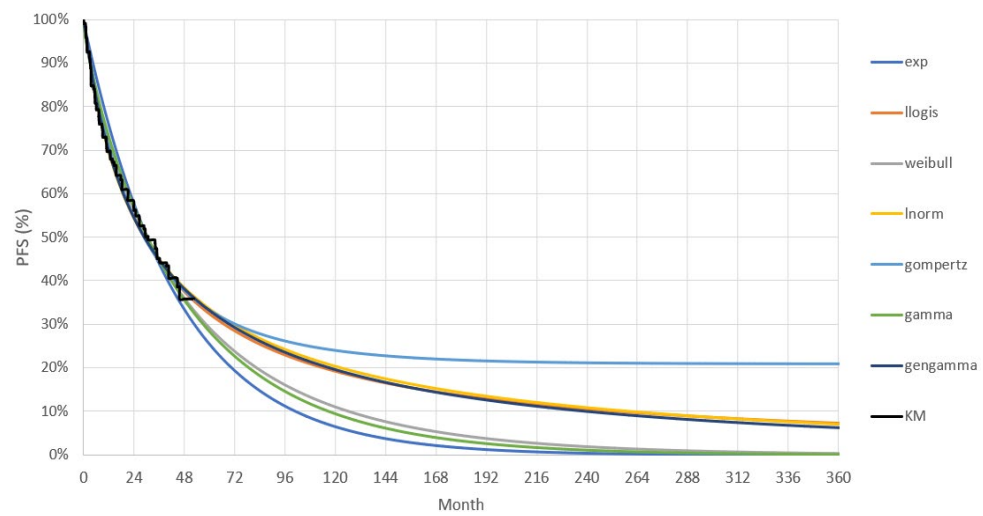
8.2 Medicinrådets fremskrivning af PFS for alectinib og brigatinib



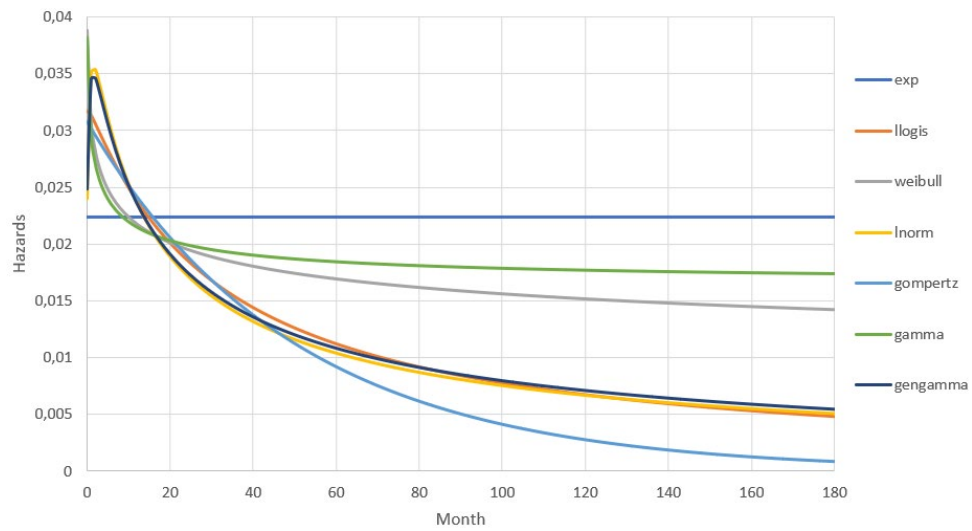
Figur 37. PFS-kurver for standard parametriske ekstrapoleringer af PFS for alectinib



Figur 38. Hazardfunktioner for standard parametriske ekstrapoleringer af PFS for alectinib

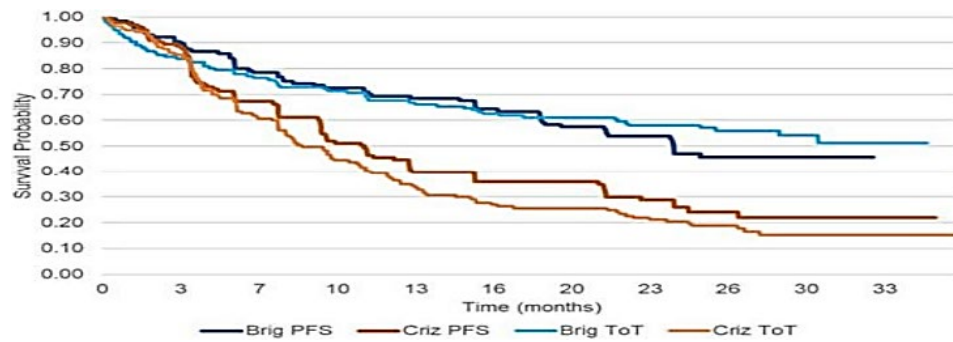


Figur 39. PFS-kurver for standard parametriske ekstrapoleringer af PFS for brigatinib

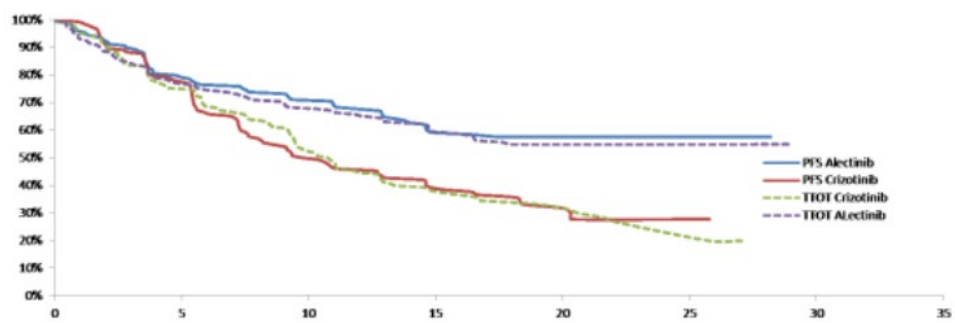


Figur 40. Hazardfunktioner for standard parametriske ekstrapoleringer af PFS for brigatinib

8.3 ToT for alectinib og brigatinib



Figur 41. ToT og PFS for brigatinib og crizotinib i ALTA-1L



Figur 42. ToT og PFS for alectinib og crizotinib i ALEX



8.4 Besvarelsesrater for EQ-5D-5L fra CROWN

Tabel 45. Besvarelsesrate for EQ-5D-5L for lorlatinib i CROWN

Tidspunkter	Patienter "at risk" N	Antallet af patienter, der gennemførte n(%)
████	████	████
████	████	████
████	████	████
████	████	████
████	████	████
████	████	████
████	████	████
████	████	████



8.1 Omkostninger til CNS-progression

Tabel 46. Ressourceforbrug og omkostninger til CNS-progression anvendt i ansøgers analyse

Patienter med CNS-metastaser	År 1		År 2		Enhedsomkostning, DKK	Kilde
	Patienter (%)	Ressourcer (n)	Patienter (%)	Ressourcer (n)		
Specifikke procedurer for behandlingen af metastaser						
Holokraniel hjernestråleterapi	4,0%	5	0%	0	170.533	DRG 2024: 26MP17
Radiooperation eller stereotaktisk stråleterapi	43,3%	3	22%	3	7.412	DRG 2024: 27MP10
Kirurgisk resektion	5,7%	1	1%	1	170.533	DRG 2024: 26MP17
Ingen	47,0%	0	77%	0	0	
Indlæggelser						
Generel indlæggelse (akutte komplikationer relateret til hjernemetastaser)	16,7%	1	33%	1	45.583	DRG 2024: 04MA07
Stråleonkologi	1,3%	2	7%	2	2.237	DRG 2024: 04MA98
Planlagt operation	5,3%	1	0%	0	7.412	DRG 2024: 27MP10
Besøg						



Patienter med CNS-metastaser	År 1		År 2		Enhedsomkostning, DKK	Kilde
	Patienter (%)	Ressourcer (n)	Patienter (%)	Ressourcer (n)		
Medicinsk onkologi	70,0%	13	70%	13	1.311	DRG 2024: 04MA98
Akutte behandlinger	70,0%	2	70%	2	1.311	DRG 2024: 04MA98
Stråleoncologi (første besøg)	70,0%	16	70%	16	2.237	DRG 2024: 04MA98
Stråleoncologi (efterfølgende besøg)	30,0%	16	30%	16	2.237	DRG 2024: 04MA98
Kirurgi	10,0%	2	10%	2	7.412	DRG 2024: 27MP10
Laboratorieprøver						
Blodtælling	100,0%	12	100%	12	0	Antages inkluderet i DRG-takster
Biokemi	100,0%	12	100%	12	0	Antages inkluderet i DRG-takster
Toracentese	10,0%	1	10%	1	1.311	DRG 2024: 04MA98
Billeddiagnostiske teknikker						
Knoglescintigrafi	3,0%	1	3%	1	3.620	DRG 2024: 36PR07
Cerebral MRI	94,3%	4	94%	4	2.142	DRG 2024: 30PR03



Patienter med CNS-metastaser	År 1		År 2		Enhedsomkostning, DKK	Kilde
	Patienter (%)	Ressourcer (n)	Patienter (%)	Ressourcer (n)		
Thorax/abdomen CT-scanning	100,0%	4	100%	4	2.585	DRG 2024: 30PR06
Hjerne-CT-scanning	4,0%	2,7	4%	2,7	2.021	DRG 2024: 30PR07



8.1 Probabilistisk følsomhedsanalyse

Parameter label	Mean	LB	UB	Dist
Patient Characteristics				
Mean age at baseline	57,45	55,921	58,978	Normal
Average weight (kg)	65,35	63,756	66,944	Normal
Average height (cm)	164,13	163,025	165,230	Normal
Percentage of PFS events that are deaths	16,36%	0,079	0,271	Beta
Percentage of PFS events that are deaths comparator	4,3%	0,014	0,087	Beta
Drug costs				
RDI (%) - Lorlatinib	92%	0,90	0,94	Beta
RDI (%) - Alectinib	96%	0,94	0,97	Beta
RDI (%) - Brigatinib	86%	0,82	0,89	Beta
Lorlatinib - CROWN dose distribution - 100 mg	75,92%	-	-	Dirichlet
Lorlatinib - CROWN dose distribution - 75 mg	14,30%	-	-	Dirichlet
Lorlatinib - CROWN dose distribution - 50 mg	6,94%	-	-	Dirichlet
Lorlatinib - CROWN dose distribution - 25 mg	0,00%	-	-	Dirichlet
Lorlatinib - CROWN dose distribution - 0 mg	2,84%	-	-	Dirichlet
Subsequent treatment				
Lorlatinib - subs. treatment % - Alectinib	0,00%	0,00	0,00	Beta
Lorlatinib - subs. treatment % - Crizotinib	0,00%	0,00	0,00	Beta
Lorlatinib - subs. treatment % - Ceritinib	0,00%	0,00	0,00	Beta
Lorlatinib - subs. treatment % - Brigatinib	0,00%	0,00	0,00	Beta
Lorlatinib - subs. treatment % - Lorlatinib	0,00%	0,00	0,00	Beta
Lorlatinib - subs. treatment % - Chemo-therapy	100,00%	1,00	1,00	Beta



Parameter label	Mean	LB	UB	Dist
Lorlatinib - subs. treatment % - Immuno-therapy	0,00%	0,00	0,00	Beta
Lorlatinib - subs. treatment % - VEGF-R	0,00%	0,00	0,00	Beta
Alectinib - subs. treatment % - Alectinib	0,00%	0,00	0,00	Beta
Alectinib - subs. treatment % - Crizotinib	0,00%	0,00	0,00	Beta
Alectinib - subs. treatment % - Ceritinib	0,00%	0,00	0,00	Beta
Alectinib - subs. treatment % - Brigatinib	0,00%	0,00	0,00	Beta
Alectinib - subs. treatment % - Lorlatinib	100,00%	1,00	1,00	Beta
Alectinib - subs. treatment % - Chemotherapy	0,00%	0,00	0,00	Beta
Alectinib - subs. treatment % - Immuno-therapy	0,00%	0,00	0,00	Beta
Alectinib - subs. treatment % - VEGF-R	0,00%	0,00	0,00	Beta
Brigatinib - subs. treatmentt % - Alectinib	0,00%	0,00	0,00	Beta
Brigatinib - subs. treatmentt % - Crizotinib	0,00%	0,00	0,00	Beta
Brigatinib - subs. treatmentt % - Ceritinib	0,00%	0,00	0,00	Beta
Brigatinib - subs. treatmentt % - Brigatinib	0,00%	0,00	0,00	Beta
Brigatinib - subs. treatmentt % - Lorlatinib	100,00%	1,00	1,00	Beta
Brigatinib - subs. treatmentt % - Chemo-therapy	0,00%	0,00	0,00	Beta
Brigatinib - subs. treatmentt % - Immuno-therapy	0,00%	0,00	0,00	Beta
Brigatinib - subs. treatmentt % - VEGF-R	0,00%	0,00	0,00	Beta
Subsequent treatment durations				
Alectinib - subs. treatment duration (months)	■	■	■	Normal
Crizotinib - subs. treatment duration (months)	■	■	■	Normal
Ceritinib - subs. treatment duration (months)	■	■	■	Normal



Parameter label	Mean	LB	UB	Dist
Brigatinib - subs. treatment duration (months)				Normal
Lorlatinib - subs. treatment duration (months)				Normal
Chemotherapy - subs. treatment duration (months)				Normal
Immunotherapy - subs. treatment duration (months)				Normal
VEGF-R - subs. treatment duration (months)				Normal
HCRU				
RU frequency: Oncology outpatient (f) first cycle on treatment	1,00	0,80	1,20	Normal
RU frequency: Full blood test first cycle on treatment	1,00	0,80	1,20	Normal
RU frequency: Biochemistry first cycle on treatment	1,00	0,80	1,20	Normal
RU frequency: Oncology outpatient (s) subsequent cycles on treatment	1,00	0,80	1,20	Normal
RU frequency: GP visit subsequent cycle on treatment	1,00	0,80	1,20	Normal
RU frequency: Cancer nurse subsequent cycles on treatment	1,00	0,80	1,20	Normal
RU frequency: Full blood test subsequent cycles on treatment	1,00	0,80	1,20	Normal
RU frequency: Biochemistry subsequent cycles on treatment	1,00	0,80	1,20	Normal
RU frequency: CT scan subsequent cycles on treatment	0,33	0,27	0,40	Normal
RU frequency: MRI subsequent cycles on treatment	0,17	0,13	0,20	Normal
RU frequency: ECG subsequent cycles on treatment	0,33	0,27	0,40	Normal



Parameter label	Mean	LB	UB	Dist
RU frequency: Oncology outpatient (s) subsequent cycles off treatment	1,00	0,80	1,20	Normal
RU frequency: GP visit subsequent cycle off treatment	1,00	0,80	1,20	Normal
RU frequency: Cancer nurse subsequent cycles off treatment	1,00	0,80	1,20	Normal
RU frequency: Full blood test subsequent cycles off treatment	1,00	0,80	1,20	Normal
RU frequency: Biochemistry subsequent cycles off treatment	1,00	0,80	1,20	Normal
RU frequency: CT scan subsequent cycles off treatment	0,33	0,27	0,40	Normal
RU frequency: MRI subsequent cycles off treatment	0,17	0,13	0,20	Normal
RU proportion: Oncology outpatient (f) first cycle on treatment	100,00%	1,00	1,00	Beta
RU proportion: Full blood test first cycle on treatment	100,00%	1,00	1,00	Beta
RU proportion: Biochemistry first cycle on treatment	100,00%	1,00	1,00	Beta
RU proportion: Oncology outpatient (s) subsequent cycles on treatment	100,00%	1,00	1,00	Beta
RU proportion: GP visit subsequent cycle on treatment	0,00%	0,00	0,00	Beta
RU proportion: Cancer nurse subsequent cycles on treatment	0,00%	0,00	0,00	Beta
RU proportion: Full blood test subsequent cycles on treatment	100,00%	1,00	1,00	Beta
RU proportion: Biochemistry subsequent cycles on treatment	100,00%	1,00	1,00	Beta
RU proportion: CT scan subsequent cycles on treatment	100,00%	1,00	1,00	Beta



Parameter label	Mean	LB	UB	Dist
RU proportion: MRI subsequent cycles on treatment	100,00%	1,00	1,00	Beta
RU proportion: X-ray subsequent cycles on treatment	100,00%	1,00	1,00	Beta
RU proportion: ECG subsequent cycles on treatment	100,00%	1,00	1,00	Beta
RU proportion: Oncology outpatient (s) subsequent cycles off treatment	100,00%	1,00	1,00	Beta
RU proportion: GP visit subsequent cycle off treatment	0,00%	0,00	0,00	Beta
RU proportion: Cancer nurse subsequent cycles off treatment	0,00%	0,00	0,00	Beta
RU proportion: Full blood test subsequent cycles off treatment	100,00%	1,00	1,00	Beta
RU proportion: Biochemistry subsequent cycles off treatment	100,00%	1,00	1,00	Beta
RU proportion: CT scan subsequent cycles off treatment	100,00%	1,00	1,00	Beta
RU proportion: MRI subsequent cycles off treatment	100,00%	1,00	1,00	Beta
RU proportion: X-ray subsequent cycles off treatment	100,00%	1,00	1,00	Beta
Resource use - Patients without CNS metastases (First and subsequent years) - Hospitalizations	DKK 3.783,39	3.041,86	4.524,92	Normal
Resource use - Patients without CNS metastases (First and subsequent years) - Medical visits	DKK 20.901,00	16.804,48	24.997,52	Normal
Resource use - Patients without CNS metastases (First and subsequent years) - Laboratory tests	DKK 131,10	105,40	156,80	Normal
Resource use - Patients without CNS metastases (First and subsequent years) - Imaging techniques	DKK 13.042,00	10.485,81	15.598,19	Normal



Parameter label	Mean	LB	UB	Dist
Resource use - Patients with CNS metastases (First year) - Specific procedures for the treatment of metastases	DKK 20.830,97	16.748,17	24.913,76	Normal
Resource use - Patients with CNS metastases (First year) - Hospitalizations	DKK 8.063,36	6.482,97	9.643,75	Normal
Resource use - Patients with CNS metastases (First year) - Medical visits	DKK 50.298,70	40.440,34	60.157,06	Normal
Resource use - Patients with CNS metastases (First year) - Laboratory tests	DKK 131,10	105,40	156,80	Normal
Resource use - Patients with CNS metastases (First year) - Imaging techniques	DKK 18.743,80	15.070,08	22.417,51	Normal
Resource use - Patients with CNS metastases (Subsequent years) - Specific procedures for the treatment of metastases	DKK 6.519,42	5.241,64	7.797,21	Normal
Resource use - Patients with CNS metastases (Subsequent years) - Hospitalizations	DKK 15.515,53	12.474,54	18.556,52	Normal
Resource use - Patients with CNS metastases (Subsequent years) - Medical visits	DKK 50.298,70	40.440,34	60.157,06	Normal
Resource use - Patients with CNS metastases (Subsequent years) - Laboratory tests	DKK 131,10	105,40	156,80	Normal
Resource use - Patients with CNS metastases (Subsequent years) - Imaging techniques	DKK 18.743,80	15.070,08	22.417,51	Normal
Societal				
Hours per visit	3	3,00	3,00	Beta
Proportion of patients that incur transport costs	1	1,00	1,00	Beta
Average distance to hospital (km, round trip)	40	32,16	47,84	Normal
Adverse Events				
AE - Lorlatinib - Hypertriglyceridemia - events (%)	25%	0,18	0,32	Beta
AE - Lorlatinib - Weight increased - events (%)	23%	0,16	0,30	Beta



Parameter label	Mean	LB	UB	Dist
AE - Lorlatinib - Increased lipase level - events (%)	6%	0,03	0,10	Beta
AE - Lorlatinib - Hypercholesterolemia - events (%)	21%	0,15	0,28	Beta
AE - Lorlatinib - Aspartate aminotransferase increased - events (%)	2%	0,00	0,05	Beta
AE - Lorlatinib - Gamma-glutamyltransferase increased - events (%)	6%	0,03	0,10	Beta
AE - Lorlatinib - Hypertension - events (%)	12%	0,07	0,18	Beta
AE - Lorlatinib - Anaemia - events (%)	4%	0,02	0,08	Beta
AE - Lorlatinib - Amylase increased - events (%)	0%	0,00	0,00	Beta
AE - Lorlatinib - Neutropenia - events (%)	1%	0,00	0,02	Beta
AE - Lorlatinib - Blood creatine phosphokinase increased - events (%)	3%	0,01	0,06	Beta
AE - Lorlatinib - Neutrophil count decreased - events (%)	0%	0,00	0,00	Beta
AE - Lorlatinib - Peripheral neuropathy - events (%)	1%	0,00	0,04	Beta
AE - Lorlatinib - Cognitive effects - events (%)	3%	0,01	0,07	Beta
AE - Lorlatinib - Mood effects - events (%)	1%	0,00	0,04	Beta
AE - Crizotinib - Hypertriglyceridemia - events (%)	6%	0,02	0,10	Beta
AE - Crizotinib - Weight increased - events (%)	2%	0,00	0,05	Beta
AE - Crizotinib - Increased lipase level - events (%)	4%	0,01	0,07	Beta
AE - Crizotinib - Hypercholesterolemia - events (%)	4%	0,01	0,07	Beta
AE - Crizotinib - Aspartate aminotransferase increased - events (%)	4%	0,01	0,07	Beta



Parameter label	Mean	LB	UB	Dist
AE - Crizotinib - Gamma-glutamyltransferase increased - events (%)	4%	0,02	0,08	Beta
AE - Crizotinib - Hypertension - events (%)	1%	0,00	0,03	Beta
AE - Crizotinib - Anaemia - events (%)	3%	0,01	0,06	Beta
AE - Crizotinib - Amylase increased - events (%)	1%	0,00	0,03	Beta
AE - Crizotinib - Neutropenia - events (%)	9%	0,05	0,14	Beta
AE - Crizotinib - Blood creatine phosphokinase increased - events (%)	4%	0,02	0,08	Beta
AE - Crizotinib - Neutrophil count decreased - events (%)	8%	0,04	0,14	Beta
AE - Crizotinib - Peripheral neuropathy - events (%)	16%	0,11	0,23	Beta
AE - Crizotinib - Cognitive effects - events (%)	7%	0,03	0,12	Beta
AE - Crizotinib - Mood effects - events (%)	6%	0,03	0,11	Beta
AE - Alectinib - Hypertriglyceridemia - events (%)	0%	0,00	0,00	Beta
AE - Alectinib - Weight increased - events (%)	0%	0,00	0,00	Beta
AE - Alectinib - Increased lipase level - events (%)	0%	0,00	0,00	Beta
AE - Alectinib - Hypercholesterolemia - events (%)	0%	0,00	0,00	Beta
AE - Alectinib - Aspartate aminotransferase increased - events (%)	5%	0,02	0,09	Beta
AE - Alectinib - Gamma-glutamyltransferase increased - events (%)	0%	0,00	0,00	Beta
AE - Alectinib - Hypertension - events (%)	0%	0,00	0,00	Beta
AE - Alectinib - Anaemia - events (%)	6%	0,03	0,10	Beta
AE - Alectinib - Amylase increased - events (%)	0%	0,00	0,00	Beta



Parameter label	Mean	LB	UB	Dist
AE - Alectinib - Neutropenia - events (%)	0%	0,00	0,00	Beta
AE - Alectinib - Blood creatine phosphokinase increased - events (%)	3%	0,01	0,07	Beta
AE - Alectinib - Neutrophil count decreased - events (%)	0%	0,00	0,00	Beta
AE - Alectinib - Peripheral neuropathy - events (%)	0%	0,00	0,00	Beta
AE - Alectinib - Cognitive effects - events (%)	0%	0,00	0,00	Beta
AE - Alectinib - Mood effects - events (%)	0%	0,00	0,00	Beta
AE - Brigatinib - Hypertriglyceridemia - events (%)	0%	0,00	0,00	Beta
AE - Brigatinib - Weight increased - events (%)	0%	0,00	0,00	Beta
AE - Brigatinib - Increased lipase level - events (%)	13%	0,08	0,19	Beta
AE - Brigatinib - Hypercholesterolemia - events (%)	0%	0,00	0,00	Beta
AE - Brigatinib - Aspartate aminotransferase increased - events (%)	2%	0,00	0,05	Beta
AE - Brigatinib - Gamma-glutamyltransferase increased - events (%)	1%	0,00	0,03	Beta
AE - Brigatinib - Hypertension - events (%)	7%	0,04	0,12	Beta
AE - Brigatinib - Anaemia - events (%)	1%	0,00	0,04	Beta
AE - Brigatinib - Amylase increased - events (%)	6%	0,03	0,10	Beta
AE - Brigatinib - Neutropenia - events (%)	0%	0,00	0,00	Beta
AE - Brigatinib - Blood creatine phosphokinase increased - events (%)	24%	0,17	0,31	Beta
AE - Brigatinib - Neutrophil count decreased - events (%)	0%	0,00	0,00	Beta
AE - Brigatinib - Peripheral neuropathy - events (%)	0%	0,00	0,00	Beta



Parameter label	Mean	LB	UB	Dist
AE - Brigatinib - Cognitive effects - events (%)	0%	0,00	0,00	Beta
AE - Brigatinib - Mood effects - events (%)	0%	0,00	0,00	Beta
AE duration - Hypertriglyceridemia	714,00	574,06	853,94	Normal
AE duration - Weight increased	778,00	625,51	930,49	Normal
AE duration - Increased lipase level	30,00	24,12	35,88	Normal
AE duration - Hypercholesterolemia	770,50	619,48	921,52	Normal
AE duration - Aspartate aminotransferase increased	30,00	24,12	35,88	Normal
AE duration - Gamma-glutamyltransferase increased	30,00	24,12	35,88	Normal
AE duration - Hypertension	30,00	24,12	35,88	Normal
AE duration - Anaemia	30,00	24,12	35,88	Normal
AE duration - Amylase increased	30,00	24,12	35,88	Normal
AE duration - Neutropenia	30,00	24,12	35,88	Normal
AE duration - Blood creatine phosphokinase increased	30,00	24,12	35,88	Normal
AE duration - Neutrophil count decreased	30,00	24,12	35,88	Normal
AE duration - Peripheral neuropathy	380,00	305,52	454,48	Normal
AE duration - Cognitive effects	221,00	177,68	264,32	Normal
AE duration - Mood effects	218,00	175,27	260,73	Normal
Lorlatinib: Mean treatment exposure	■	■	■	Normal
Crizotinib: Mean treatment exposure	■	■	■	Normal
Efficacy - Curve fits				
OS: Lorlatinib - Weibull: shape	-	-	-	Multivariate normal
OS: Lorlatinib - Weibull: scale	-	-	-	Multivariate normal



Parameter label	Mean	LB	UB	Dist
CNS-PFS: Lorlatinib - Exponential: Rate	-	-	-	Multivariate normal
PFS: Lorlatinib - Weibull: shape	-	-	-	Multivariate normal
PFS: Lorlatinib - Weibull: scale	-	-	-	Multivariate normal
PFS: Alectinib - Gamma: shape	-	-	-	Multivariate normal
PFS: Alectinib - Gamma: rate	-	-	-	Multivariate normal
PFS: Brigatinib - Gamma: shape	-	-	-	Multivariate normal
PFS: Brigatinib - Gamma: rate	-	-	-	Multivariate normal
PPS: Crizotinib - Exponential (EXP 1001 trial - EXP:3B cohorts)	-	-	-	Multivariate normal
Percentage of PFS events that are deaths	16,36%	0,079	0,271	Beta
Percentage of PFS events that are deaths comparator	4,3%	0,014	0,087	Beta
Utilities				
Progression-free utility (on treatment)	0,910	0,67	1,00	Beta
Progression-free utility (off treatment)	0,910	0,67	1,00	Beta
Progressed utility (on treatment)	0,806	0,63	0,94	Beta
Progressed utility (off treatment)	0,806	0,63	0,94	Beta
CNS-progressed utility (on treatment)	0,448	0,36	0,54	Beta
AE - utility decrement: Hypertriglyceridemia	-0,04	-0,03	-0,05	Beta
AE - utility decrement: Weight increased	-0,04	-0,03	-0,05	Beta
AE - utility decrement: Increased lipase level	-0,04	-0,03	-0,05	Beta
AE - utility decrement: Hypercholesterolemia	-0,04	-0,03	-0,05	Beta



Parameter label	Mean	LB	UB	Dist
AE - utility decrement: Aspartate aminotransferase increased	-0,04	-0,03	-0,05	Beta
AE - utility decrement: Gamma-glutamyltransferase increased	-0,04	-0,03	-0,05	Beta
AE - utility decrement: Hypertension	-0,04	-0,03	-0,05	Beta
AE - utility decrement: Anaemia	-0,04	-0,03	-0,05	Beta
AE - utility decrement: Amylase increased	-0,04	-0,03	-0,05	Beta
AE - utility decrement: Neutropenia	-0,09	-0,06	-0,12	Beta
AE - utility decrement: Blood creatine phosphokinase increased	-0,04	-0,03	-0,05	Beta
AE - utility decrement: Neutrophil count decreased	-0,04	-0,03	-0,05	Beta
AE - utility decrement: Peripheral neuropathy	-0,09	-0,08	-0,10	Beta
AE - utility decrement: Cognitive effects	-0,09	-0,08	-0,10	Beta
AE - utility decrement: Mood effects	-0,09	-0,08	-0,10	Beta

Medicinrådets sekretariat

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

+ 45 70 10 36 00

medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk